

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



Université Constantine 1
Institut des Sciences Vétérinaires

جامعة قسنطينة 1
معهد العلوم البيطرية



DEPARTEMENT : Médecine, chirurgie et reproduction.

N° d'ordre : 81/MAG/2014

Série :14/SV_E/2014

Mémoire

Présenté pour l'obtention du diplôme

de Magister en médecine vétérinaire

Option: URGENCES MEDICO-CHIRURGICALES

THEME

**Comparaison des effets sédatifs et analgésiques de deux
molécules morphiniques en association avec de
l'acépromazine
(Étude expérimentale chez le chien)**

Par : Mme .**OUBIRA IBTISSEM**

Jury de soutenance

Président : **Mr. BERERHI. EI** Pr Université de Constantine 1

Rapporteur : **Mr. BOUAZIZ .O** Pr Université de Constantine 1

Examineur : **Mr. KABOUIA.R** MCA Université de Constantine 1

Examineur : **Mr. KERROUR.M** MCA Université de Constantine 1

ANNEE UNIVERSITAIRE : 2013 / 2014

Remerciements

*A Monsieur le Professeur **BERERHI EL HACENE**
Qui nous fait l'honneur d'accepter la présidence de notre
jury de thèse.
Hommage respectueux*

*A Monsieur le professeur **BOUAZIZ OMAR**
Qui m'a fait l'honneur de diriger et de corriger ce travail.
Sincères remerciements.*

*A Monsieur le docteur **KABOUJA RACHID**
Qui nous a fait l'honneur de participer à notre jury de thèse
Qu'il trouve ici l'expression de notre profonde
reconnaissance.*

*A Monsieur le docteur **KERROUR MOUSTAPHA**
Qui nous a fait l'honneur de participer à notre jury de thèse
Chaleureux remerciements*

Dédicaces

A mes parents adorés,

Ce n'est pas en quelques mots que je peux résumer tout ce que vous êtes pour moi ; vous m'avez toujours soutenue et avez toujours cru en moi, vous avez tout fait pour que je puisse réussir, votre fierté est ma plus belle récompense. Promis je vais continuer de faire des rêves encore plus grands, pour qu'ils se réalisent !! Je vous aime, je ne vous le dis pas assez.

A mon mari ASSAD

Pour Ton romantisme, ta patience et ton attention délicate
Merci de m'apporter chaque jour autant de force, de sérénité et de douceur, Ensemble « Rien n'est impossible »
Je t'aime.

A la mémoire de ma grand-mère

qui nous quittée mais qui reste toujours dans mon cœur et dans mon esprit, tu me manque toujours autant **MANI** chérie.

A mes sœurs adorables

Nanou ,rayene,radja pour tout nos moments de partage, de bonheur et de bêtises avec vos fameuses fêtes nocturnes.

A toute **ma famille, cousins, cousines** avec **billo** et **POLIANA** en premier merci pour votre bonté et générosité inconditionnelle.

A mes beaux parents pour leur gentillesse et leur attention

Merci

À Dr .house ou pasha comme tu souhaite !! pour ta contribution dans mon travail en plus de ton écoute merci **IBRAHIM NEZZI**

A **NINOU** une amie d'enfance toujours présente aujourd'hui. Un passé, un présent et, je l'espère de tout cœur, un futur en commun. Une amie en or tout simplement.

Merci d'être présente.

A mes amies : **YASMINE, NABILLA, INSSAF, IKRAM, RANDA** et tout le reste votre absence se sent à l'insitut à chaque fois que j'y vais que des souvenirs !!!

A mes amis de **la post-graduation**, votre connaissance ma vraiment apportée beaucoup, merci

À **l'institut des sciences vétérinaire**,
Sans lequel je ne serais jamais autant épanouie. J'ai trouvé ma voie grâce à lui. Je remercie également tout le corps enseignant et les praticiens qui nous transmettent chaque jour leur savoir ainsi que leur passion pour ce métier.

A **mika** et à **bobychi**,

SOMMAIRE

Introduction.....	01
PREMIERE PARTIE : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE	
Chapitre I : Bases physiologique de la douleur et la sédation	
I. Bases physiologiques de la sédation.....	02
I.1.Définition.....	02
I.2.Indications de la sédation.....	02
I.2 .1. Indications médicales.....	02
I.2.2. Indications chirurgicales.....	03
I.2.2. 1. Applications en anesthésie générale.....	03
I.2.2 .2. Applications en chirurgie.....	03
I.3. Contre indications de la sédation.....	03
I. 4.Mécanismes intervenant dans la sédation et l’anesthésie générale.....	04
I.4.1Site d’action anatomique des sédatifs : le cerveau et la moelle épinière.....	04
I.4.2. site d’action cellulaire des sédatifs et anesthésiques : les synapses.....	04
I.5. précaution d’emploi.....	05
I.5. 1 . Précautions d’emploi d’ordre médical.....	05
I.5. 2. Biais pour le diagnostic.....	06
I.6. conclusion.....	06
II. Bases physiologiques de la douleur.....	07
II.1. Douleur et définitions.....	07
II.1.1. Définition de la douleur par l’IASP.....	07
II .1.2. Les différents types de douleur.....	08
II .1.2.1. Douleur aiguë et douleur chronique.....	08
II .1.2.2. Douleur physiologique et douleur pathologique.....	08
II.2. Voies, relais et centres d’intégration des messages nociceptifs.....	09
II.2.1. Origine de la douleur: les nocicepteurs.....	10
II.2.2. Transmission des messages nociceptifs vers la moelle épinière.....	10
II.2.3. Neurones de relais.....	13
II.2.4. Transmission vers les structures supra-spinales.....	14
II.2.5. Centres de la douleur.....	15
II.2.5.1. La formation réticulée-bulbo-mes encéphalique.....	15
II.2.5.2. Le thalamus.....	15

II.2.5.3. Le système limbique.....	16
II.2.5.4. Le cortex.....	16
II.2.6. Contrôles de la douleur.....	17
II.2.6.1. Contrôles segmentaires.....	17
II.2.6.2. Contrôles inhibiteurs diffus par stimulation nociceptive.....	19
II.2.6.3. Contrôles proprio spinaux.....	19
Chapitre II : Evaluation de la sédation et de la douleur	20
II.1 Evaluation de la sédation.....	20
II.1.1.Evaluation de la sédation selon Hayashi et al.....	20
II.1.2. Evaluation de la sédation selon Kuo et Keegan.....	21
II.1.3. Evaluation de la sédation selon England et Watts.....	22
II.1.4. Evaluation de la sédation selon Kuusela et al.....	23
II.1.5. Evaluation de la sédation selon Young.....	24
II.1.6. Comparaison des différents protocoles d'évaluation de la sédation.....	25
II.2. Evaluation de la douleur.....	26
II.2. 1. Sémiologie de la douleur.....	26
II.2. 2. Méthodes de détection et quantification de la douleur chez le chien.....	26
II.2. 2. 1. Evaluation du comportement.....	26
II.2. 2.2. Paramètres cliniques.....	28
II.2. 2. 3. Utilisation d'une échelle.....	29
1)Echelle Descriptive Simple.....	29
2) Echelle Descriptive Numérique.....	29
3) Echelle Analogique Visuelle.....	29
4) Echelle multiparamétrique : l'échelle de douleur 4AVET.....	30
II.3 conclusion.....	31
Chapitre III : aspects pharmacologiques en lien avec la sédation et la douleur	
Application a l'Acépromazine, la Morphine et au Fentanyl	
III.1.Aspects pharmacologique en lien avec la sédation.....	33
III.1.1.Généralités.....	33
III.1.2.L' Acépromazine.....	34
III.1.2.1. Présentation de l' Acépromazine.....	34
III.1.2.2. Pharmacocinétique.....	35
III.1.2.3. Pharmacodynamie.....	36

III.1.2.3. 1. Mécanisme d'action.....	36
III.1.2.3. 2. Effet sédatif de l'acépromazine.....	36
III.1.2.3. 3. Effets secondaires de l'acépromazine.....	37
A . sur la fonction cardiovasculaire.....	37
B . Effets sur la fonction respiratoire.....	38
C. Effets sur la fonction gastro-intestinal.....	38
D. Effets sur la fonction uro-génitale.....	38
E. Effets hématologiques.....	38
F. Effet sur la thermorégulation.....	38
III.1.2.4. Utilisations thérapeutiques.....	39
III.1.2.4. 1. Indications et contre-indications.....	39
III.1.2.4. 2. Voies d'administration.....	40
III.1.2.4. 3. Posologie.....	40
III.1.2.4. 4. Toxicité.....	40
III.1.2.4. 5. Interactions médicamenteuses.....	40
III.2. Aspects pharmacologique en lien avec la douleur.....	40
III.2.1. LA MORPHINE.....	40
III.2.1. 1. Origine et préparation.....	40
III.2.1. 2. Présentation et propriétés.....	41
III.2.1. 3. Pharmacodynamie, pharmacocinétique.....	41
III.2.1. 3 .3.1 Pharmacocinétique.....	42
1). Absorption.....	42
2). Distribution et paramètre cinétique.....	42
3). Métabolisme et excrétion.....	42
III.2.1. 3 .3.2 .Pharmacodynamie.....	43
1). Les récepteurs morphiniques.....	43
a. Les récepteurs μ	43
b. Les récepteurs κ et γ	44
e. Les récepteurs σ	44
d. Les récepteurs δ	44
c. Les récepteurs ϵ	45
2). Effets analgésiques des morphiniques.....	45
a. Au niveau périphérie.....	45

b. au niveau de la moelle épinière.....	45
c. Action analgésique centrale.....	46
3). Effets pharmacologiques autres que l'analgésie.....	47
a. Action sur l'iris.....	47
b. Action sur la thermorégulation.....	47
c. Action sur le système nerveux central.....	48
d. Action sur le système nerveux autonome.....	48
e. Action antitussive.....	48
f. Action sur l'appareil respiratoire.....	49
g. Action sur l'appareil cardiovasculaire.....	50
h. Action sur le système digestif.....	50
i. Action sur les voies biliaires et pancréatiques.....	51
j. Action sur l'appareil urinaire.....	51
k. Action sur l'appareil locomoteur.....	51
l. Autres.....	51
m. action de dépendance.....	52
III.2.1. 3.3.3. Thérapeutique.....	53
III.2.1. 3.3.3. 1. Indications.....	53
a. Voie intramusculaire.....	53
b. Voie sous-cutanée.....	54
c. Voie intraveineuse.....	54
d. Voie orale.....	54
e. Voie rectale.....	55
f. Voie locale.....	55
III.2.1. 3.3.32. Effets indésirables.....	55
III.2.2. Le Fentanyl.....	56
III.2.2.1. Propriétés.....	56
III.2.2.2. Pharmacocinétique.....	56
III.2.2.3. Doses.....	56
III.2.2.4. Effets indésirables.....	57

**DEUXIEME PARTIE : COMPARISON DS EFFETS SEDATIFS ET
ANALGESIQUESDE LA MORPHINE, FENTANYL EN ASSOCIATION AVEC
L'ACEPROMAZINE CHEZ LE CHIEN**

I .Introduction	58
I.1.contexte de l'étude.....	58
I.2.objectif de l'étude.....	58
I .3.principe générale de l'étude.....	58
II. Matériels et Méthodes.....	59
II.1. Animaux et groupes d'étude.....	59
II.1 .1 Caractéristiques des animaux.....	59
II.1 .2 Critères d'inclusion dans l'étude.....	59
II.1 .3 Critères de non inclusion dans l'étude.....	59
II.1 .4 Critères d'exclusion après admission.....	59
II.1 .5 Randomisation et constitution des 2 groupes d'études.....	59
II.1 .6 Caractéristiques des animaux.....	59
II.1 .7 Les groupes.....	60
II.2. Déroulement de l'étude	61
II.3 Description des techniques et méthodes utilisées dans l'étude.....	63
II.3 .1 Suivi clinique.....	63
II.3.1.1 Fréquence cardiaque.....	63
II.3 .1.2 La fréquence respiratoire.....	63
II.3 .1.3 Température rectale.....	63
II.3 .2 Suivi de la sédation et de la douleur.....	63
II.4 Expression des résultats et analyse statistique.....	64
III. RESULTAS	65
III.1 Les effets cliniques.....	65
III.1.1La fréquence cardiaque (FC).....	65
III.1.2. La fréquence respiratoire(FR).....	69
III.1.3. La Température.....	74
III.2. Les effets biochimiques.....	77
III.2.1 Le taux de glycémie.....	77
III.2.2 Le taux des protéines totales.....	81
III.2.3. Le taux d'hématocrite.....	85
III.3. L'effet sédatif et analgésique.....	89
III.3. 1.Grille de sédation modifiée de Young	89
III.3. 2.Score de sédation selon EDN (échelle descriptive numérique).....	95

III.3. 3. Score Douleur.....	100
IV. Discussion	
IV.1.Approche critique et qualité du protocole expérimental choisi.....	105
IV.2. Discussion des principaux résultats obtenus	108
IV.2.1.La sédation.....	108
IV.2.2 .L'analgésie.....	109
IV.2.3.Les effets clinique	109
IV.2.3.1. cardiovasculaires.....	109
IV.2.3.2. respiratoires.....	109
IV.2.3.3. la thermorégulation.....	110
IV.2.4.Les effets biochimiques.....	110
IV.2.4.1. Métabolisme glycémique.....	110
IV.2.4.2Protidogramme et hématocrite.....	110

CONCLUSION

RECOMMONDATIONS

LISTE DES ABREVIATION

°C	Degré Celsius
4AVet	Association vétérinaire pour l'anesthésie et l'analgésie animale
ACP	Acépromazine
ACTH	Hormone corticotrope
ADH	Hormone anti diurétique
AMM	autorisation de mise sur le marché
AMP _c	adénosine monophosphate cyclique
ANOVA	Analyse des variances
ASA	Classification de « American Society of Anesthesiologists », du risque anesthésique
CAM	Concentration alvéolaire maximum
CIDN	Control inhibiteur diffus par stimulation nociceptive
EDN	Echelle descriptive numérique
EDS	Echelle descriptive simple
EVA	Echelle visuelle analogue
FC	fréquence cardiaque
FR	fréquence respiratoire
GABA	acide gamma amino butyrique
GH	Growth hormon
IASP	International association for the study of pain
Kg	kilogramme
Min	minutes
S/C	Sous cutanée
SRD	Subnucléus-réticularis dorsalis
VAS	visual analogue scoring

Liste des tableaux

Tableau 1	Grille de sédation par Hayashi et al. (1994).	21
Tableau 2	Grille de sédation par England et Watts (28).	22
Tableau 3	Grille de sédation par Kuusela et al. (29).	23
Tableau 4	grille de sédation de Young.	24
Tableau 5	Tableau comparatif des différentes grilles de sédation.	25
Tableau 6	suiivi des paramètres en fonction du temps.	62
Tableau 7	résultats de FC des deux groupes témoins	65
Tableau 8	FC dans le groupe ACP-M et témoin.	65
Tableau 9	FC dans le groupe ACP-F et témoin	66
Tableau 10	FC dans le groupe ACP-F par rapport au groupe ACP-M.	68
Tableau 11	résultats de FR des deux groupes témoins .	69
Tableau 12	FR dans le groupe ACP-M et témoin.	70
Tableau 13	FR dans le groupe ACP-F et témoin.	71
Tableau 14	FR dans le groupe ACP-F par rapport au groupe ACP-M.	73
Tableau 15	Les résultats de la température des groupes témoins.	74
Tableau 16	Les résultats de la température dans le groupe ACP-M et témoin.	75
Tableau 17	Les résultats de la température dans le groupe ACP-F et témoin.	76
Tableau 18	Les résultats de la température dans le groupe d'association ACP-F par rapport au groupe d'association ACP-M.	76
Tableau 19	les résultats de la glycémie des groupes témoins.	78
Tableau 20	les résultats de la glycémie dans le groupe d'association le groupe ACP-M et témoin.	78
Tableau 21	Les résultats de la glycémie dans le groupe d'association ACP-F et témoin.	79
Tableau 22	les résultats de la glycémie dans le groupe d'association ACP-F par rapport au groupe d'association ACP-M.	80
Tableau 23	les résultats d'analyse du taux de protéines totales des deux groupes témoins .	82
Tableau 24	les résultats d'analyse du taux de protéines totales dans le groupe ACP-M et témoin.	82
Tableau 25	les résultats du taux de protéines totales dans le groupe d'association ACP-F et témoin.	83
Tableau 26	Les résultats du taux de protéines totales dans le groupe d'association ACP-F par rapport au groupe d'association ACP-M.	84
Tableau 27	Les résultats du Taux d'hématocrite des deux groupes témoins .	86
Tableau 28	Les résultats du Taux d'hématocrite dans le groupe d'association ACP-M et témoin.	86
Tableau 29	les résultats du Taux d'hématocrite dans le groupe	87

	d'association ACP-F et témoin.	
Tableau 30	les résultats de Taux d' hématicrite dans le groupe d'association ACP-F par rapport au groupe d'association ACP-M.	88
Tableau 31	les résultats de score de Young dans le groupe d'association de l'Acépromazine et de la morphine.	90
Tableau 32	les résultats du score de Yong dans le groupe d'association ACP-F et témoin.	91
Tableau 33	Les résultats du score de Yong dans le groupe d'association ACP-F par rapport au groupe d'association ACP-M.	93
Tableau 34	Les résultats de score EDN dans le groupe d'association ACP-M et témoin.	95
Tableau 35	Les résultats du score EDN dans le groupe d'association ACP-F et témoin.	96
Tableau 36	Les résultats du score EDN dans le groupe d'association ACP-F par rapport au groupe d'association ACP-M.	98
Tableau 37	Les résultats de score douleur dans le groupe d'association ACP-M et témoin	100
Tableau 38	Les résultats du score douleur dans le groupe d'association ACP-F et témoin	102
Tableau 39	Les résultats du score douleur dans le groupe d'association ACP-F par rapport au groupe d'association ACP-M.	103

Listes des figures

Figure 1	Schématisation de la nociception.	10
Figure 2	Les différentes fibres afférentes primaires.	11
Figure 3	Schématisation du phénomène de « double sensation douloureuse » .	12
Figure 4	Organisation de la corne dorsale de la moelle épinière et projection des fibres Nociceptives afférentes.	13
Figure 5	Schéma des deux principales voies ascendantes de la douleur	15
Figure 6	Schéma récapitulatif des centres de la douleur et de leurs fonctions respectives.	17
Figure 7	Théorie du « Gate Control » de Melzack et Wall (1965).	18
Figure 8	Grille 4AVET d'évaluation clinique de la douleur chez le chien	32
Figure 9	Structure chimique du sulfate de maléate d'acépromazine.	34
Figure 10	Effets de l'acépromazine sur la pression artérielle de chiens anesthésiés.	37

Liste des graphes

Graphe 1	FC dans le groupe ACP-M et témoin.	66
Graphe2	FC dans le groupe ACP-F et témoin	67
Graphe3	FC dans le groupe ACP-F par rapport au groupe ACP-M.	68
Graphe4	FR dans le groupe ACP-M et témoin.	71
Graphe5	FR dans le groupe ACP-F et témoin.	72
Graphe6	FR dans le groupe ACP-F par rapport au groupe ACP-M.	74
Graphe7	Les résultats de la température dans le groupe ACP-M et témoin.	75
Graphe8	Les résultats de la température dans le groupe ACP-F et témoin.	76
Graphe9	Les résultats de la température dans le groupe d'association ACP-F par rapport au groupe d'association ACP-M.	77
Graphe10	les résultats de la glycémie dans le groupe d'association le groupe ACP-M et témoin.	79
Graphe11	Les résultats de la glycémie dans le groupe d'association ACP-F et témoin.	80
Graphe12	les résultats de la glycémie dans le groupe d'association ACP-F par rapport au groupe d'association ACP-M.	81
Graphe13	les résultats d'analyse du taux de protéines totales dans le groupe ACP-M et témoin.	83
Graphe14	les résultats du taux de protéines totales dans le groupe d'association ACP-F et témoin.	84
Graphe15	Les résultats du taux de protéines totales dans le groupe d'association ACP-F par rapport au groupe d'association ACP-M.	85
Graphe16	Les résultats du Taux d'hématocrite dans le groupe d'association ACP-M et témoin.	87
Graphe17	les résultats du Taux d'hématocrite dans le groupe d'association ACP-F et témoin.	88
Graphe18	les résultats de Taux d'hématocrite dans le groupe d'association ACP-F par rapport au groupe d'association ACP-M.	89
Graphe19	les résultats de score de Young dans le groupe d'association de l'Acépromazine et de la morphine.	90
Graphe20	les résultats du score de Yong dans le groupe d'association ACP-F et témoin.	92
Graphe21	Les résultats du score de Yong dans le groupe d'association ACP-F par rapport au groupe d'association ACP-M.	94
Graphe22	Les résultats de score EDN dans le groupe d'association ACP-M et témoin.	95
Graphe23	Les résultats du score EDN dans le groupe d'association ACP-F et témoin.	97
Graphe24	Les résultats du score EDN dans le groupe d'association ACP-F par rapport au groupe d'association ACP-M.	99
Graphe25	Les résultats de score douleur dans le groupe d'association ACP-M et témoin	100

Graphe26	Les résultats du score douleur dans le groupe d'association ACP-F et témoin	102
Graphe27	Les résultats du score douleur dans le groupe d'association ACP-F par rapport au groupe d'association ACP-M.	104

Liste des photos

Photo 1	Photographie d'un algomètre.	29
Photo 2	Echelle visuelle analogue.	30
Photo 3	Acépromazine.	60
Photo 4	Morphine.	60
Photo 5	Fentanyl.	61
Photo 6	cathéter intraveineux mis en place.	61
Photo 7	test de clampage de la phalange distale.	64

Liste des annexes

Annexe 1	Grille de sédation de Yong modifiée d'évaluation de la sédation.
Annexe 2	Classification ASA.
Annexe 3	Echelle descriptive numérique d'évaluation de la sédation.

Introduction

Introduction

En pratique canine, de nombreux actes requièrent une tranquillisation plus ou moins profonde de l'animal.

On recherche donc des protocoles qui engendrent à la fois une sédation profonde, une bonne analgésie et un minimum d'effets indésirables.

Les dérivés des phénothiazines, à l'image de l'acépromazine sont largement utilisés en médecine vétérinaire dans le but de provoquer une sédation chez l'animal. Ce sont des molécules dépourvues d'effets analgésiques (1).

Ces médicaments sont généralement administrés en association avec des opioïdes analgésique, cette combinaison fut appelée la « **neuroleptanalgie** ».

Quand la combinaison phénothiazine – opioïde est utilisée, la synergie semble efficace. L'analgésie et la sédation semblent meilleures que lorsque chaque molécule est administrée séparément (2) (3) (4).

La Morphine est la molécule de référence dans le domaine de l'analgésie opioïde ; dans un but comparatif, son potentiel analgésique est considéré comme équivalent à 1. C'est une pure μ agoniste qui procure l'analgésie pendant 4 heures (5). Le principal effet secondaire suite à son administration est la dépression respiratoire, les vomissements et la diminution du rythme cardiaque(5).

Le fentanyl est une molécule de synthèse de la morphine avec possédant une forte capacité de liaison aux récepteurs μ (5), il a été démontré qu'elle est cent fois plus puissante que la morphine(6) et que son effet est plus rapide surtout en perfusions.

La neuroleptanalgie reste un moyen important pour faciliter la contention des animaux de compagnie en plus de son utilité dans la prémédication, ainsi que dans l'analgésie pour les interventions chirurgicales mineures.

Il a été reporté dans la littérature que les degrés de sédation et d'analgésie suite à l'utilisation de la neuroleptanalgie peuvent varier en fonction de la molécule opioïde utilisée (4) ainsi notre étude a pour but de comparer les effets sédatifs et analgésiques produits par la combinaison de l'acépromazine avec la morphine ou le fentanyl ainsi que leurs influences sur certains paramètres physiologiques chez le chien .

Première partie

*Données bibliographiques sur les sédatifs
et les analgésiques en prémédication
vétérinaire*

Chapitre I : Bases physiologique de la douleur et de la sédation

I. Bases physiologiques de la sédation

I.1. Définition

La sédation se définit par une diminution des réactions locomotrices et par une indifférence de l'animal envers les stimuli extérieurs. Elle est à différencier du sommeil (narcose), qui est un état physiologique ou pharmacologique de repos psychosensoriel associé à une perte complète de relation avec l'environnement extérieur. On distinguera également la sédation de l'anesthésie générale, qui se caractérise par une perte totale de la conscience (narcose) et de toute sensibilité (analgésie).

La sédation est un état intermédiaire entre la tranquillisation (indifférence envers l'environnement extérieur en absence de stimuli) et la narcose (inconscience profonde)(80) (81).

Un sédatif est une molécule qui induit une sédation, mais ce terme ne fait pas référence à une classe de médicaments en particulier. Le terme tranquilisant quant à lui est souvent employé comme synonyme de sédatif, alors qu'il fait référence à une classe de médicaments, les neuroleptiques. Les quatre principales familles qui ont des propriétés sédatives sont : les phénothiazines, les benzodiazépines, les opioïdes et enfin, les alpha-2-agonistes(80).

I.2. Indications de la sédation

I.2.1. Indications médicales

Le recours à une sédation chez le chien, permet de réaliser certains examens complémentaires, telles la radiographie, l'échographie ou encore l'endoscopie des voies aériennes supérieures qui nécessitent une immobilité importante. La sédation augmente la sensibilité et la spécificité de ces examens, sa qualité contribue ainsi au diagnostic. La sédation

permet d'obtenir une meilleure contention des chiens et constitue, aussi un élément de sécurité pour les cliniciens comme pour l'animal et les appareils d'examen (7).

Cependant, les médicaments utilisés à ces fins ont souvent des effets indésirables notamment cardiovasculaires il conviendra donc de faire un examen clinique soigneux avant d'envisager une sédation .

I.2.2 Indications chirurgicales

I.2.2.1. Applications en anesthésie générale

L'anesthésie générale est toujours associée à un risque de morbi-mortalité, même chez un chien en bonne santé. En effet la mortalité de 1‰ pour des animaux ASA1(annexe1) passe à 1% pour des chiens qui présentent une affection à répercussion mineure ASA2 (jeunesse, embonpoint, boiterie...). D'après Smith « Il n'y a pas d'anesthésiques sans risque, il n'y a pas de techniques anesthésiques sans risque, il n'y a que des anesthésistes prévoyants ». Les deux phases d'anesthésie pendant lesquelles le risque s'avère majoré sont l'induction de la narcose et le réveil. Une prémédication à l'aide de sédatifs permet de diminuer ce risque. Les sédatifs potentialisent l'induction anesthésique et permettent de réduire la dose nécessaire d'agent inducteur et par là même les risques de morbi-mortalité induite.

I.2.2.2. Applications en chirurgie

La sédation présente plusieurs avantages cliniques et pratiques par rapport à une anesthésie générale ; un moindre coût, un temps de procédure et d'hospitalisation plus courts et un équipement moindre. Cependant, elle présente aussi divers inconvénients. Ainsi, une sédation seule ne permet pas chez les carnivores domestiques d'envisager des chirurgies plus invasives que des gestes thérapeutiques simples (retrait d'épillets, points cutanés, pansements).

I.3. Contre indications de la sédation

Bien qu'à l'origine d'une morbidité inférieure à celle de l'anesthésie générale, la sédation seule reste cependant contre indiquée chez certains animaux malades. Ainsi, lors de

détresse respiratoire avérée préexistante, une sédation ne permet pas seule d'assurer une sécurisation des voies aériennes par intubation et s'avère donc contre indiquée.

En cas de détresse respiratoire aiguë, la quasi-totalité des sédatifs vrais comme les alpha-2-agonistes ou les phénothiaziques sont déconseillés, car ils induisent un effet dépresseur sur la fonction respiratoire

Certains sédatifs comme les alpha-2-agonistes sont en outre contre indiqués chez des animaux ayant des troubles cardiovasculaires. Ces agents déclenchent une hypotension et une bradycardie qui peuvent avoir des effets délétères sur un animal hypovolémique, hypotendu, déshydraté ou insuffisant cardiaque (7). De même, lors d'hyperkaliémie préexistante, les alpha-2-agonistes qui pharmacologiquement diminuent la sécrétion d'insuline, s'avèrent formellement contre-indiqués.

Aussi d'après l'analyse des propriétés des phénothiazines, il conviendra d'éviter leurs utilisations lors :

- D'un déficit cardiovasculaire avec une hypotension ou une hypovolémie non contrôlées.
- D'un déficit neurologique non identifié.
- D'une hypothermie .

I.4 .Mécanismes intervenant dans la sédation et l'anesthésie générale

Les mécanismes d'action sont souvent complexes du fait de l'implication de plusieurs voies de signalisation

I.4.1. Site d'action anatomique des sédatifs : le cerveau et la moelle épinière

Si le cerveau semble impliqué le plus souvent, il est reconnu que des anesthésies locorégionales à l'étage spinal peuvent induire une sédation .L'état de conscience est donc inhérent à un cerveau capable de recevoir des influx sensoriels.

Des données récentes laissant à penser que la perte de la conscience induite par les anesthésiques serait liée à leurs effets sur le cerveau alors que leurs effets sur la moelle épinière limitent la réponse au stimulus chirurgical(82).

I.4.2. Site d'action cellulaire des sédatifs et anesthésiques : les synapses

il est reconnu à l'heure actuelle que les anesthésiques utilisés à dose clinique influent peu sur la conduction axonale de l'influx nerveux(8)(9). A l'inverse, les synapses semblent le lieu privilégié de leur action : les sédatifs et anesthésiques diminuent beaucoup la transmission des synapses excitatrices tout en favorisant la transmission des synapses inhibitrices. Néanmoins, il n'existe pas de consensus entre une action pré-synaptique ou post-synaptique.

La synapse est l'élément fonctionnel de base de la transmission de l'information. Les potentiels d'action, générés au niveau du corps cellulaire de cette dernière, se propagent le long des axones par dépolarisation de proche en proche (Grâce à l'activation de canaux sodium et potassium voltage-dépendants). Lorsque l'onde de dépolarisation atteint la terminaison pré-synaptique, elle provoque l'ouverture des canaux calciques voltage-dépendants. Une entrée brutale et massive de calcium dans la terminaison pré-synaptique entraîne alors une exocytose de vésicules de neurotransmetteurs

Une partie des neurotransmetteurs libérés atteint et se fixe sur les récepteurs post-synaptiques (l'autre partie est dégradée ou récupérée). Ceci aboutit alors à une stimulation ou une inhibition de l'activité électrophysiologique des neurones post-synaptiques en fonction de la nature du neurotransmetteurs.

Il existe deux grands types de synapses dans le système nerveux central (8)(9)(10) :

- les synapses excitatrices qui contiennent un neurone transmetteur dépolarisant (plus souvent le glutamate)
- les synapses inhibitrices qui contiennent un neurone transmetteur hyperpolarisant (plus souvent L'acide gamma -amino-butyrique = GABA).

I.5. Précaution d'emploi

I.5.1. Précautions d'emploi d'ordre médical

Une sédation à base d'alpha-2-agonistes est déconseillée sur un animal hyper anxieux ou très stressé, à cause de ses répercussions cardiovasculaires. Dans ce cas, en effet, l'animal possède un taux élevé de catécholamines donc développera une hypotension plus

importante suite à l'administration d'un tel sédatif. Un examen clinique et cardiovasculaire approfondi permettra de choisir de ne pas sédater l'animal ou de diminuer les doses avec un alpha-2-agoniste.

I.5.2. Biais pour le diagnostic

Après une sédation certains paramètres comme l'hématocrite, la glycémie ou les protéines totales peuvent être modifiés(7)(11). Le clinicien devrait donc éviter de sédater un animal pour un examen paraclinique requérant de telles analyses, s'il pense mesurer ces paramètres.

I.6. Conclusion

La sédation est une dépression manifeste du système nerveux central qui se caractérise, chez le chien par une diminution de la vigilance et de l'activité motrice et mentale.

C'est un état couramment recherché en médecine vétérinaire, notamment pour réaliser des procédures médicales légères. De même il est essentiel de savoir correctement l'évaluer et choisir convenablement les molécules afin de l'optimiser.

Les mécanismes impliqués dans la sédation et l'induction de l'hypnose sont complexes et les recherches sont d'actualité. Il existe, en effet, encore beaucoup d'incertitudes dans la compréhension des effets des agents anesthésiques sur le système nerveux centrale.

La sédation est donc vraisemblablement le résultat d'action sur de multiples récepteurs. Il existe, par ailleurs des sous-familles de récepteurs dont les rôles exacts ne sont pas toujours connus. Il faut également se méfier des données issues de la littérature humaine appliquée au milieu vétérinaire car les réponses aux agents ne sont pas nécessairement identiques : par exemple, les benzodiazépines, sédatives chez l'homme, peuvent engendrer une levée d'inhibition chez l'animal et entraîner de l'agressivité(82).

II. Bases physiologiques de la douleur

II.1. Douleur et définitions

II. 1.1. Définition de la douleur par l'IASP

En 1986, la douleur est définie chez l'Homme par l'International Association for the Study of Pain –IASP– comme « une sensation désagréable et une expérience émotionnelle en réponse à une atteinte tissulaire réelle ou potentielle, ou décrite en ces termes ». L'IASP ajoute : « l'absence de communication n'annule en rien la possibilité pour un individu de ressentir de la douleur et la nécessité de recevoir un traitement antalgique approprié » **(12)(13)**.

Cependant, cette définition de la douleur, conçue pour l'Homme, n'est pas directement transposable à l'animal pour lequel l'aspect émotionnel en particulier est difficile à évaluer. En effet, l'animal n'est pas capable d'exprimer verbalement les sensations perçues, ce qui rend l'approche de la douleur chez l'animal plus délicate que chez l'Homme. L'expression de cette douleur passera donc par la modification de certains comportements, des changements d'attitude et par des vocalisations. L'IASP définit alors la douleur animale 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» **(13)(14)**. Cette définition contient toute la problématique liée à la douleur chez l'animal et appelle à trois observations **(14)** La première est que la douleur fait partie des réactions de défense de l'organisme et la frontière entre le normal et le pathologique n'est pas facile à définir. Les réactions motrices et végétatives qu'elle entraîne ne sont protectrices que jusqu'à un certain point au-delà duquel elles deviennent plus délétère que le stimulus qui en est à l'origine. La deuxième est que la douleur est une sensation difficile à caractériser et à évaluer car elle s'exprime différemment d'un individu à l'autre, et chez un même individu selon son expérience émotionnelle. Enfin, la troisième est que la douleur ne présente pas de phénomène d'habituation et la sensibilisation (ou hyperalgésie) est de règle.

Pour être plus rigoureux, certains auteurs préfèrent substituer le terme de «douleur» par celui de « nociception » lorsqu'il se rapporte à l'animal. En effet, 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 (15) Il ne s'agit là que d'une précaution linguistique car il est avéré que l'homme et l'animal partagent les mêmes voies de la nociception et un seuil de perception de la douleur identique. Seul le seuil de tolérances à la douleur et son expression varient d'une espèce à l'autre et d'un individu à l'autre (16).

II.1.2. Les différents types de douleur

II.1.2.1. Douleur aiguë et douleur chronique

La douleur aiguë apparaît lors de traumatisme des tissus mous ou d'inflammation. On observe une hypersensibilité de la région lésée (hypersensibilité primaire) puis des tissus avoisinants (hypersensibilité secondaire) à tous les types de stimuli. Ainsi, tout contact avec un stimulus externe est évité ce qui permet de favoriser le processus de réparation des tissus (15) (31).

La douleur chronique persiste après la fin du stimulus douloureux (maladie aiguë, blessure) où elle est associée à un processus pathologique chronique qui dure ou récidive pendant des mois voire des années. Cette douleur chronique ne sert pas à une fonction biologique et impose un stress important et délabrant pour le patient. 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 (15) (31) Elle n'est pas le symptôme d'une maladie mais une maladie en elle-même. C'est pourquoi elle doit être combattue.

II.2.2. Douleur physiologique et douleur pathologique

La douleur physiologique est ressentie suite à une stimulation nociceptive d'origine mécanique ou physico-chimique. Elle a un rôle d'alarme pour l'organisme et permet des réactions qui visent à limiter l'effet néfaste du stimulus douloureux. En effet, elle 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 et transitoire. La relation entre stimulus et réponse est similaire aux autres sens (15).

La douleur pathologique ou clinique est présente dès que le stimulus nociceptif n'est pas transitoire, et est associée à l'inflammation des tissus ou des lésions nerveuses (15)(16). Elle diffère de la douleur physiologique par la présence d'une hypersensibilité pathologique. 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). On la classe en deux types : la douleur inflammatoire provenant des structures somatiques ou viscérales et la douleur neuropathique provenant de lésions nerveuses (15).

II.2. Voies, relais et centres d'intégration des messages nociceptifs

La nociception est un processus physiologique composé de cinq étapes majeures (Figure 1) (17) (18) :

1. **La transduction**: il s'agit de la transformation d'une stimulation chimique, mécanique ou thermique en message nerveux douloureux ; ou en d'autres termes de la transformation des stimuli nociceptifs en activité électrique appelés potentiels au niveau des nocicepteurs périphériques.
2. **La transmission**: il s'agit de la propagation du message nociceptif à travers le système nerveux périphérique jusqu'à la moelle épinière via les fibres afférentes sensorielles.
3. **La modulation**: il s'agit de l'amplification ou de la suppression des influx; les systèmes endogènes modulent la nociception par l'inhibition des stimuli dans les cellules de la corne dorsale de la moelle épinière avec influence des structures supra-spinales.
4. **La projection** : il s'agit de la transmission des influx aux différentes aires cérébrales impliquées dans la nociception (formation réticulée, thalamus, cortex) par les voies spinothalamique, spinoréticulée ou trigéminale.
5. **La perception**: il s'agit de l'intégration, de la localisation, de la sensation et de la mémorisation de la douleur perçue entre autre au niveau du cortex cérébral.

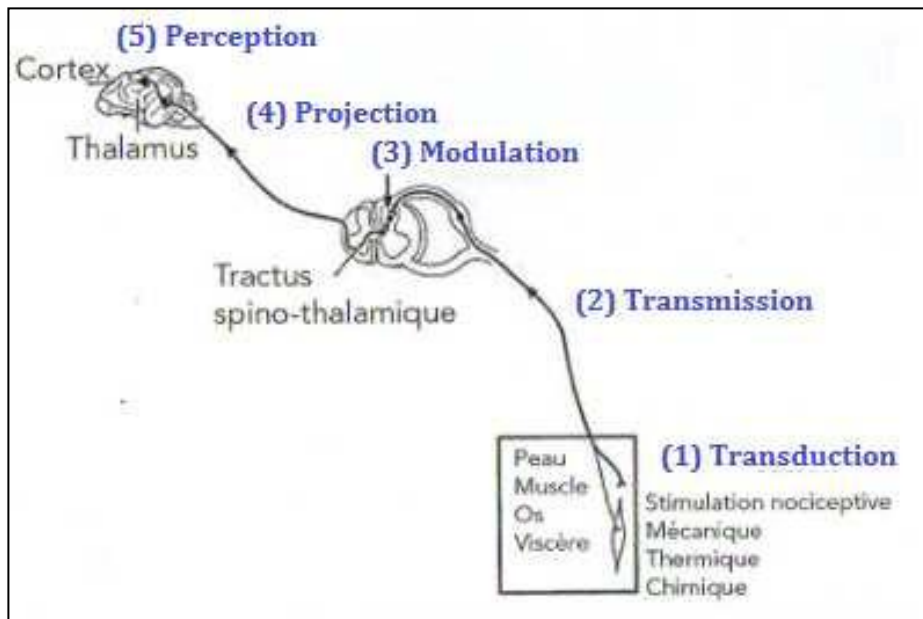


Figure 1: Schématisation de la nociception (17) (18).

II.2. 1. Origine de la douleur: les nocicepteurs

La genèse du message nociceptif implique la transformation d'informations mécaniques, chimiques ou thermiques en impulsions électriques par des terminaisons nerveuses spécialisées, les nocicepteurs (15). Ce sont des terminaisons nerveuses libres amyéliniques constituant des arborisations plexiformes dans les tissus cutanés, musculaires, articulaires et viscéraux. Ils sont localisés dans tout l'organisme à l'exception du cerveau et de la moelle épinière. Les nocicepteurs se caractérisent par un seuil d'activation élevé ; le seuil de décharge des nocicepteurs est très variable, mais toujours supérieur à celui des autres récepteurs (19). De même, la réponse au stimulus est proportionnelle à l'intensité du stimulus.

Les messages nociceptifs sont ensuite véhiculés par des fibres nerveuses périphériques fines qui, rassemblées au sein des nerfs, envoient leurs messages vers la moelle épinière. On distingue ainsi plusieurs types de nocicepteurs (20) : les mécano-nocicepteurs et thermo-mécanonocicepteurs constitués des fibres $A\delta$ et les nocicepteurs polymodaux constitués des fibres C.

II.2.2. Transmission des messages nociceptifs vers la moelle épinière

La sensibilité périphérique est transmise par trois types de fibres (Figure 2): les fibres $A\beta$, les fibres $A\delta$ et les fibres C. Dans des conditions normales, les fibres $A\beta$ conduisent les

informations sensorielles non douloureuses comme les frottements, les vibrations, la pression ou la proprioception. Les fibres A δ et C sont le support des messages douloureux(18).

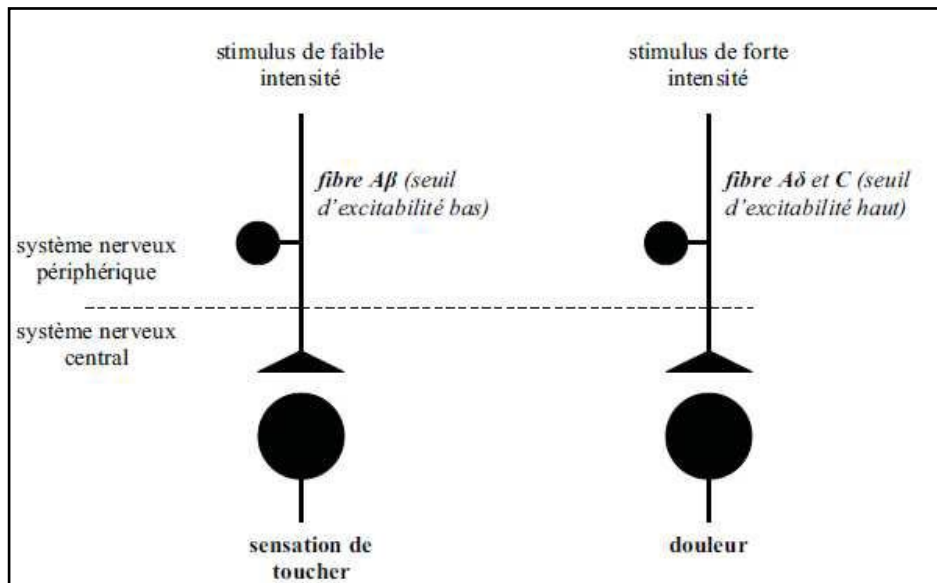


Figure 2: Les différentes fibres afférentes primaires (15).

Les fibres A α et A β sont entourées d'une importante gaine de myéline ; leur diamètre est de 6 à 20 microns et leur vitesse de conduction est élevée (30 à 120 m/s).

Les fibres A δ sont peu myélinisées et leur vitesse de conduction est élevée. Elles ont un diamètre compris entre 1 et 5 microns et leur vitesse de conduction est de l'ordre de 4 à 30m/s. Ces fibres transmettent les messages provenant des mécanorécepteurs, des nocicepteurs et des récepteurs au froid médiant la réponse aux stimuli nociceptifs (20). Ces fibres envoient un message correspondant à une douleur d'apparition soudaine, bien localisée de type piqure et sont à l'origine d'un réflexe de retrait .

Les fibres C sont non myélinisées; leur diamètre est compris entre 0,3 et 1,5microns et la vitesse de conduction est faible (0,4 à 2 m/s). Elles transmettent majoritairement les messages associés à des stimuli nociceptifs ou à la température (20) (21). Elles constituent 60 à 90% des fibres afférentes cutanées et presque toutes les fibres afférentes viscérales (21). Le message correspond à une douleur d'apparition tardive, diffuse de type brûlure ; ce sont les plus nombreuses.

L'existence de fibres à plusieurs vitesses explique le phénomène de «double sensation douloureuse» connu chez l'homme (Figure 3). L'application d'un stimulus nociceptif bref et intense est tout d'abord à l'origine d'une première sensation de douleur d'apparition précoce,

très localisée et transitoire. Celle-ci s'interrompt avec l'arrêt de la stimulation. Elle correspond au recrutement des fibres A δ . Une deuxième sensation de douleur, plus tardive, diffuse et persistante après l'arrêt de la stimulation, correspond au recrutement des fibres C (22).

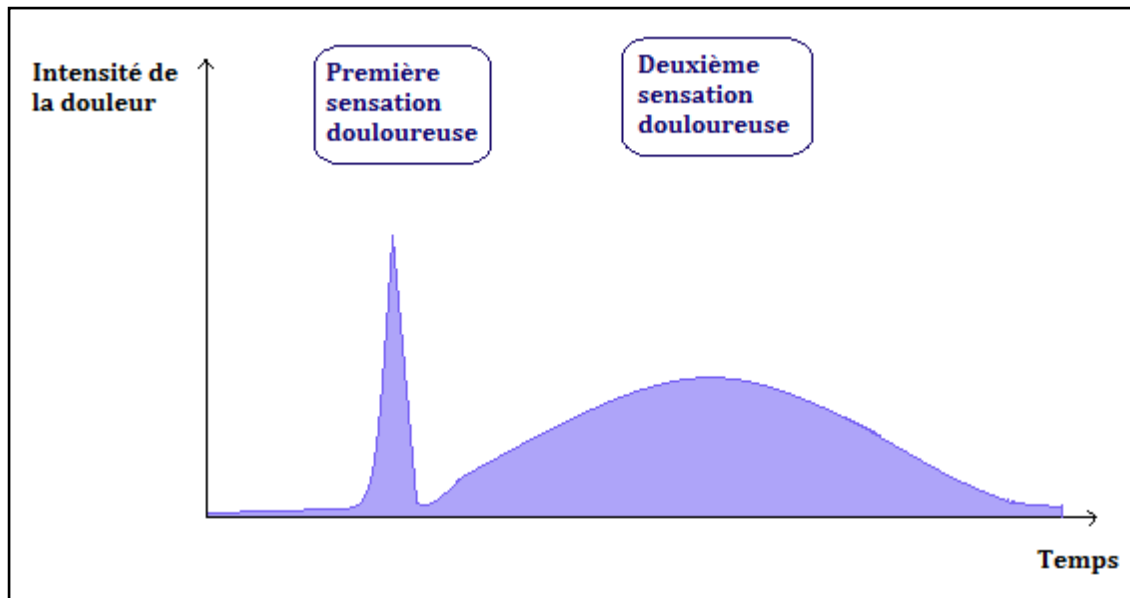


Figure 3: Schématisation du phénomène de « double sensation douloureuse » (15).

Les neurones afférents primaires issus des nocicepteurs rejoignent majoritairement la moelle épinière par les racines rachidiennes dorsales ; leurs corps cellulaires se trouvent dans les ganglions rachidiens de la racine dorsale du segment médullaire concerné. Les fibres nociceptives se terminent dans la substance grise de la corne dorsale de la moelle épinière où s'effectuent les synapses avec les neurones spinaux. La corne dorsale est divisée en différentes couches selon la terminologie de Rexed (**Figure 4**).

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 (15). La substance P est le principal médiateur impliqué dans la transmission d'un stimulus nociceptif. D'autres médiateurs peptidiques ont été colocalisés (CGRP, bombésine, somatostatine), mais certaines composantes rapides de l'excitation pourraient être transmises par des acides aminés excitateurs comme le glutamate ou l'aspartate (14).

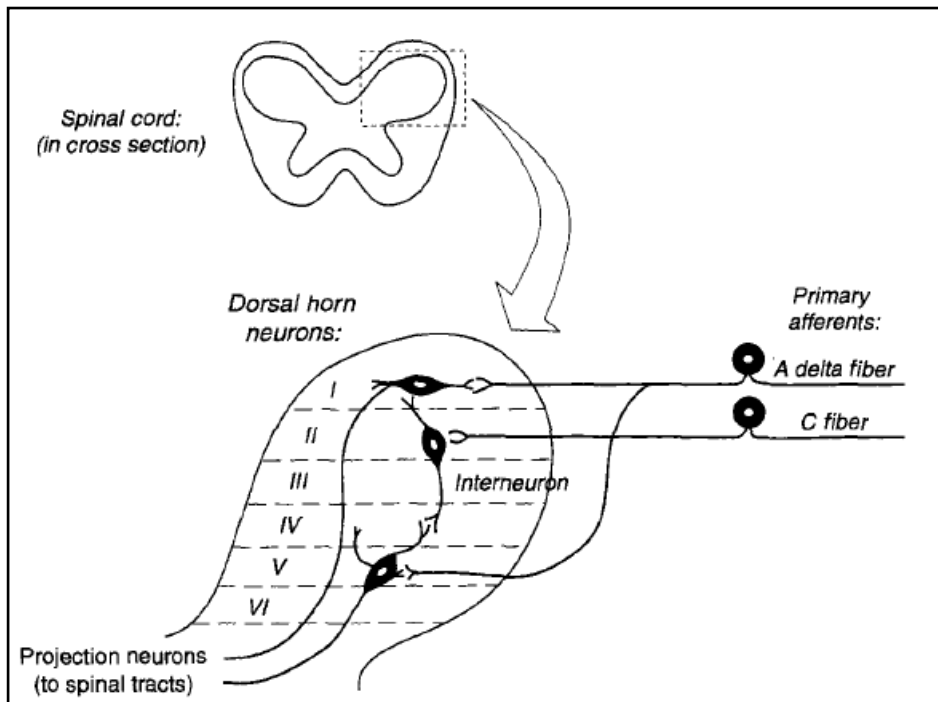


Figure 4: Organisation de la corne dorsale de la moelle épinière et projection des fibres Nociceptives afférentes (15).

II.2.3. Neurones de relais (15)

Arrivés dans la corne postérieure, les fibres afférentes primaires font synapse avec trois types de neurones : des neurones à projections supra spinale, des neurones propriospinaux se terminant à un autre étage médullaire, ou encore des interneurons médullaires excitateurs ou inhibiteurs. Alors que les neurones de projection informent les centres supérieurs, les interneurons servent de relai ou participent à des processus locaux. Ces trois éléments sont interactifs et sont essentiels dans la transmission du message nociceptif en facilitant la genèse d'une réponse organisée et appropriée à la douleur.

Les neurones à projection sont classés en trois groupes :

- 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.
- 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 que l'on peut observer dans certains processus pathologiques ;

- 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. La transmission du stimulus nociceptif dans la corne dorsale de la moelle épinière entraîne la sécrétion de neuropeptides inhibiteurs (endorphines, enképhalines, noradrénaline, sérotonine, GABA) ou activateurs (substance P, acide glutamique, neurotensine, etc...) et l'acheminement du message jusqu'à l'encéphale.

II.2.4. Transmission vers les structures supra-spinales

De nombreux axones des neurones à projection décussent immédiatement et remontent l'information dans la moelle épinière, principalement par les faisceaux spinothalamique latéral et spino réticulaire (**Figure 5**) mais aussi en moindre mesure par les faisceaux spinocervicothalamique et spinomesencephalique(**20**). Ils projettent essentiellement vers la formation réticulée, le mésencéphale et le thalamus. Ils projettent également vers le noyau du tractus solitaire qui n'est pas impliqué dans la sensation douloureuse mais pourrait participer aux réactions végétatives –avec l'augmentation de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle (**21**).

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 deux noyaux : le noyau latéral et le noyau médian. Chez le chat, ce tractus contient également des fibres homolatérales. Il est à l'origine de l'intégration de l'information par le biais du thalamocortex (**15**).

La voie du faisceau spinoréticulaire chemine également dans le cordon ventro-lateral de la substance blanche. Le faisceau spinoréticulaire est cependant un peu plus médian que le faisceau spino thalamique. 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. Cette voie est impliquée dans des réactions de défenses mais surtout la mémorisation, l'apprentissage de la douleur et leurs conséquences émotionnelles.

La voie du faisceau spinocervicothalamique, est située dans la partie latérale de la corne dorsale de la substance blanche médullaire. Ce faisceau reçoit les afférences de la

racine dorsale ipsilatérale, après relais par des interneurones. Ses fibres se projettent sur le noyau cervical latéral, en regard du deuxième segment médullaire cervical, ou elles décussent avant de rejoindre la partie latérale controlatérale du thalamus (14).

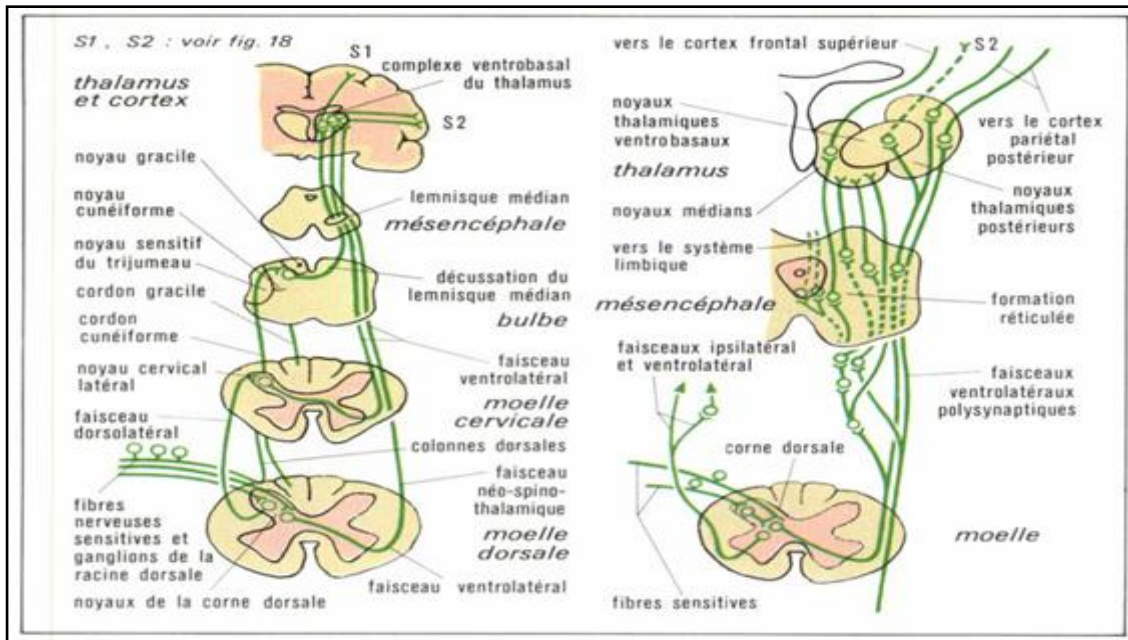


Figure 5: Schéma des deux principales voies ascendantes de la douleur.

II.2.5. Centres de la douleur (Figure 6)

II.2.5.1. La formation réticulée-bulbo-mes encéphalique

La formation réticulée bulbo-mes encéphalique reçoit les influx provenant du tractus spino-réticulopariétal et se projette en partie sur le thalamus médian, l'hypothalamus et le système limbique(23). La formation réticulée-bulbo-mesencéphalique semble jouer un rôle clé dans l'intégration de la douleur. Une stimulation douloureuse génère une nette augmentation d'activité des neurones dans cette structure.

La formation réticulée semble plutôt impliquée dans l'aspect végétatif de l'expérience douloureuse en contribuant aux réactions d'éveil et de vigilance associées à la douleur (15) (24).

II.2.5.2. Le thalamus

Le thalamus est le centre d'intégration de toutes les informations somesthésiques(21). Il s'agit d'une structure anatomique paire de substance grise cérébrale d'encéphale intervenant dans les réactions émotionnelles, la vision, la régulation du mouvement

volontaire, la régulation du tonus et du mouvement automatique et dans les voies de la douleur et de la proprioception consciente(23). Il est composé de nombreux noyaux spécialisés dans une fonction somesthésique (pression, température...). Bien que le thalamus serve de relai au message nociceptif vers le cortex cérébral(24) il n'existe pas dans le thalamus de noyau spécialisé dans l'intégration de la douleur. Plusieurs noyaux thalamiques sont en fait impliqués (15).

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 permettent l'expression de la composante sensorielle et discriminative de la douleur (15) (21).

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 pré-motrices ainsi que sur le cortex associé au système limbique (21). Le thalamus médial intervient dans l'élaboration des réactions motrices et émotionnelles liées à la douleur (15).

II.2.5.3. Le système limbique

Le système limbique, aussi appelé le paleocortex, se compose de l'amygdale, de l'hippocampe, des noyaux septaux, de la région préoptique, de l'hypothalamus et d'une partie du thalamus (15). 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- (15).

II.2.5.4. Le cortex

Le cortex cérébral est considéré comme le centre d'intégration final de la douleur. Cette affirmation est soutenue par des études d'imagerie médicale menées chez l'Homme, montrant que de nombreuses régions corticales sont activées par un stimulus douloureux. Les cortex somesthésiques primaire et secondaire sont activés suite à une stimulation douloureuse ; tout comme les cortex cingulaire et insulaire, qui sont associés au système limbique, qui réagissent avec plus d'efficacité à une stimulation douloureuse(15).

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 (15)

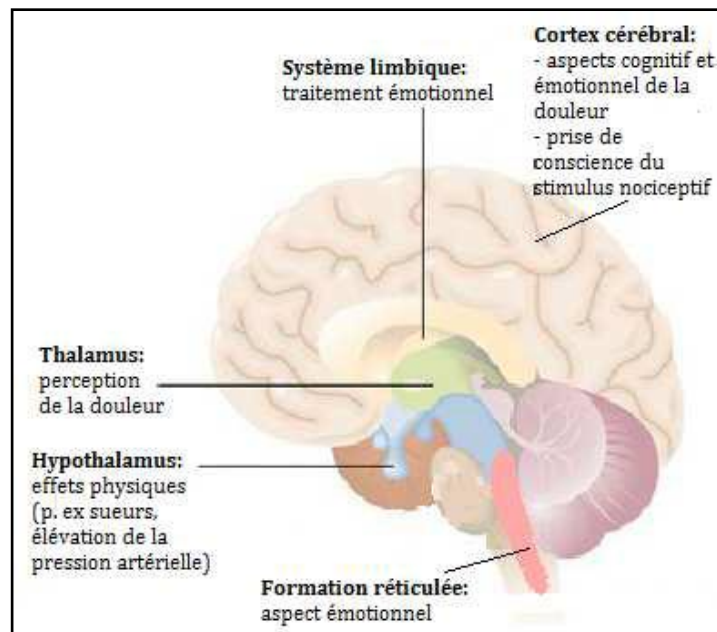


Figure 6: Schéma récapitulatif des centres de la douleur et de leurs fonctions respectives

II.2.6. Contrôles de la douleur

Entre un stimulus périphérique et la sensation de douleur, de multiples mécanismes de contrôle périphériques, spinaux et centraux modulent la genèse et la transmission du message nociceptif. Ce contrôle de la douleur possède un rôle triple (14)(83) :

- Faire taire les influx issus des inévitables stimulations aléatoires des nocicepteurs périphériques ;
- Mieux extraire et préciser l'information en cas de stimulation nociceptive réelle.
- Exercer une certaine forme de soulagement par une analgésie relative lorsque l'animal est soumis à une agression violente.

II.2.6.1. Contrôles segmentaires

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 $A\beta$ – inhibent la transmission de l’influx nerveux nociceptif, alors que les fibres de petit diamètre – fibres C et $A\delta$ – l’activent (Figure 7). Les stimulations non nociceptives bloquent donc la « porte » et il faut une stimulation douloureuse suffisamment intense pour l’ouvrir (25) (83).

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(83).

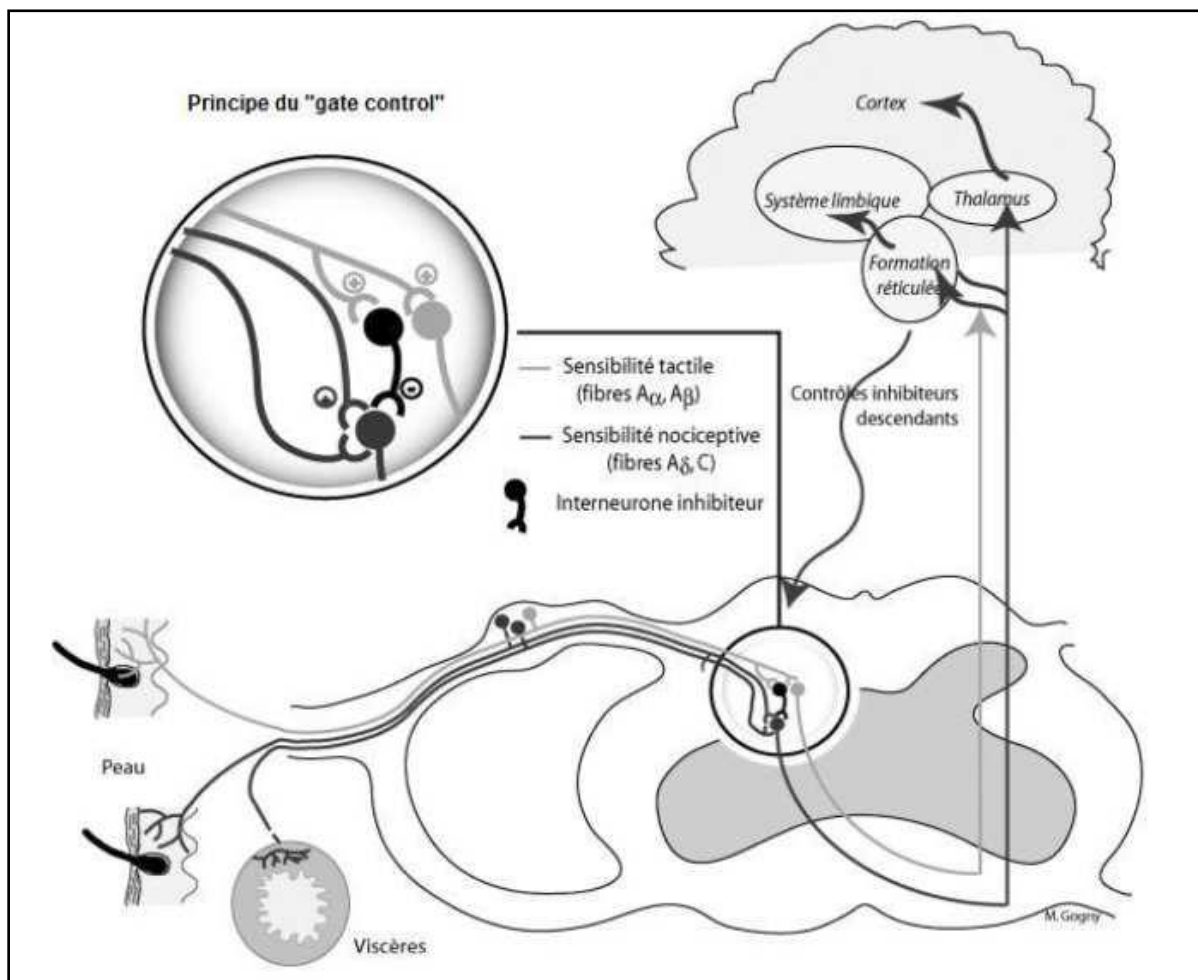


Figure 7: Théorie du « Gate Control » de Melzack et Wall (1965)(83).

II.2.6.2. Contrôles inhibiteurs diffus par stimulation nociceptive

LE BARS (1979) a démontré que les neurones à convergence de la corne dorsale peuvent être inhibés lorsqu'un stimulus nociceptif est appliqué sur une quelconque partie du corps, en dehors de leur champ récepteur périphérique. Ce phénomène est désigné par le terme « contrôles inhibiteurs diffus induits par stimulation nociceptive » ou CIDN (25) (21)(83).

Les CIDN sont déclenchés par l'activation de fibres périphériques A δ ou C depuis n'importe quel territoire du corps. Ils empruntent une boucle spino-bulbo-spinale passant par le Noyau Subnucleus Reticularis Dorsalis (SRD) et les cordons dorsaux et inhibent le bruit de fond somesthésique et favorisent l'émergence du message nociceptif. En présence de deux douleurs, la plus intense va inhiber la plus faible : c'est le principe du tord-nez chez le cheval, mais également des techniques d'hyperstimulation et d'électroacupuncture (25).

Il en résulte une inhibition de tous les autres stimuli par diminution de l'activité des neurones convergents de tous les territoires non concernés par le stimulus inhibiteur. Les CIDN ont donc un rôle de filtre : lors de la perception du stimulus nociceptif, les neurones convergents dirigent cette information vers les centres supérieurs et déclenchent les CIDN qui inhibent l'ensemble des activités des neurones spinaux, faisant ainsi ressortir le signal nociceptif par rapport au bruit de fond représenté par les autres stimuli.

II.2.6.3. Contrôles propriospinaux

Les contrôles propriospinaux sont déclenchés par un stimulus nociceptif; l'inhibition est d'autant plus forte que celui-ci est exercé à proximité du stimulus initial. Ce contrôle est exercé par l'activation de fibres A δ et C et l'inhibition de l'activité d'une partie des neurones convergents des métamères les plus proches, sans intervention des centres supérieurs.

Chapitre II : Evaluation de la sédation et de la douleur

II.1. Evaluation de la sédation

Différents protocoles d'évaluation de la sédation chez les animaux ont été proposés, mais aucune échelle n'a été validée à ce jour. Nous présenterons les différents travaux afin de dégager les principaux critères cliniques permettant d'évaluer une sédation satisfaisante.

II.1 .1.Evaluation de la sédation selon Hayashi *et al.* (26)

Hayashi *et al.* en 1994, appliquent un protocole sur 31 chiens dans lequel, la posture, la réponse aux stimuli auditifs et la dépression de la déglutition et du réflexe de pédalage, sont observés. Les seuils de référence sont évalués juste avant l'administration du ou des sédatifs. Les critères sont évalués de 0 à 120 minutes par tranche de 5 minutes jusqu'à T+20 et par tranche de 10 minutes ensuite. Le temps avant décubitus sternal et la durée du décubitus sont également pris en compte.

La sédation est donc évaluée sur quatre critères, notés de 1 à 5 ou de 1 à 3. L'inconvénient est que les quatre critères ne s'additionnent pas et que cette grille ne présente aucun signe d'ordre visuel. L'autre inconvénient, est l'absence de descriptifs caractérisant une réponse normale. Ce score reste cependant facile à mettre en œuvre en pratique clinique (**tableau 1**).

Tableau 1 : Grille de sédation par Hayashi et al. (1994).

Score	Posture	Réponse au bruit (trois tapes dans les mains)	Réflexe de déglutition et de pédalage
0	normal	normal	normal
1	assis mais peut se lever	modérée	faible
2	décubitus sternal	légère	induit seulement par une augmentation du stimulus
3	décubitus latéral avec mouvements spontanés	absente	absent
4	décubitus latéral avec mouvements spontanés subtils (clignements)	absente	absente
5	décubitus latéral sans mouvements	absente	absente

II.1.2. Evaluation de la sédation selon Kuo et Keegan (27)

Kuo et Keegan en 2004 appliquent dans cette étude un protocole en cross-over sur 6 chiens, dans lequel, la réponse au bruit (claque dans les mains près de la tête) et la position de l'œil (pas de mise au point et rotation ventro-médiale) sont évalués selon une échelle « visual analogue scoring » graduée de 0 à 100. Les valeurs de référence sont évaluées individuellement juste avant l'administration du ou des sédatifs. Les critères sont évalués de 0 à 90 minutes par tranches de 5 minutes jusqu'à T+15 et par tranches de 15 minutes ensuite. Le temps avant décubitus latéral et la durée du décubitus latéral sont également pris en compte dans ce score.

Le premier inconvénient de ce protocole est la non prise en compte de la posture et des réflexes de déglutition et de pédalage. Le second réside dans le fait que les notes attribuées avec une VAS restent assez aléatoires et subjectives. L'avantage de cette grille est l'attribution d'un score total résultant de l'addition de l'ensemble.

II.1.3. Evaluation de la sédation selon England et Watts (1997)(28)

England et Watts en 1997 appliquent un protocole en cross-over sur 18 chiens, dans lequel, la position des yeux, la relaxation de la mâchoire, le réflexe de pédalage (retrait du membre suite à la pose d'un clamp sur un espace interdigital) et le positionnement pour la radiographie, sont pris en compte. Les valeurs de référence sont évaluées juste avant l'administration du ou des sédatifs. Les critères sont évalués à 0, 10, 30 et 60 minutes. Le temps avant décubitus sternal et la durée du décubitus sont également pris en compte.

Tableau 2 : Grille de sédation par England et Watts (28)

Score	1	2	3	4
Position des yeux	Œil en position normal, réflexe palpébral normal	Œil en position ventral, réflexe Palpébral diminué	Œil central sans réflexe palpébral	Non évalué
Relaxation de la mâchoire	Bon tonus	Tonus modéré	Léger tonus	Tonus absent
Réflexe de pédalage	Réflexe normal	Facile à faire mais réflexe Ralenti	Présent mais nécessite un pincement plus fort	Réflexe absent
Positionnement pour la radio	Décubitus dorsal impossible	Décubitus dorsal possible mais le chien bouge	Position désirée possible mais pas permanente	Position désirée réalisable sans problèmes

Cette grille ne tient pas compte d'une réponse à un stimulus auditif. Dans cette étude, les auteurs n'ont pas évalué la cohérence interne de chacun des paramètres pris en considération. Cependant, ce score permet d'obtenir par addition un score total de sédation

dont les critères sont précisément définis et facilement évaluables cliniquement.

II.1.4. Evaluation de la sédation selon Kuusela et al. (29)

Kuusela et al. Appliquent un protocole en cross-over sur 6 chiens, dans lequel, la posture spontanée, le réflexe palpébral, la position des yeux, la relaxation de la mâchoire, la réponse au bruit (applaudissements), la résistance au décubitus latéral forcé et l'attitude générale sont évalués. Les valeurs de référence de chacun des critères sont évaluées juste avant l'administration du ou des sédatifs. Les critères sont évalués à 0, 10, 20, 40, 60, 90 et 120 minutes.

Tableau 3 : Grille de sédation par Kuusela et al. (29)

Score	0	1	2	3
Posture	Normal	assis mais peut se lever	couché mais peut se lever	couché sans mouvements spontanés
Réflexe palpébral	Normal	diminué	Faible	absent
Position de L'œil	Œil en position normal	œil en position ventral	œil central	non évalué
Relaxation mâchoire	Nulle	légère	Modéré	totale
réponse au bruit	Sursaute	entend et bouge	entend et bouge les oreilles	absente
Résistance au décubitus latéral forcée	Totale	modérée	Légère absente	absente
Attitude générale	Excitable	normale	tranquille	dépression

Un des inconvénients de cette grille réside dans le fait que les auteurs considèrent dans leur étude le pincement de l'espace interdigital comme un critère d'analgésie. Pourtant, cliniquement cette réaction est conditionnée à la fois par l'intensité de la

sédation et de l'analgésie. L'avantage de cette grille est l'obtention d'un score global entre 0 et 20, à partir de critères précisément définis, facilement évaluables.

II.1.5. Evaluation de la sédation selon Young

Cette grille varie peu par rapport à celle de Kuusela et al, les notes vont de 0 à 2 ou 4 et les critères sont quasiment les mêmes.

Tableau 4 : grille de sédation de Young

Score	0	1	2	3	4
Attitude générale	Excitable	réveillé et attitude normale	tranquille	état de stupeur	
Posture spontanée	Debout	fatigué mais debout	couché mais peut se lever	couché avec difficultés pour se lever	incapable de se lever
Réponse au bruit	Sursaute	entend et bouge	entend et crispe	perçoit à peine	pas de réponse
Résistance à une modification de position	Forte	moyenne	légère	Absente	
Relaxation de la mâchoire	Contractée	légère	Importante		
Réflexe de flexion au pincement de l'espace interdigital	Normal	lent	léger	absent	

L'avantage de cette grille est l'obtention d'un score global entre 0 et 19, à partir de critères précisément définis, facilement évaluables, ainsi que la prise en compte du réflexe de flexion au pincement de l'espace interdigital qui évalue sédation et analgésie.

II.1.6. Comparaison des différents protocoles d'évaluation de la sédation

Les critères que nous avons retenus pour comparer les différents scores présentés sont le nombre de paramètres décrivant la sédation, la façon de noter ces paramètres et la facilité d'utilisation de ces grilles dans un protocole clinique comme le nôtre.

Tableau 5 : Tableau comparatif des différentes grilles de sédation

Auteurs	Hayashi et al. (1994)	Kuo et Keegan (2004)	England et Watts (1997)	Kuusela et al. (2000)	Young (1992)
Nombre de paramètres de sédation	2 tactiles, 1 auditif	1 auditif, 1 visuel	2 tactiles, 1 visuel	2 tactiles, 1 visuel, 1 auditif	2 tactiles, 1 auditif
	1 paramètre de posture	aucun	1 paramètre de posture	2 paramètres de posture	3 paramètres de posture
Notation des paramètres de sédation	assez objective	assez subjective	objective	objective	Objective
Capacité à reproduire le protocole	Facile	difficile	Facile	Facile	Facile

D'un point de vue pratique, les grilles de Kuusela et al et de Young semblent être les plus adaptées et les plus complètes pour l'évaluation de la sédation chez le chien. Nous utiliserons donc une grille de Young modifiée en 2010 **(80)(annexe 1)** lors de notre protocole. Par rapport à l'originelle nous ajouterons le réflexe palpébral qui nous semble pouvoir être un indicateur du degré de sédation.

II.2. Evaluation de la douleur

II.2. 1. Sémiologie de la douleur

Afin de mieux cerner un processus douloureux, il convient d'en qualifier(30)

- **La durée** : elle permet de faire la distinction entre douleur aiguë et douleur chronique.
- **La physiopathologie** : elle oppose les douleurs par excès de nociception aux douleurs d'origine nerveuse. Les douleurs peuvent être cutanées, musculaires, articulaires, Osseuses, vasculaires ou viscérales.
- **Sa localisation** : elle peut être focale dans le cas de fracture ou diffuse lors de colique chez le cheval par exemple.
- **Son mode d'apparition** : douleur spontanée (lors d'arthrite septique) et douleur provoquée (polyarthrite) doivent être discriminées. (32)
- **Siège présumé du processus douloureux** : thoracique, abdominale...
- **Son évolution dans le temps** : on qualifie la douleur de continue, intermittente, rémittente.
- **Son intensité** : c'est sans doute le point de description qui requiert le plus d'attention et qui fait le plus débat quant à son approche. (30).

II.2. 2. Méthodes de détection et quantification de la douleur chez le chien

II.2. 2. 1. Evaluation du comportement

Hardie & Co(30) ont évalués les modifications comportementales associées à l'ovario-hystérectomie chez la chienne. Les manifestations de douleur s'exprimaient par un temps de sommeil augmenté, un léchage fréquent de la plaie chirurgicale, une baisse des interactions avec l'environnement et le personnel soignant, une agressivité même chez les chiennes bien sociabilisés, une baisse de la prise de boisson et une diminution du comportement de toilettage. L'intérêt de l'analyse des comportements dans l'évaluation de la douleur découle de l'information immédiate qu'elle offre.

Elle implique à la fois de s'intéresser à la mise en place et à la disparition de certains comportements (31), Trois types de comportements doivent être recherchés :

- **l'apparition de comportements spécifiques de la douleur** (comportements de défense, hyperalgésie),
- **la diminution en fréquence, en intensité voire à la disparition complète de certains comportements** (léthargie, anorexie, absence de comportement de toilette).
- et enfin **les comportements alternatifs qui permettent de shunter ou d'anticiper un processus douloureux(32) (34).**

L'interprétation d'un comportement s'appuie nécessairement sur les spécificités de l'espèce et de l'individu. L'âge et les expériences antérieures au même titre que le degré de domestication et la socialisation de l'animal influent sur la capacité de l'animal à dissimuler ses comportements(35) Par exemple, un animal qui s'isole alors qu'il vit habituellement en groupe, doit alerter l'observateur. Une observation à distance sans être vu de l'animal est une tactique intéressante dans le cas d'individus peu familiarisés avec l'homme et qui par exemple restent prostrés lors de la manipulation(31) (36).

Une bonne connaissance des comportements usuels de l'espèce et de l'habitus de l'individu lui-même est primordiale dans l'évaluation de la douleur chez l'animal. L'observation du patient s'attache le plus souvent à l'apparition de comportements anormaux (plaintes vocales, bruxisme, automutilation, agressivité à la manipulation, tentatives de fuite), à l'aspect (poil terne et cassé), à l'attitude (agitation/prostration), au faciès (rarement exprimé sauf chez le cheval, regard fixe, mydriase), aux postures particulières que prend l'animal pour se soulager (posture antalgique : suppression d'appui lors de fracture d'un membre, animal ayant subi une chirurgie thoracique et qui refuse de se coucher, lordose lors de douleur abdominale...), aux troubles fonctionnels (sommeil de mauvaise qualité, rétention urinaire, constipation, dysorexie, faible amplitude des mouvements respiratoires) et aux symptômes fonctionnels qui sont parfois les seuls témoins de la douleur (boiteries, démarche lente et précautionneuse, blépharospasmes lors d'affection oculaire, difficultés à la préhension lors de douleurs buccales(34) (31) (30) (36) (32) .

II.2. 2. 2. Paramètres cliniques

Afin de diagnostiquer un état algique chez l'animal, il semble objectif de s'intéresser aux manifestations neurovégétatives induites par la douleur, tels que l'élévation de la fréquence cardiaque, de la fréquence respiratoire, de la pression artérielle, de la température, de la cortisolémie, de la concentration en vasopressine. Une mydriase peut également être observée.

La mesure de la concentration en cortisol a souvent été utilisée comme un indicateur de douleur et de stress chez l'animal, de même que celle en vasopressine. En effet, il a été montré que la concentration en cortisol augmentait après l'administration d'opioïdes, de même que la concentration en vasopressine (37).

Même si la modification de ces paramètres cliniques semble à priori un critère objectif (non observateur- dépendant)d'évaluation de la douleur ,aucune étude n'a pu prouver leur corrélation avec la douleur (84).

II.2. 2. 3. Algométrie : le ProdPlus (photo 1)

L'algomètre ProdPlus de TopCat metrology est un algomètre de pression. Cet appareil mesure la pression exercée sur l'animal à proximité d'une zone douloureuse ou non, via un embout (sonde linéaire à bout émoussé de 1 millimètre de diamètre) et affiche la valeur de la pression exercée en newton (38). Lors de la mesure, l'opérateur exerce une pression croissante sur l'algomètre apposée sur le tissu dont on teste la sensibilité et lit en continu la valeur de la pression jusqu'à ce que l'animal présente un mouvement de retrait, signant une sensation douloureuse. Il note alors la pression maximale atteinte au moment du retrait de l'animal. Cette valeur peut ensuite être comparée aux autres valeurs mesurées de manière équivalente sur le même animal à un temps différent. Cette méthode permet d'obtenir une mesure précise continue. Cependant, le mouvement de retrait de l'animal est très dépendant de l'environnement dans lequel l'animal se trouve. Plus l'animal sera stressé, plus il sera réceptif ou inhibé et donc plus le seuil de sensibilité à la pression sera variable.



Photo 1: Photographie d'un algomètre

II.2. 2. 4. Utilisation d'une échelle (84)

Différentes échelles d'appréciation de la douleur, dérivant de la médecine humaine, existent en médecine vétérinaire. Elles s'intéressent à un seul paramètre, l'intensité de la douleur, et permettent d'obtenir un « score douleur » (38) .

1) Echelle Descriptive Simple

L'Echelle Descriptive Simple (EDS) est la plus élémentaire. Elle comporte 4 ou 5 catégories (et non des scores) ordonnées de descripteurs faisant référence à des degrés de douleur : douleur absente, légère, modérée, intense, insoutenable.

2) Echelle Descriptive Numérique

L'Echelle Descriptive Numérique (EDN) est similaire à l'EDS mais le descripteur de chaque catégorie est remplacé par un chiffre de 0 à 4 ou 5. Chaque chiffre correspond au descripteur faisant référence à des degrés de douleur.

3) Echelle Analogique Visuelle

L'Echelle Analogique Visuelle (EAV) se présente comme une ligne horizontale ou verticale de 10 centimètres qui symbolise une intensité douloureuse croissante. La position du curseur détermine un score douleur compris entre 0 et 100.

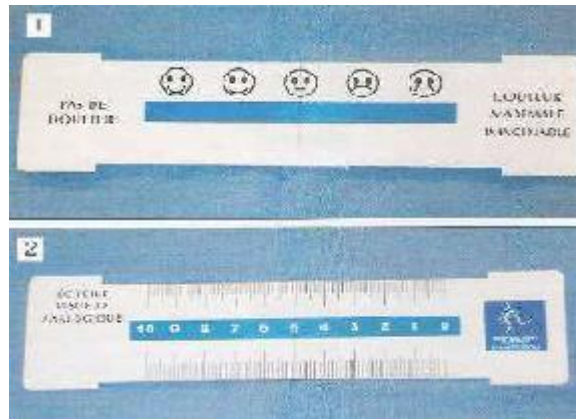


Photo 2 : Echelle Analogique Visuelle (85)(86).

(1) : face aveugle sur laquelle le clinicien déplace le curseur

(2) : face graduée sur laquelle le clinicien lit une estimation du score de douleur

L'utilisation des échelles EDS, EDN et EAV suppose l'intervention d'un observateur autre que le vétérinaire lui-même (soit un autre vétérinaire, soit un auxiliaire vétérinaire).

4) Echelle multiparamétrique : l'échelle de douleur 4AVET

Les échelles multiparamétriques sont fondées sur l'évaluation de plusieurs paramètres cliniques et comportementaux potentiellement indicateurs de douleur. A chaque type de modification comportementale étudiée correspond une liste de propositions affectées d'un chiffre, dont la somme des valeurs attribuées détermine le score douleur.

De nombreuses échelles de ce type ont été proposées (39). Celle créée en 2001 par l'Association Vétérinaire pour l'Anesthésie et l'Analgésie Animales (4AVET) est l'une des échelles les plus utilisées.


Il s'agit d'une grille d'évaluation clinique de la douleur détaillant les différents critères physiologiques et comportementaux à prendre en compte pour évaluer le plus objectivement possible la douleur chez les carnivores domestiques en post opératoire.

Cette grille 4AVET est basée sur l'observation clinique de critères simples, limités en nombre, observables par le vétérinaire ou l'assistant. Elle permet d'obtenir un score douleur, nombre variant de 0 à 18 : 0 correspond à une absence de douleur. La douleur est légère entre 1 et 5, modérée entre 6 et 10 et intense de 11 à 18. De ce score dépendra la stratégie

antalgique à mettre en place. La multiplicité des paramètres cumulés permet de limiter les biais liés à la subjectivité de l'observateur. L'utilisation de cette grille est un précieux outil dans l'évaluation de la douleur chez l'animal.

Conclusion


Aussi bien l'évaluation de la sédation que l'évaluation de la douleur ne sont pas choses aisées. Cependant, ce sont des étapes importantes lors de tout traitement d'un individu. L'évaluation permet, par sa répétition, de réaliser un suivi du traitement et d'adapter celui-ci en fonction des effets obtenus. L'évaluation permet donc d'optimiser un traitement en obtenant un effet sédatif ou analgésique optimal avec des effets secondaire minimales.




ÉVALUATION CLINIQUE DE LA DOULEUR

Date et heure

Identification : _____



Appréciation globale subjective	Pas de douleur	0	0	0	0
		1	1	1	1
		2	2	2	2
		3	3	3	3
Attitude générale	Parmi les symptômes suivants :				
	• présente des modifications respiratoires	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	• gémit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	•ousse le dos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	• reste figé en posture antalgique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• s'agite ou est abattu	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
• perd l'appétit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
• regarde, mordille ou lèche la zone opératoire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
• boite, se déplace difficilement ou est réticent à se déplacer	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	- Aucun signe présent	0	0	0	0
	- 1 seul présent	1	1	1	1
	- 2 à 4 présents	2	2	2	2
	- 5 à 8 présents	3	3	3	3
Comportement interactif	Est attentif et répond aux caresses, à la voix	0	0	0	0
	Répond timidement	1	1	1	1
	Ne répond pas immédiatement	2	2	2	2
	Ne répond pas ou répond de façon agressive	3	3	3	3
Fréquence cardiaque valeur initiale :	≤ 10 % augmentation	0	0	0	0
	11-30 % augmentation	1	1	1	1
	31-50 % augmentation	2	2	2	2
	> 50% augmentation ou non évaluable	3	3	3	3
Réaction à la manipulation de la zone opératoire	Pas de réaction visible ou audible - après 4 manipulations	0	0	0	0
	Réaction(s) visible(s) ou audible(s)				
	- à la 4 ^e manipulation	1	1	1	1
	- à la 2 ^e et 3 ^e manipulation	2	2	2	2
- à la 1 ^e manipulation ou non évaluable	3	3	3	3	
Intensité de cette réaction	Aucune réponse	0	0	0	0
	Répond faiblement, essaye de se soustraire	1	1	1	1
	Tourne la tête ou vocalise	2	2	2	2
	Tente de fuir ou d'agresser ou non évaluable	3	3	3	3
SCORE TOTAL	1 à 5 : douleur légère 6 à 10 : douleur modérée 11 à 18 : douleur sévère				
TRAITEMENT					

offert par  Vétocruinol

Figure 8: grille 4Avet

Chapitre III : aspects pharmacologiques en lien avec la sédation et la douleur

Application a l'acépromazine, la Morphine et au Fentanyl

III.1. Aspects pharmacologique en lien avec la sédation

III. 1.1. Généralités

En médecine vétérinaire, la sédation est obtenue par des moyens pharmacologiques, essentiellement de la famille des phénothiazines et des α_2 -agonistes.

- Les phénothiazines :

Les molécules telles que l'acépromazine apportent une bonne sédation. Cette sédation est dose-dépendante. Les caractéristiques de ces molécules sont détaillées plus loin dans notre exposé.

- Les α_2 -agonistes :

La xylazine , la médétomidine et la romifidine sont les α_2 -agonistes pouvant être utilisés en médecine vétérinaire canine .

La sédation est obtenue par la liaison aux récepteurs alpha-2 dans le système nerveux central, ce qui a pour effet de diminuer la libération de noradrénaline, principal neurotransmetteur du système orthosympathique. L'effet sédatif est dose-dépendant, jusqu'à l'atteinte d'un plateau, au-delà duquel, une augmentation de la dose induit une prolongation de la sédation, avec une augmentation des effets secondaires.

- Autre familles :

Les benzodiazépines sont des agents peu efficaces chez le chien et le chat .Les benzodiazépines stimulent l'activité de neuromodulateurs inhibiteurs (GABA essentiellement, glycine aussi) par fixation sur les récepteurs centraux a benzodiazépines.

Les morphiniques utilisés sont principalement la morphine et le butorphanol. Ces molécules apportent une sédation de qualité aléatoire .Les caractéristiques de ces molécules sont détaillées plus loin dans notre exposé.

III.1.2. L'Acépromazine

III.1.2.1. Présentation de l'acépromazine

L'acépromazine est un dérivé de la phénothiazine. Elle fait partie de la famille des neuroleptiques. Elle est couramment utilisée en prémédication en médecine vétérinaire. Elle est très appréciée pour sa capacité anxiolytique et pour son grand effet de sédation à très faible dose particulièrement lorsqu'elle est associée à un opioïde. L'administration d'Acépromazine produit une relaxation musculaire, mais elle n'a pas d'effet analgésique direct.

III.1.2.1.1. Structure

Le nom chimique de l'Acépromazine est 2-acétyl-10-(3-diméthylaminopropyl) Phénothiazine (40). Sa structure chimique est représentée sur la **Figure9**.

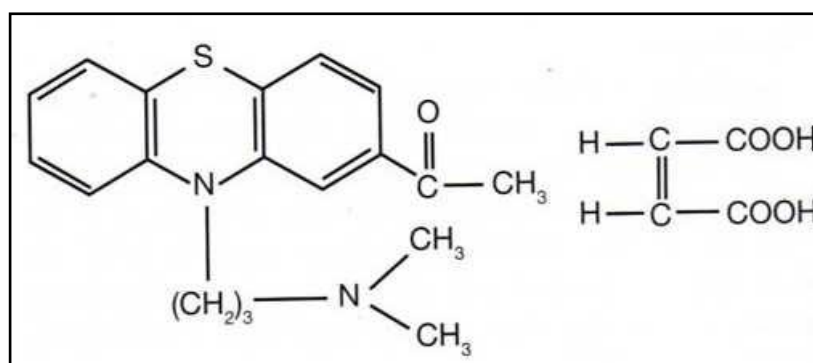


Figure 9: Structure chimique du sulfate de maléate d'acépromazine. D'après (40)

III.1.2.1.1. Propriétés physiques et chimiques

L'acépromazine est hydrosoluble. C'est un acide faible dont le pKa est de 3,3. Elle est majoritairement utilisée sous la forme de sulfate de maléate.

III.1.2.2. Pharmacocinétique

III.1.2.2.1. Absorption

Après administration orale, l'absorption de l'acépromazine par le tractus digestif est rapide et importante.

III.1.2.2.2. Distribution

L'acépromazine est une molécule liée à 99 % aux protéines. Elle se répartit, ainsi que ses métabolites, dans tous les tissus, dans lesquels la concentration en acépromazine sera supérieure à celle du plasma. Les concentrations maximales sont retrouvées dans les poumons, le foie, les glandes surrénales et la rate.

Chez le cheval, une dose de 0,3 mg/kg est largement distribuée dans tout l'organisme, le volume de distribution est de 6,6 L/kg. Si la dose est plus faible, le volume de distribution est également plus faible. L'acépromazine passe dans le lait(40)(87).

III.1.2.2.3. Biotransformation

Le métabolisme est hépatique avec obtention de métabolites conjugués et non conjugués. Il existe un cycle entéro-hépatique(40).

III.1.2.2.4. Elimination

L'élimination de l'acépromazine se fait essentiellement par voie rénale. Elle est alors presque exclusivement sous forme de métabolites dont la proportion conjugués-non conjugués est variable. De nombreux métabolites sont également excrétés par voie fécale. La demi-vie d'élimination est d'environ trois heures, mais on peut retrouver des traces d'acépromazine dans les urines trois jours après son administration (40).

III.1.2.3. Pharmacodynamie

III.1.2.3.1. Mécanisme d'action

L'acépromazine est un anti dopaminergique, c'est-à-dire qu'elle antagonise les récepteurs dopaminergiques du système nerveux central, entraînant l'effet de sédation. Les récepteurs à la dopamine sont couplés avec la protéine G. Les récepteurs D1 se trouvent en région post-synaptique et leur activation entraîne une augmentation de la quantité d'AMPc intracellulaire. Les récepteurs D2 se trouvent à la fois en région pré- et post synaptique et leur activation provoque la diminution d'AMPc intracellulaire ainsi que la diminution de calcium et l'augmentation de potassium. La plupart des effets comportementaux sont dus à ces récepteurs. De plus, l'acépromazine antagonise également les récepteurs sérotoninergiques, histaminergiques, α 1-adrénergiques et cholinergiques. Son action prédominante est sous-corticale, au niveau de l'hypothalamus. Elle a de plus une action dépressive sur les composants du système méso-encéphalique. Celui-ci contrôle le métabolisme basal, la température corporelle, le tonus vaso-moteur et le centre vomitif. Enfin, elle a une action dépressive sur le système nerveux central et périphérique **(41)(87)**.

Il déprime la zone trigger (centre du vomissement) au niveau des chémorécepteurs. Il déprime les centres bulbaires respiratoires et cardiovasculaires entraînant une hypotension également due à une diminution des résistances périphériques. Sur le plan endocrinien, il entraîne une libération initiale de TSH et d'ACTH puis une inhibition de la sécrétion des stimulines hypophysaires. Il augmente la sécrétion de LTH.

III.1.2.3. 2. Effet sédatif de l'acépromazine

L'acépromazine est un neuroplégique, un tranquillisant et un régulateur neuropsychique. Le début de la sédation apparaît relativement lentement (15 à 30 minutes chez le chien après une injection intramusculaire) et persiste pendant plusieurs heures. L'animal se trouve alors dans un état d'indifférence, avec disparition des états d'agitation, d'agressivité directe et d'excitation.

Par son action adrénolytique, l'acépromazine permet d'atténuer le stress de l'animal. L'administration d'acépromazine permet de diminuer de manière significative la quantité d'isoflurane (MAC sparing effect). La concentration alvéolaire maximum (CAM) est réduite de 40 à 50 % chez des chiens ayant reçu une injection intramusculaire à 0,2 mg/kg.

L'administration d'acépromazine produit une relaxation musculaire et nerveuse, atténue les réflexes, mais n'a pas d'effet analgésique proprement dit (40)(87)(3)(5).

III.1.2.3. 3.Effets secondaires de l'acépromazine

A. sur la fonction cardiovasculaire

L'acépromazine a des effets importants sur le système cardiovasculaire, que ce soit chez les animaux anesthésiés ou conscients. La pression artérielle moyenne est diminuée de 20 à 25 % chez les animaux conscients, de 2 à 25 % chez les animaux anesthésiés à l'halothane ou à l'isoflurane). Cette diminution dure un minimum de deux heures (*Figure 10*). Il est nécessaire de monitorer les animaux prémédiqués à l'halothane pour surveiller cette hypotension (42) .

De manière générale, la fréquence cardiaque reste quasiment constante après l'administration d'acépromazine à dose moyenne (0,1 mg/kg) chez des chiens non anesthésiés.

Cependant, dans certains cas, une tachycardie sinusale ou une bradycardie peuvent se produire lorsque la dose est plus élevée (1 mg/kg). Chez les chiens anesthésiés, on observe fréquemment une diminution de la fréquence cardiaque ainsi que des arythmies ventriculaires (40) .

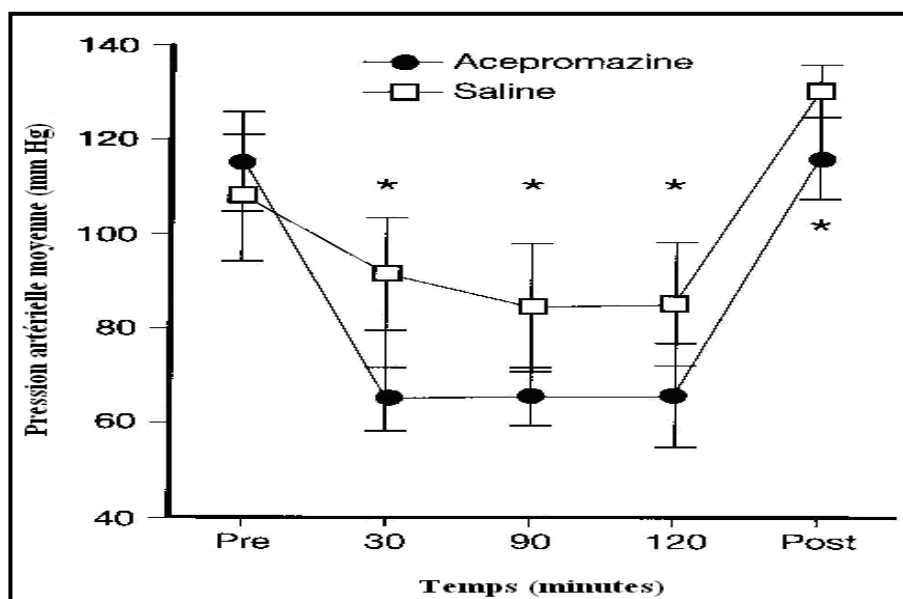


Figure 10 : Effets de l'acépromazine sur la pression artérielle de chiens anesthésiés.

B. Effets sur la fonction respiratoire

L'effet de l'acépromazine sur la fonction respiratoire est faible. La fréquence respiratoire diminue, mais le pH artériel, la PCO₂ et la PO₂ ne seraient pas modifiées après une injection en intraveineuse. Cependant, une étude chez l'humain a montré que l'acépromazine avait tendance à entraîner la diminution de la SO₂ (mesures effectuées grâce à l'oxymètre de pouls) (43)

C. Effets sur la fonction gastro-intestinale

L'administration d'acépromazine réduit le tonus œsophagien, la durée de vidange gastrique et peut augmenter l'incidence du reflux œsophagien. Cependant, on remarque chez le chien, que l'administration d'acépromazine 15 minutes avant un opioïde diminue l'incidence de vomissements de 45 à 18 % (40)(87).

D. Effets sur la fonction uro-génitale

Chez les chiens, l'acépromazine a peu d'effet sur le système urogénital. La filtration glomérulaire est maintenue. Au contraire, chez le chat, la pression urétrale diminue d'environ 20 % (40).

E. Effets hématologiques

Chez le chien, l'hématocrite chute de 20 à 30 % dans les 20 minutes suivant l'administration d'acépromazine et demeure en-dessous des valeurs normales pendant au moins deux heures. De plus, l'agrégation des plaquettes est inhibée, sans que cela ne semble altérer la fonction hémostatique chez un chien « sain ». Elle abaisse fortement la protéinémie (40)

F. Effet sur la thermorégulation

L'acépromazine est hypothermisante par dépression hypothalamique (40).

III.1.2.4. Utilisations thérapeutiques

III.1.2.4. 1. Indications et contre-indications

L'utilisation d'acépromazine doit être réservée aux animaux en bonne santé. En médecine vétérinaire, elle est utilisée chez le chien, le chat et le cheval, elle n'a pas d'effet sédatif chez le porc.

La molécule peut être utilisée seule, dans un but de sédation de l'animal lors d'un examen contraignant (par exemple examen clinique général d'un animal ne se laissant pas manipuler). Elle peut également être associée à un opioïde pour tranquilliser l'animal lors d'un examen douloureux ou d'une intervention chirurgicale mineure.

Cette association est utilisée fréquemment en prémédication pour potentialiser la sédation de l'animal, faciliter la pose d'un cathéter et réduire la quantité de produits anesthésiques injectables ou volatiles nécessaires à l'induction et au maintien de l'anesthésie(42)(87)(88).

Parfois, de petites doses d'acépromazine peuvent être données à l'animal en postopératoire pour que le réveil se fasse dans de bonnes conditions. Cependant, un analgésique doit y être associé, l'acépromazine calme l'animal mais ne supprime pas la douleur. L'acépromazine a également pour intérêt de protéger l'animal contre les contractions ventriculaires primaires et la fibrillation ventriculaire produites par les catécholamines comme la dopamine, (souvent injectée pour lutter contre l'hypotension(42) L'acépromazine ne devrait pas être utilisée chez des chiens de races Boxer ou apparentés, car elle peut entraîner chez ces animaux une bradycardie et une hypotension importantes. En cas d'administration, il faut utiliser un fluide de cristalloïdes isotoniques ainsi qu'un anti cholinergique pour lutter contre la bradycardie(40).

Il faut éviter de l'utiliser chez les animaux de type Molosse, ainsi que chez les animaux souffrant de coagulopathie ou hémopathie, l'insuffisance hépatique sévère, les convulsions, l'insuffisance cardiaque et la déshydratation sont des contre-indications absolues de l'acépromazine.

III.1.2.4. 2. Voies d'administration

L'acépromazine peut être administrée par voie parentérale : sous-cutanée, intramusculaire, ou intraveineuse. Cependant, la diffusion par voie sous-cutanée peut être imprévisible, particulièrement chez les animaux ayant des troubles de la circulation périphériques. Elle est également administrée par voie orale(40).

III.1.2.4. 3. Posologie

Chez les carnivores domestiques, pour une tranquillisation légère ou en prémédication, la dose recommandée est comprise entre 0,02 et 0,25 mg/kg par voie intramusculaire ou intraveineuse. Pour une sédation plus poussée, elle est de 0,5 mg/kg.

Par voie orale, la posologie est de 1,25 à 2,5 mg/kg chez le chien et deux fois plus élevée chez le chat. Il faut mettre de l'eau à disposition des animaux après l'administration des comprimés (40)(87).

III.1.2.4. 4. Toxicité

La toxicité de l'acépromazine est assez faible. La dose létale chez la souris est de 61 mg/kg par voie intraveineuse.

III.1.2.4. 5. Interactions médicamenteuses

L'acépromazine ne doit pas être associée aux organophosphorés ni au chlorhydrate de procaine car elle peut potentialiser leur toxicité. Son association avec la guanidine augmente la dépression cardiaque (40).

III.2. Aspects pharmacologique en lien avec la douleur

III.2.1. LA MORPHINE

III.2.1. 1. Origine et préparation

La morphine est un dérivé de l'opium tout comme la codéine. Ils sont issus du pavot (*Papaver somniferum*), qui est une plante originaire d'Asie mineure. Le pavot présente des capsides contenant un latex blanc qui, après avoir séché et bruni au soleil donne l'opium. Ce dernier est utilisé depuis l'antiquité car il était connu pour ses propriétés analgésiques et

somnifères. Les français Derosne et Seguin ont été les premiers à étudier les constituants de l'opium en 1803 (44). La papavérine, un des alcaloïdes de l'opium, est spasmolytique mais n'a pas d'action sur le système nerveux central. La narcotine est antitussive et la narcéine a peu d'activité pharmacologique. Seuls les alcaloïdes phénantréniques, dont fait partie la morphine, s'avèrent analgésiques (45) .

La morphine semble avoir été isolée de la teinture d'opium en 1871 par Serturner, un pharmacologue allemand, et sa structure chimique a été déterminée en totalité en 1923. Il s'agit d'un alcaloïde végétal dont le nom est dérivé de Morphée, le dieu du sommeil, et qui représente 10% du poids de l'opium (45) (46) .Sa synthèse complète a été réalisée en 1952, cependant elle est toujours extraite de l'opium. En Europe on l'extrait de l'oeillette (*Papaver nigrum*).

III.2.1. 2.Présentation et propriétés

La morphine est le chef de file des opioïdes, c'est un opiacé naturel qui se présente sous la forme d'une poudre blanche, amère, peu soluble et cristallisée.

Il s'agit d'un agoniste μ (ou OP3). Elle est efficace, sûre d'utilisation, avec un index thérapeutique élevé. Son coût est relativement faible et elle n'a pas d'effet plafond. En médecine vétérinaire, elle est l'analgésique de référence lors de douleurs de nature et d'intensité variées, surtout lors de douleurs sévères, sourdes et permanentes(47) .

L'expérience toxicologique publiée en 1925, et réalisée par Joel et Arndts qui avaient observé à 20 mg/kg des troubles graves du comportement chez le chat (que l'on a appelé la folie morphinique) a contribué à donner à la morphine une mauvaise réputation clinique (44).La morphine est psychodysleptique (euphorisante et anxiolytique), elle supprime l'appréhension chez le malade qui tolère mieux la douleur, l'environnement et les sons. Elle n'a pas d'AMM vétérinaire. Chimiquement, l'acétylation de la morphine produit l'héroïne qui a les mêmes propriétés analgésiques mais dont les effets additifs en interdisent l'utilisation.

III.2.1. 3.Pharmacodynamie, pharmacocinétique

Les principales données pharmacocinétiques ont été publiées chez l'homme.

III.2.1. 3.1 Pharmacocinétique

1) Absorption

Par voie orale les opiacés sont absorbés au niveau de l'intestin grêle et certains pourraient aussi l'être à l'étage gastrique. Par voie intramusculaire (IM), l'absorption est complète. La morphine n'est pas absorbée par la peau intacte contrairement à d'autres morphiniques comme le fentanyl. L'absorption transcutanée dépend de la liposolubilité des molécules (48). La morphine est faiblement liée aux protéines plasmatiques (40 à 50%) et présente une faible liposolubilité. Elle est largement distribuée dans l'organisme (49).

2) Distribution et paramètre cinétique

Les opiacés se distribuent rapidement dans l'organisme et présentent de grands volumes de distribution, ainsi qu'une métabolisation et une élimination rapides. Ils se caractérisent souvent par des $T_{1/2}$ (temps de demi-vie) relativement courts et agissent dans la demi-heure. En intraveineux (IV), la demi-vie d'élimination est courte (44) (50).

Concernant la morphine, elle possède un $T_{1/2}$ de 1,1 à 1,6 heures, et un volume de distribution (Vd) de 4 à 7L/kg ainsi qu'une clairance de 5L/kg/h chez l'homme. Le $T_{1/2}$ après une administration en IM est de 2h, il est d'1h après une IV chez le chien. Après une IM, l'absorption est rapide et $T_{1/2}$ reste inchangé. Chez le chien le $T_{1/2}$ est de 1h contre 3h chez le chat à qui il manque certaines enzymes. Le pic de concentration plasmatique après une IV est immédiat et apparaît après 30 min à la suite d'une IM. Les effets thérapeutiques sont maximaux après 1h et ils durent 6-8h chez le chat, 65% de la morphine étant éliminée en 24h (44) (49).

3) Métabolisme et excrétion

Par voie orale la biodisponibilité de la morphine est de 20%, elle subit un effet de premier passage hépatique important ce qui entraîne cette mauvaise biodisponibilité. Elle est transformée dans le foie principalement par glucurono- et sulfono-conjugaison. Certains métabolites ont des effets analgésiques. Ainsi la morphine-6-glucuronide apparaît comme plus active que la morphine elle-même. Cependant son action analgésique n'a pas encore été rapportée chez le chien (51). La morphine persiste plus longtemps dans le liquide céphalorachidien que dans le plasma. Les chats ne la métabolisent pas aussi rapidement

que les chiens, ainsi le rythme d'administration est différent chez ces deux espèces. La morphine est bien tolérée chez le chat (51).

Barnhart et ses collaborateurs (53) ont étudié la biodisponibilité de l'administration par voie rectale non associée à un premier effet de passage hépatique, elle pourrait a priori être associée à une plus grande efficacité thérapeutique. Mais leur étude montre qu'il n'y a pas d'avantage thérapeutique significatif à utiliser cette molécule par voie rectale. La morphine traverse le placenta et peut ainsi engendrer une dépression respiratoire chez les nouveau-nés.

L'élimination se fait par voie par biliaire avec un cycle entéro-hépatique, une faible fraction est éliminée par le rein. Elle subit un fort effet de premier passage hépatique, donc attention aux animaux souffrant de troubles de la perfusion, de shunt hépatique ou de cirrhose car la clairance est diminuée (54) (50) L'excrétion est rénale à 90% sous forme conjuguée, son élimination est rapide (90% en 24h). Chez l'homme 50% de la morphine apparaît sous une forme 3-0-glucuronide dans l'urine. Le métabolisme rénal de la morphine n'existe pas chez le chien (44).

III.2.1. 3.2 Pharmacodynamie

1) Les récepteurs morphiniques

Ils sont situés sur les terminaisons axoniques des fibres C, sur les corps cellulaires des neurones ascendants au niveau des couches superficielles de la corne dorsale, dans la substance grise péri-aqueducule et dans le système limbique(54) (56).

Il existe 6 classes de récepteurs aux opioïdes : μ , σ , δ , κ , γ , ϵ .

a. Les récepteurs μ

Ils sont situés essentiellement au niveau du cerveau. Ils ont pour ligand endogène les β -endorphines. La morphine et les morphiniques affins pour ce type de récepteurs sont appelés les μ agonistes ou morpho-agonistes (55) (56).

On distingue deux types de récepteurs μ :

μ_1 responsables des effets analgésiques (analgésie supra spinale, sédation et bradycardie)

μ_2 qui entraînent une dépression respiratoire, une bradycardie, un myosis chez le chien, une inhibition de la motricité intestinale, une dépendance physique et parfois même une euphorie. A ce jour on ne connaît pas de substance dépourvue d'activité μ_2 (57).

b. Les récepteurs κ et γ

La stimulation des récepteurs γ est associée à une analgésie sans dépression respiratoire, mais il n'existe actuellement aucun agoniste γ de synthèse. Les récepteurs κ stimulés sont à l'origine d'une sédation et d'une analgésie avec une dépression cardiorespiratoire moindre que celle induite par les agonistes μ . Ces deux types de récepteurs provoquent donc une analgésie, une dysphorie, une sédation. Ils entraînent aussi un myosis, une dépendance et une très légère dépression respiratoire. Leur ligand endogène semble être la dynorphine. Les agonistes exogènes sont la pentazocine, le butorphanol, la nalbuphine, la buprénorphine, la nalorphine(46), (55), (44). Les agonistes κ sont principalement indiqués en cas de douleur viscérale. Les effets indésirables observés avec les agonistes κ sont moindres que ceux rencontrés avec les μ agonistes. De plus les agonistes μ et agonistes κ semblent avoir des effets analgésiques additifs. (52)

c. Les récepteurs σ

Ils sont peu nombreux et responsables des effets hallucinogènes des opiacés. Leur stimulation est aussi associée à une tachypnée, une tachycardie, une mydriase, des mouvements incessants, une anxiété et une dysphorie. Ils engendrent également une hypertonie musculaire, responsable de nausées et d'une mydriase, mais il n'apporte pas d'analgésie. On connaît mal leurs agonistes. La naloxone est un antagoniste σ (46)(44).

d. Les récepteurs δ

La stimulation de ces récepteurs entraîne une analgésie. Les ligands tels que la leuonképhaline et met-enképhaline sont des agonistes endogènes. Une interaction avec ce récepteur entraîne une analgésie, une dépression respiratoire, une euphorie, et une dépendance physique. Leurs stimulations sont à relier aux changements de comportement induits par les morphiniques (55) (54).

e. Les récepteurs ϵ

Ces récepteurs sont moins bien connus que les autres récepteurs. Leurs stimulations auraient des effets sur le système nerveux autonome. Il se pourrait que leur ligand soit la β endorphine(54) (58).

2) Effets analgésiques des morphiniques

Ils augmentent le seuil de perception douloureuse et engendrent une indifférence ou une plus grande tolérance aux stimuli algiques de par leur action sur le système nerveux central. Leurs actions se situent à 3 niveaux : les centres périphériques, la moelle épinière, et les centres supérieurs (54)

a. Au niveau périphérie

Il y a très peu de récepteurs analgésiques au niveau périphérique, cependant il a été démontré que l'action analgésique de la morphine possède une composante périphérique (55)

b. Au niveau de la moelle épinière

Lors d'administration tronculaire de morphine, on induit une analgésie locale expliquée par un mécanisme d'anesthésie locale (imperméabilisation des canaux sodiques) et une stimulation des récepteurs morphiniques situés sur la membrane des neurones (55)(59). Au niveau central, la morphine reproduit l'action des enképhalines en se fixant sur les interneurons inhibiteurs et induit une inhibition du message nociceptif. Les morphiniques ont une action dépressive ciblée sur les réponses nerveuses secondaires à des stimuli nociceptifs : ils dépriment la transmission du signal entre les neurones afférents primaire et les neurones médullaires, mais ils n'empêchent pas la dépolarisation des récepteurs.

Les morphiniques agissent au niveau pré-synaptique en favorisant la dépolarisation des terminaisons afférentes primaires par l'ouverture des canaux potassium (récepteurs μ , δ) et la fermeture des canaux calcium (récepteurs κ) par action des protéines G qui modifient l'activité de l'adénylcyclase. Cette inhibition interfère avec les transports transmembranaires de calcium et de potassium. Ils freinent donc l'entrée de l'ion calcium Ca^{2+} dans les terminaisons des fibres C et empêchent la libération des neurotransmetteurs activateurs (tachykinines, peptides, et acides aminés...). Ce mécanisme repose sur les récepteurs μ et δ , pas sur les récepteurs κ . La réduction de la libération des neurotransmetteurs est analgésique.

L'effet post-synaptique des opioïdes s'exerce de façon indirecte par la mise en

jeu d'interneurones inhibiteurs gabaergiques ou enképhalinerigiques. L'action des morphiniques est assurée par le gate contrôle l'inhibition des voies afférentes de la douleur. La stimulation des récepteurs opioïdes permet la fermeture du portillon ce qui inhibe la transmission de l'influx nerveux le long de la moelle épinière. Cette analgésie médullaire est l'action recherchée notamment lors d'administration péri-durale ou intratéchale **(59)(89)**.

c. Action analgésique centrale

Les récepteurs opioïdes se trouvent surtout au niveau du noyau raphe magnus, de la substance grise péri-aqueducale et du noyau péri-ventriculaire. Les types μ et δ ont été Identifiés, avec une prédominance des récepteurs μ . On trouve également ces récepteurs dans les régions centrales comme le thalamus ou le cortex sensitif, ce qui pourrait expliquer la dépression respiratoire et l'inhibition de la toux observées avec les morphiniques.

Deux hypothèses contradictoires s'affrontent pour l'effet de la morphine au niveau central. La morphine pourrait :

- soit renforcer l'action des neurones inhibiteurs descendants : il s'agit d'une inhibition de la transmission spinale des messages nociceptifs au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière ce qui correspond au blocage du message d'excitation. L'action est à la fois pré-synaptique, par une réduction de la transmission des neurotransmetteurs excitateurs et une altération de la fonction amplificatrice des messages nociceptifs au niveau de la moelle (hyperalgésie par sensibilisation centrale), et post-synaptique, par une réduction de l'excitabilité cellulaire par élévation du seuil de réponse des neurones convergents aux stimuli nociceptifs. La morphine ne bloque jamais la totalité des réponses nociceptives et ne peut être utilisée seule pour l'anesthésie lors d'intervention chirurgicale **(59) (60)(89)**.

- soit déprimer ces contrôles lorsqu'ils sont engendrés par la nociception. Par ce biais deux actions sont possibles chacune à l'origine d'une modulation des mécanismes d'intégration de l'information nociceptive. La première est le renforcement de l'activité des contrôles inhibiteurs descendants (voies sérotoninergique et noradrénergique) issus de la SGPA (Substance Grise Péri-Aqueducale) et du NRM (Noyau Raphe Magnus). La seconde est obtenue à faible dose, il s'agit du blocage des CIDN (Contrôles Inhibiteurs Diffus induits par des stimulations Nociceptives) sans action directe au niveau spinal. Il s'ensuit un rétablissement du bruit de fond provoqué par toutes les autres stimulations et une perte de

l'effet de contraste qui permettrait de dégager le caractère prioritaire du stimulus nociceptif par rapport au reste des perceptions d'où l'induction d'une hyperalgésie. On aurait de nouveau le passage d'influx nociceptif mais à des doses inférieures à celles qui affectent l'étage médullaire. C'est l'effet de contraste entre les activités de deux populations de neurones qui est à l'origine du déclenchement des processus liés à la douleur. Cet effet supraspinal est mimé en injectant de la morphine en intra-cérébrale (59).

A doses plus élevées un mécanisme additionnel de réduction du contraste est apporté par l'effet spinal direct des morphiniques. Sur les centres supérieurs l'action de la morphine reste mal connue. Elle semble empêcher la mémorisation de la douleur et inhibe le Comportement spécifique d'espèce face à la douleur. En résumé, la morphine provoque une analgésie comportementale par action sur les centres nerveux supérieurs (59).

3) Effets pharmacologiques autres que l'analgésie

Ce sont des effets pour la plupart indésirables

a. Action sur l'iris

La morphine entraîne un myosis par stimulation des noyaux du nerf oculomoteur commun chez le chien. Le myosis est maximal pour une dose de 2 mg/kg chez le chien (44). Chez le chat on observe une mydriase qui résulte de la stimulation du système sympathique. Il est intéressant de rappeler que pour évaluer la profondeur de l'anesthésie, on utilise bien souvent le réflexe photomoteur. Or celui-ci sera biaisé par la mydriase engendrée par l'administration de morphine (89).

b. Action sur la thermorégulation

Lors d'administration répétée de morphine il est possible d'observer chez le chien une hypothermie. En cas relaxation musculaire profonde, cette hypothermie peut atteindre 3 à 4°C elle repose sur une action μ agoniste (89)(61). Chez le chat, la morphine peut entraîner une hyperthermie, sans doute due à l'hyperexcitation, mais très rarement observée en clinique (55) (89).

c. Action sur le système nerveux central

Les opiacés stimulent et dépriment le système nerveux central en même temps. Ces deux actions dépendent de la dose, de l'espèce et de la voie d'administration. Les effets sédatifs et narcotiques dominent chez le chien (dose dépendante). Chez le chat la sédation s'avère moindre sauf si le morphinique est associé à des tranquillisants tels que l'acépromazine. L'euphorie est caractéristique des μ agonistes car ils agissent sur le stress et l'anxiété (51).

Après une administration de morphine, le chat est plus enclin que le chien à l'excitation c'est-à-dire une dysphorie ou une hyper excitabilité (89)(62). Cette particularité serait due à une distribution des récepteurs opioïdes dans certaines régions du cerveau. Ces signes révèlent une action sur l'hypothalamus avec une activation indirecte de récepteurs dopaminergiques, et peuvent donc être antagonisés par la majorité des neuroleptiques. L'animal apparaît comme inquiet, il miaule, se déplace sans cesse (61) (63). Il ne faut pas le confondre avec la folie morphinique lors de surdosage (53). Chez le chien il peut y avoir des réactions paradoxales à partir de 10 mg/kg ce qui est une dose bien supérieure aux doses thérapeutiques. La morphine, quand elle est utilisée aux doses adéquates, n'engendre que rarement des phénomènes d'excitation chez les chiens et les chats (44).

Une étude montre que chez le chien une dose de 50 mg/kg de morphine en SC induit d'abord une agitation, une désorientation, puis du ptyalisme, des nausées, vomissements, l'animal défèque puis son tonus musculaire fléchit il se couche, et s'endort (63). L'action dépressive résulte de l'effet sur le cortex cérébral. Chez le chien la morphine est légèrement sédative en IM à 1 mg/kg et excitante en IV à 2 mg/kg (44).

d. Action sur le système nerveux autonome

En ce qui concerne son action sur le système sympathique, on a d'abord une sympatholyse puis une libération de catécholamines par la médullosurrénale.

e. Action antitussive

La morphine a une action antitussive. Il y a peu de rapport entre l'action antitussive et analgésique, les doses antitussives sont inférieures aux doses analgésiques (48) (47) (58)

f. Action sur l'appareil respiratoire

La dépression respiratoire est l'effet indésirable le plus à craindre avec les agonistes purs comme la morphine (63). La morphine entraîne d'abord un halètement dû à la hausse de la température corporelle puis une dépression profonde lorsque la température baisse la fréquence et l'amplitude de la respiration diminuent. Cliniquement on observe une dépression des réflexes de toux et d'éternuements (aux faibles doses), une gêne des mouvements par la rigidité musculaire et une broncho constriction par histaminolibération mais celle-ci n'est pas systématique (47).

Les morphiniques dépriment directement les centres bulbaires. Les centres respiratoires sont moins sensibles à la pression partielle de CO₂ dans le sang artériel (64). La respiration se ralentit et le volume courant diminue. A des doses élevées, des apnées peuvent apparaître qui, si elles ne sont pas prises en charge, peuvent mener à la mort par asphyxie. L'hypoventilation est aggravée par l'augmentation du tonus musculaire qui gêne les mouvements respiratoires. Elle est dose-dépendante (65). Chez le chien, on observe une dépression respiratoire avec un effet dose-dépendant affectant à la fois la fréquence et l'amplitude des mouvements respiratoires. L'effet est maximal 7 minutes après une injection intraveineuse, 30 minutes après une injection intramusculaire, 90 minutes après une sous-cutanée. Elle provoque une diminution de la sensibilité des centres respiratoires bulbaires à leurs stimuli, et notamment au taux sanguin artériel de CO₂ (64).

Selon la dose utilisée on a plusieurs étapes :

1- action antitussive simple par la dépression de l'activité paroxystique.

2- diminution de la fréquence respiratoire par simple augmentation de la pause expiratoire et augmentation du volume courant. En clinique, aux doses thérapeutiques usuelles, elle est souvent compensée par la stimulation respiratoire provoquée par la douleur.

3- si on augmente la dose, la bradypnée s'accroît, le volume courant diminue, on aboutit à une hypoventilation alvéolaire avec hypercapnie puis une apnée.

4- une facilitation des réflexes expiratoires et diminution du temps inspiratoire. Cependant les données bibliographiques ne révèlent que très peu d'accidents de ce type chez l'animal (44).

La morphine est contre-indiquée en cas de trauma crânien car en cas de dépression respiratoire, la P_{CO_2} augmente et ne sera pas compensée par les mécanismes régulateurs étant donné que la morphine induit une diminution de la sensibilité au taux de CO_2 . L'organisme réagit alors en dilatant les artérioles cérébrales, ce qui augmente encore plus la pression intra-crânienne (52). Chez le chat : on n'observe aucune dépression de la fonction respiratoire. Les seuls effets sont une augmentation de la fréquence et de l'amplitude des mouvements ou la folie morphinique. On a seulement une dépression respiratoire dans la phase comateuse pré mortelle (64) Dans tous les cas, en présence de douleur, on n'observera pas de dépression respiratoire, celle-ci étant compensée par l'action de l'adrénaline activée par la douleur. La douleur est donc un antagoniste physiologique de la dépression respiratoire morphino-induite (44).

g. Action sur l'appareil cardiovasculaire

La morphine induit une bradycardie d'origine vagale, une hypotension par inhibition du tonus sympathique et une vasoconstriction coronaire, on a une dépression du nœud sino atrial, un ralentissement de la conduction atrio-ventriculaire qui ne sensibilise pas le myocarde aux catécholamines (47) La bradycardie (par action bulbaire et parasymphomimétique) et la vasodilatation (histaminolibération) sont les effets les plus couramment décrits avec la morphine (52). Ils peuvent parfois provoquer une hypotension par Vasodilatation à forte dose chez le chien notamment par forte libération d'histamine. Cette histaminolibération est majorée lors d'injection intraveineuse (IV).

h. Action sur le système digestif

Historiquement, la morphine était utilisée comme anti-diarrhéique. Il est intéressant de noter que deux molécules opioïdes qui ne traversent pas la barrière hémato-méningée sont employées comme anti-diarrhéique : le loperamide ou le diphényloxate (62)

Sur la sphère digestive l'action de la morphine est biphasique : après une stimulation initiale et une hyper motilité (salivation, nausée, vomissement, défécation), elle tend à supprimer la motilité intestinale : il peut y avoir une constipation (61) Les vomissements surviennent surtout à l'initiation d'un traitement à la morphine, son action émétisante résulte d'une stimulation de la trigger zone (zone chemosensible qui fait partie de l'area postrema, et qui est capable d'activer directement le centre du vomissement). Elle peut faire vomir le chat et le chien 5 à 10 minutes après une sous cutanée (SC) (77). Les doses émétisantes sont plus

élevées chez le chat que chez le chien. Il est important de noter qu'un animal douloureux ne vomira que très rarement après une injection de morphine en post-opératoire. La morphine renforce la segmentation rythmique, ralentit le transit car les mouvements péristaltiques sont diminués le long des petits et gros intestins, et avec une augmentation de la réabsorption d'eau. Au niveau du sphincter anal, on a une augmentation du tonus sphinctérien et une diminution des réflexes de défécation. La morphine provoque un retard d'évacuation gastrique en favorisant des contractions spastiques du pylore et une hypersécrétion gastrique. Le contenu digestif se dessèche, le tonus du sphincter apparaît très augmenté (61).

Pour résumer : à faibles doses les principaux effets de la morphine sont une stimulation du tractus digestif avec vomissement et défécation ; tandis qu'à de plus fortes doses la morphine entraîne une diminution de la motilité intestinale et par conséquent une constipation (44)

i. Action sur les voies biliaires et pancréatiques

Elle provoque un spasme du sphincter d'Oddi et un renforcement des contractions circulaires d'où une augmentation de pression pouvant aller jusqu'à l'obstruction des canalicules biliaires. C'est pour cette raison que l'usage de la morphine chez des animaux à obstructions biliaires ou pancréatiques est à éviter (67) (51).

j. Action sur l'appareil urinaire

La morphine augmente la sécrétion d'ADH ou vasopressine, provoquant une éventuelle hypotension et une diminution de la filtration glomérulaire donc de la diurèse ; et agit directement sur l'hypothalamus. Mais cliniquement il est possible d'observer une miction à l'initiation de l'action de la morphine. Elle augmente également le tonus vésical et induit un spasme urétral. Cependant l'effet global antidiurétique est peu notable aux doses thérapeutiques (67).

k. Action sur l'appareil locomoteur

Aux doses thérapeutiques, les opiacés peuvent induire une diminution de l'activité motrice spontanée chez le chat et le chien (44)

l. Autres

La morphine peut engendrer une hyperacousie. Elle stimule également la libération de

GH (Growth hormone ou hormone de croissance) et d'ACTH (Adreno CorticoTropic Hormone ou hormone corticotrope) chez le rat. Elle induit une diminution de sécrétion de prolactine et des hormones gonadotropes. Elle peut être responsable d'une hyperglycémie par libération de catécholamines au niveau de la médullosurrénale (67) (44).

m. Action de dépendance

Utilisée à long terme, la morphine entraîne une tolérance et une dépendance physique : la morphine est une substance toxicomanogène. Elle est inscrite sur la liste des stupéfiants. Et elle engendre une forte pression psychologique qui freine de nombreux vétérinaires dans son utilisation. Ces effets ne vont en aucun cas à l'encontre d'un traitement antalgique surtout s'il est de courte durée (68).

La tolérance se définit comme une diminution de la durée et de l'intensité des effets de la morphine, obligeant le thérapeute à augmenter les doses pour obtenir le même degré d'analgésie (50) (69). La dépendance physique est décrite par l'apparition de symptômes caractéristiques (chez l'homme ce sont de l'anxiété, de l'agitation, des douleurs musculaires et articulaires, tachycardie, hypertension, hyperpnée, anorexie, vomissements, diarrhées...) à l'arrêt de l'administration (sevrage par suppression) ou lors d'administration d'un antagoniste (sevrage précipité). Toutes les études réalisées en médecine humaine semblent exclure ces problèmes dans le cadre des traitements antalgiques. En effet le phénomène de tolérance ne semble pas s'établir lorsque le traitement morphinique est justifié, alors qu'il apparaît très rapidement sur un patient traité avant toute stimulation douloureuse aiguë, il semble au contraire qu'un patient soigné pour douleurs chroniques puisse être soulagé plusieurs mois sans modification de la posologie du médicament. L'explication serait qu'en présence de douleur, les opioïdes se lient préférentiellement aux récepteurs responsables de l'activité antalgique et n'activent donc pas les neurones libérateurs de substances anti-opioïdes, on obtient ainsi une inhibition compétitive d'où l'absence de tolérance (44) De plus si la tolérance s'applique aux effets antalgiques, ils s'appliquent aussi aux autres effets de la morphine tels que la dépression respiratoire, d'où la possibilité d'augmenter les doses progressivement avec une sécurité satisfaisante.

La présence de douleur semble antagoniser l'établissement d'une dépendance : la dépendance psychologique est évaluée à 1 cas sur 10 000 par l'OMS, lors de l'utilisation de la morphine pour le traitement de douleurs chroniques en médecine humaine. Lorsque le

traitement est bien conduit, il n'y a pas de lien chronologique entre la prise du médicament et le soulagement de la douleur (anticipation de la reprise du processus douloureux), d'où la suppression des facteurs comportementaux intervenant dans le processus d'apprentissage et de mémorisation pouvant susciter le développement d'une toxicomanie (70). La dépendance physique qui correspond à la réapparition de douleur à l'arrêt du médicament, est en fait directement fonction de la douleur résiduelle. Ces effets secondaires ne sont pas à craindre après une analgésie péri-opératoire qui se veut, si elle est bien réalisée, de courte durée (67).

III.2.1. 3.3. Thérapeutique

III.2.1. 3.3.1. Indications

La morphine est utilisée pour son efficacité analgésique :

- elle convient pour les douleurs modérées à sévères (pré-, per- et post-opératoire) ;
- son efficacité agit sur les douleurs viscérales et superficielles .
- elle provoque une légère sédation sans atteinte de l'activité motrice .
- sa durée d'action est assez longue : 3 à 4 heures.

Elle est également intéressante par rapport à son innocuité

- son index thérapeutique est large ;
- elle peut être antagonisée avec la naloxone (0,005 à 0,01 mg/kg par voie avec une action immédiate) .
- ses effets indésirables peuvent être contrôlés .
- elle est très bon marché.

De plus l'effet de la morphine par voie systémique est dose-dépendant. Son action est spinale et supra-spinale. La voie parentérale reste la voie privilégiée en médecine vétérinaire. Le choix de la dose est déterminé en fonction de l'espèce, de la voie d'administration, de l'effet souhaité et de la réponse individuelle.

a. Voie intramusculaire

L'absorption est rapide et complète. L'effet se prolonge de 4 à 6h (69). En pré-anesthésie, à la dose de 0,3 mg/kg, elle assure 4h d'analgésie post opératoire chez le chien (70) (44).

Doses : elle est comprise entre 0,1 et 1 mg/kg toutes les 4h chez le chien, et entre 0,05 et 0,2 mg/kg chez le chat toutes les 4 à 8h. Elle agit en 15 à 30 minutes avec un pic entre 20 et 45 minutes (66).

b. Voie sous-cutanée

C'est une voie très pratique et très simple d'utilisation. La biodisponibilité est légèrement plus faible et le pic plasmatique plus tardif par rapport à une IM : 30 à 45 minutes après l'injection pour une durée de 1 à 4 heures (66).

Doses (71) (47) : Elle comprise entre 0,1 et 1 mg/kg toutes les 4h chez le chien, et entre 0,05 et 0,1 mg/kg chez le chat toutes les 4 à 8h. Elle agit en 15-30 min et son pic d'activité se situe vers 30 à 45 minutes (68)

c. Voie intraveineuse

C'est la voie privilégiée pour administrer la morphine en pré- et per-opératoire. Il faut avant tout l'administrer en IV lente pour éviter un risque d'hypovolémie, voire de collapsus en cas de surdosage, par décharge massive d'histamine. L'effet émétisant est moins marqué qu'avec les autres voies. Sa durée d'action est plus courte (68) (44).

Doses : Chez le chien: 0,05 à 2 mg/kg toutes les 4h selon les auteurs (65) (72) (73) et entre 0,1 et 1 mg/kg en perfusion. En pratique on commence par une dose de 0,1 mg/kg. On surveillera l'apparition des effets secondaires si on est amené à dépasser les 0,5 mg/kg. Le début d'activité apparaît après 15 à 20 minutes avec un pic à 30 minutes. Sa durée d'action est de 1 à 4h. Chez le chat : 0,05 à 0,2 mg/kg toutes les 4 heures. On l'injecte toujours en par voie intraveineuse lente (44).

d. Voie orale

Elle est peu utilisée en médecine vétérinaire. Ceci tient sans doute de sa faible biodisponibilité car il existe un effet de premier passage. Il faut donc utiliser une posologie adaptée donc supérieure. Certains auteurs (62) préconisaient l'administration de morphine ayant une forme à libération prolongée (Moscotin LP 10 mg ND par exemple), ce qui tendait à rendre l'administration moins contraignante que les injections répétées en début de traitement : deux administrations par jour étaient soi-disant suffisantes (51). Or une récente étude a prouvé qu'il n'existe pas de différence significative entre la forme à libération prolongée et la forme classique en terme de durée d'action ou de profondeur d'analgésie (74) Elle

s'utilise à la dose de 1 à 5 mg/kg toutes les 4 à 6h.

e. Voie rectale

Elle est peu utilisée car peu pratique et sans bénéfice particulier (70) (44).

f. Voie locale

Les voies intra-pleurale et intra-articulaire sont toutes deux possibles. La morphine étant peu liposoluble, elle requiert un contact prolongé avec les nerfs pour qu'elle puisse agir. Le délai d'apparition est de 30 à 40 minutes chez le chien. Comme la plèvre est très vascularisée la morphine est donc rapidement absorbée.

En intra-articulaire : on l'utilise à la dose de 1-5 mg dilué dans 5-10 mL de NaCl 0,9%, agit en 30 à 50 minutes pendant 8 à 10 heures (75).

III.2.1. 3.3.2. Effets indésirables (76)

Après une administration parentérale, lorsqu'elle n'est pas associée à un tranquillisant, on observe parfois chez le chien une brève période d'excitation pendant laquelle l'animal s'agite sans arrêt, salive, a des nausées, vomit et défèque. Puis la morphine inhibe la motilité intestinale ; l'analgésie et la sédation s'installe (55)(57). Selon certains auteurs, elle peut euphoriser le chat à très forte dose(69).

Les effets respiratoires de la morphine sont plus importants que les effets cardiovasculaires. La seule restriction à son emploi concerne la chirurgie oculaire en raison de l'élévation indésirable de la pression intra-oculaire qu'elle engendre (55).

Les principaux effets secondaires sont (57).:

- une dépression respiratoire ;
- une hypotension en cas d'injection IV rapide ;
- une bradycardie répondant à l'atropine ;
- -des vomissements contrôlables par un neuroleptique
- une dysphorie possible répondant aux tranquillisants.

Les principales contre-indications relatives sont :

- les états de choc (risque majoration de l'hypovolémie et risque de collapsus) ;
- un traumatisme crânien (augmentation de la pression du LCR) ;
- une dépression respiratoire ;

- un tétanos, une épilepsie ;
- une chirurgie oculaire ;

Un patient âgé avec des troubles hépatiques : il faut diminuer les doses.

III.2.2. Le Fentanyl

III.2.2.1. Propriétés

Son efficacité est cent fois supérieure à celle de la morphine. C'est un analgésique central. Il est classé dans la catégorie des stupéfiants. L'effet analgésique est dose-dépendant sans effet plafond (70). C'est un agoniste μ mais il agit aussi sur les récepteurs κ et δ (75). (77).. Il est quand même plus cher et a un effet sédatif moindre que la morphine. Il est utilisé dans le cadre de la neuroleptanalgesie ou de la narconeuroleptanalgesie. Il peut être associé au diazépam pour induire une anesthésie générale (45)(48).

III.2.2.2. Pharmacocinétique

Le fentanyl est métabolisé par le foie par hydroxylation et désalkylation. Son élimination est principalement urinaire et accessoirement fécale. Il est fortement lié aux protéines plasmatiques. Plus liposoluble que la morphine il a une action rapide mais de courte durée(77). Grâce à son faible poids moléculaire et son pH légèrement basique, il passe facilement la peau et la barrière hémato-méningée d'où la forme galénique transdermique (73).

Il a une action rapide par voie IV (5 minutes) ou IM (10 minutes). Sa durée d'action est de 10 à 30 minutes en IV et 30 à 60 en IM chez le chien (57). Son $T_{1/2}$ est de 2 à 4 heures et son V_d (volume de distribution) est de 3 à 5 L/kg.

Il existe sous forme de patch : le dispositif est efficace 6 à 12 heures après sa mise en place et cette efficacité dure environ 3 jours. Après ce délai, le relais peut être pris par un nouveau patch mis en place sur un autre endroit du corps mais cette pratique est exceptionnelle, les douleurs post-opératoire excédant rarement 48 heures (78).

III.2.2.3. Doses

Elles sont de 0,1 à 0,8 $\mu\text{g}/\text{kg}$ chez le chien et 0,2 à 0,3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ chez le chat par voie IM, SC, IV toutes les 20 à 30 minutes. On peut l'utiliser en perfusion: 0,15 à 0,75 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ après

une injection d'une dose de 2 à 5 µg/kg(57)(79). Des doses en µg/kg sont préférables. Sous forme de timbre cutané, la dose est de 2 à 4 µg/kg/h.

Exemple du dispositif transdermique (78)(89) :

Le patch est collé sur une peau glabre. On choisit généralement la zone de préparation chirurgicale ou à défaut la paroi thoracique latérale que l'on tond. Le patch est posé sur la peau puis une pression est exercée avec la paume de la main. On le recouvre ensuite d'un pansement protecteur dont l'adhésion est renforcée par application d'éther tamponné avec un coton. La date et l'heure de mise en place sont notées sur ce pansement. Un carcan n'est pas nécessaire. Les précautions à prendre sont lorsque le dispositif transdermique, ou patch, est retiré, il doit être placé dans un étui prévu à cet effet et restitué au pharmacien. En raison de l'efficacité différée du patch, une analgésie préalable doit être mise en place en attendant le passage transdermique du fentanyl. Ce système peut également être utilisé pour anticiper l'apparition de fortes douleurs (ex : mise en place d'un patch 12 à 24 heures avant une chirurgie programmée réputée douloureuse).

Un patch de Durogésic ND 25 µg/heure convient aux chiens et chats de 3 à 10 kg. De 10 à 20 kg on utilise un patch de 50 µg/heure, et un patch de 75 µg/heure pour 20 à 30 kg. Au dessus de 30 kg, on utilise un patch de 100 µg/heure ou un de 75 µg/heure et un autre de 25 µg/heure ou deux de 50 µg/heure. Pour les animaux de très petite taille (moins de 3 kg), on n'expose que la moitié d'un patch de 25 µg/heure.

III.2.2. 4. Effets indésirables

On peut observer une rigidité musculaire, des défécations, une hypersalivation, une hyperacousie, un myosis, une mydriase chez le chat, une bradycardie prononcée, une hypotension, des nausées, des vomissements, ou une hypothermie (57).. Le fentanyl n'entraîne quasiment pas de libération d'histamine. La dépression respiratoire est dose-dépendante. Il n'est pas dépresseur du système nerveux central chez le chat (44). Ses effets sont réversibles avec de la naloxone. Il faut faire attention chez des animaux insuffisants hépatiques ou rénaux, des patients âgés ou de petite taille (57).

Lors d'utilisation de timbres cutanés, la présence d'une hyperthermie accélère la libération et la diffusion du produit. A l'inverse une hypothermie diminue sa libération (78).

Deuxième partie:
étude pratique

Deuxième partie : étude pratique

I. Introduction

I.1 Contexte de l'étude

Comme nous venons de le détailler dans la partie bibliographique de ce travail, les neuroleptiques et les opioïdes agissent en synergie. Leur association permet de diminuer les doses de l'un ou des deux médicaments tout en maintenant des effets analgésiques et sédatifs suffisants en minimisant leurs effets indésirables.

Néanmoins, le degré de sédation et d'analgésie produit par les associations neuroleptanalgésiques peut varier en fonction de l'opioïde utilisé dans cette association. Parmi les différents morphiniques utilisables chez le chien, on retrouve la morphine et le fentanyl(4) (88)

I.2 Objectif de l'étude

L'objectif de cette étude clinique est de comparer les effets sédatifs, et les effets analgésiques de deux associations (association acépromazine + morphine (ACP-M) et association acépromazine+fentanyl (ACP-F)) ainsi que l'influence de ces dernières sur les variations de certains paramètres physiologiques chez le chien et leurs manifestations cliniques.

- association 1 ACP-M : acépromazine 0.05mg/kg en IV (Calmivet®) +morphine 0.5mg/Kg en IV (Aguettant®).
- association 2 ACP-F: acépromazine 0.05mg/kg en IV (Calmivet®) +fentanyl 5µg/Kg en IV (Janssen®).

I.3 Principe général de l'étude

Cette étude est réalisée selon une méthodologie d'essai clinique randomisé en double aveugle. L'ensemble des évaluations cliniques et des administrations a été réalisée par un expérimentateur différent de celui gérant la randomisation et la préparation des traitements dans des seringues non différenciables.

II. Matériels et méthodes

II.1 Animaux et groupes d'étude

II.1 .1 Caractéristiques des animaux

Les animaux inclus dans cette étude sont des chiens présentés en consultation dans un cabinet vétérinaire privé. Ils sont régulièrement vermifugés, vaccinés et ne reçoivent pas de médication au moment de l'expérimentation.

II.1 .2 Critères d'inclusion dans l'étude

N'ont été inclus que des chiens adultes, en bonne santé cliniquement ASA 1 ou 2 (Annexe 2) et d'âge moyen. Les chiennes incluses dans cette étude sont en état de repos sexuel.

II.1 .3 Critères de non inclusion dans l'étude

Les chiens présentés en consultation mais présentant une Précarité de santé (insuffisant cardiaque, respiratoire, hépatique ou rénal, en état de choc ou Moribond) n'ont pas été inclus dans l'étude. L'identification d'un tempérament difficile ou agressif incompatible avec les conditions de l'étude a justifié la non inclusion.

II.1 .4 Critères d'exclusion après admission

Le seul critère d'exclusion a été l'émergence au cours de l'inclusion ou de la sédation d'un tempérament agressif à l'origine d'un risque pour les personnels.

II.1 .5 Randomisation et constitution des 2 groupes d'études

La constitution des deux groupes a été réalisée selon un tableau de randomisation (par tirage aléatoire) préalablement établi ; un groupe reçoit l'association acépromazine + morphine (ACP-M) et le deuxième groupe reçoit l'association acépromazine + fentanyl (ACP-F). Une semaine plus tard, les animaux sont transférés dans l'autre groupe afin de recevoir l'injection complémentaire, chaque animal constituant ainsi son propre témoin.

II.1 .6 Caractéristiques des animaux

Nb total	Sex ratio M/F	Age moyen	Race	Poids moyens en kg
10	7/3	2 à 4 ans	différentes	11 ,6 ± 1 kg

II.1 .7 Les groupes

II.1 .7 .1 Groupe acépromazine – morphine (ACP-M)

Une dose d'acépromazine (Calmivet®) de 0.05mg/kg est administrée. Le volume final d'acépromazine est corrigé en un volume standard de 1ml avec une solution saline (Na Cl 0.9%) administrée sur plus d'une minute.

Ajouter à cela une dose de morphine (Aguettant®) de 0.5mg/Kg administrée en IV lente sur plus de cinq minutes dont le volume a été corrigé en un volume standard de 5ml et cela vingt minutes après la première injection d'acépromazine.



Photo3 : Acépromazine (Calmivet®)



Photo 4 : Morphine (Aguettant®)

II.1 .7.2 Groupe Acépromazine + fentanyl (ACP-F)

Une dose d'acépromazine (Calmivet®) de 0.05mg/kg est administrée. Le volume final d'acépromazine est corrigé en un volume standard de 1ml avec une solution saline (Na Cl 0.9%) administrée sur plus d'une minute.

Ajouter à cela une dose de fentanyl (Janssen®) de 5µg/Kg administrée en IV lente sur plus de cinq minutes dont le volume a été corrigé en un volume standard de 5ml et cela vingt minutes après la première injection d'acépromazine .



Photo 5 : fentanyl Janssen®

II.2 Déroulement de l'étude

Un examen clinique minutieux de l'animal et un recueil des commémoratifs sont effectués sur tous les chiens préalablement à l'inclusion.

Les animaux sont à jeun depuis 12 heures et à la diète hydrique depuis 2 heures au moins.

Tous les chiens sont pesés ensuite tondu dans la région de la veine céphalique afin d'être équipés d'un cathéter intraveineux (22 G).



Photo 6 : cathéter intraveineux mis en place.

A T0 : tous les animaux reçoivent l'injection d'acépromazine et entre T15 et T20, ils reçoivent leurs injections complémentaires en fonction de leurs groupes d'expérimentation morphine ou fentanyl.

La douleur et les différentes molécules administrées ont des répercussions biologiques et cliniques notables chez l'animal. C'est pourquoi : A T-5min , soit juste avant la première injection, un suivi clinique est réalisé, il tient compte :de la fréquence cardiaque, de la fréquence respiratoire et de la température rectale. Les évaluations cliniques réalisées à T-5 sont renouvelées à T10, T15, T30, T45, T60, T75, T90, T105 et T120 (T10 = T0 injections + 10 minutes).

Un prélèvement sanguin est effectué à T-5 ,T30 et T90 min à partir du cathéter mis en place dans le but d'établir les valeurs plasmatiques du glucose, de l'hématocrite et des protéines totales.les tubes identifiés (animal, protocole, date et heure du prélèvement) sont récoltés et acheminés vers un laboratoire d'analyses médicales privé. Toutes les analyses ont été effectuées conformément aux normes des fabricants, les recommandations et les procédures du laboratoire (BS200, MINDRAY BC 3200).

Les résultats obtenus sont considérés comme des valeurs de référence (groupe témoin) à T-5 min avant la sédation, les valeurs obtenus à T30 et T90 correspondent aux résultats des prélèvements fait à 30 et 90 minutes respectivement après la première injection.

Outre, le suivi clinique des animaux, un suivi de l'intensité de la sédation et de la douleur se fait au moyen de la grille de sédation Young modifiée(annexe 1) et d'une échelle descriptive numérique(EDN)(annexe 3) est réalisé a T-5, T0, T15, T30, T45, T60, T75, T90, T105 et T120 minutes.

Pour être évaluée, la douleur est provoquée par pincement d'un doigt avec un clamp au deuxième cran pendant 5 secondes (réponse à un stimulus douloureux réalisé en évaluant la réponse à un stimulus mécanique).

Tableau 6 : suivi des paramètres en fonction du temps

T-5	T0	T15	T30	T45
Grille sédation p.car+resp stim douleur Gly,Pt,Ht	Injection	Grille sédation p.car+resp stimdouleur	Grille sédation p.car+resp stim douleur Gly,Pt,Ht	Grille sédation p.car+resp stim douleur
T60	T75	T90	T105	T120
Grille sédation p.car+resp stim douleur	Grille séd p.car+resp stimdouleur	Grille séd p.car+resp stimdouleur Gly,Pt,Ht	Grille séd p.car+resp stimdouleur	Grille séd p.car+resp stimdouleur

Grille séd= grille de sédation / p.car+res= paramètres cardiaques et respiratoires / stimdouleur=stimulation douloureuse /Gly=glycémie /Pt= protéines totales/Ht= hématocrite.

II.3 Description des techniques et méthodes utilisées dans l'étude

II.3 .1 Suivi clinique

II.3.1.1 Fréquence cardiaque

La fréquence cardiaque est mesurée au stéthoscope posé entre le 3^{ème} et le 6^{ème} espace intercostal à gauche. Le temps de mesure s'étend sur 15 secondes et la valeur est calculée pour une minute.

II.3 .1.2 La fréquence respiratoire

La fréquence respiratoire est mesurée en combinant une auscultation respiratoire, à l'aide d'un stéthoscope posé sur l'aire pulmonaire, et une visualisation des mouvements respiratoires. Le temps de mesure s'étend sur 15 secondes et la valeur est calculée pour une minute.

II.3 .1.3 Température rectale

La température est prise à l'aide d'un thermomètre électronique, enduit de vaseline et placé dans le rectum du chien.

II.3 .2 Suivi de la sédation et de la douleur

La sédation est évaluée par deux façons distinctes, une méthode quantitative, par la grille de sédation modifiée de Young (annexe 1), et une méthode semi-quantitative, réalisée à l'aide d'une EDN (échelle descriptive numérique) (annexe 3)

La méthode quantitative repose sur la documentation de la sédation du chien par ses réactions comportementales, ses réactions à un stimulus auditif, à un stimulus tactile ou encore à un stimulus mettant en jeu sa sensibilité profonde. Dans cette grille et pour chaque critère, plus la note est élevée, plus la sédation est intense.

La méthode semi-quantitative repose sur l'utilisation d'une échelle descriptive numérique (EDN) allant de 0 à 4. Elle consiste à évaluer l'indifférence de l'animal et son confort de manipulation. Si la valeur 4 correspond au confort de l'animal et à une sédation parfaite, la valeur 0 correspond à une absence totale de confort ou d'indifférence **(88)(90)**.

La douleur est évaluée en utilisant la valeur donnée par le test de clampage de la phalange distale (stimulation tactile : pincement d'un doigt du membre arrière droit à l'aide d'un clamp serré au deuxième cran pendant cinq secondes) inclus dans la grille de sédation de YONG. Cette valeur va de 0 à 3 **(4)**.



Photo7 : test de clampage de la phalange distale.

- 0 : Réponse normale** : aucune analgésie (réaction immédiate de retrait du membre ou de défense vive, l'animal bouge, se déplace).
- 1 : Réponse diminuée** : analgésie faible (réaction de retrait rapide du membre, changement de position, se met debout ou en décubitus sternal)
- 2 : Réponse légère** : analgésie modérée, satisfaisante (manifestation de gêne sans retrait du membre, regard, tremblement.., tentative de changement de position)
- 3 : Pas de réponse** : excellente analgésie (aucune réaction).

II.4 Expression des résultats et analyse statistique

Tous les résultats ont été enregistrés et reportés sur un fichier Excel, l'analyse statistique a été fondée sur des statistiques descriptives, des analyses de variance (ANOVA), des calculs de corrélation et des analyses de régression à l'aide d'Excel.

La comparaison des moyennes se fait à l'aide du programme de statistique (Minitab®15.1.30.0)

Toutes les données pour la glycémie, la protidémie, l'hématocrite, les fréquences cardiaques et respiratoires ainsi que les résultats des scores de sédation et de douleur ont été étudiées en utilisant l'analyse de la variance (ANOVA). Une valeur de $p < 0.05$ a été considérée comme significative.

III. RESULTAS

III.1 Les effets cliniques

III.1.1 La fréquence cardiaque (FC)

- Les valeurs de FC dans le groupe ACP-M varient entre 75 et 140 bat/min et cela à T15 et à T0 respectivement.
- Les valeurs de FC obtenues dans le groupe ACP-F varient entre 72 et 122 bat / min respectivement à T45 et à T105.
- Les valeurs de FC obtenues dans le groupe témoin ACP-M varient entre 100 et 149 bat/min avec une moyenne de 124 ,5 bat/min.
- Les valeurs de FC obtenues dans le groupe témoin ACP-M varient entre 94 et 128 avec une moyenne de 111,7 bat/mi

L'étude statistique descriptive des valeurs de la fréquence cardiaque dans les différents groupes montre les résultats suivants (Tableaux 7, 8, 9 ,10)

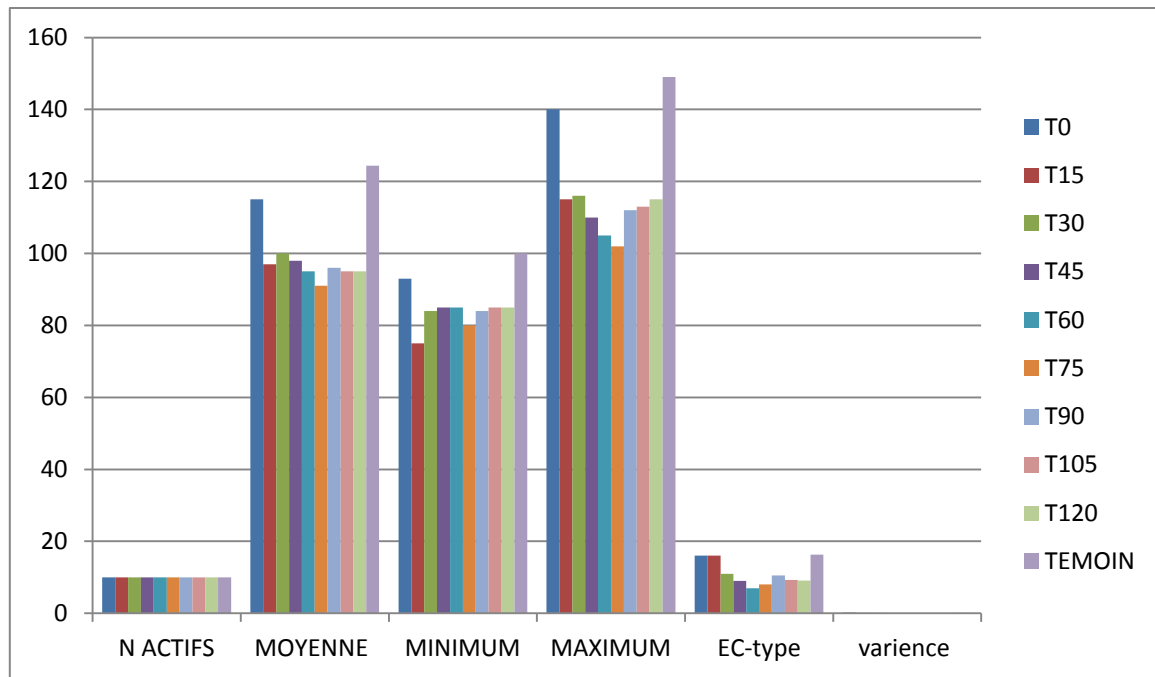
Tableau 7: Statistique descriptive des résultats de la fréquence cardiaque des deux groupes témoins

Fréquence cardiaque	Nombre	Moyenne	Minimum	Maximum	Ec-type	Variance
Morphine	10	124,50	100	140	16,32	0,058
Fentanyl	10	111,70	94	128	11,53	

L'analyse statistique des données par ANOVA démontre qu'il n' ya pas de différence significative de la fréquence cardiaque observée entre les deux groupe de témoins ($p > 0.05$).

Tableau 8 : Statistique descriptive des résultats de la fréquence cardiaque dans le groupe d'association de l'Acépromazine et de la morphine par rapport au groupe témoin:

Fréquence cardiaque	Nombre	Moyenne	Minimum	Maximum	Ec-type	Variance
T0	10	115,2	93	140	15,57	0,209
T15	10	97	75	115	16,27	0,001
T30	10	100	84	116	10,59	0,001
T45	10	98,30	86	110	9,43	0,000
T60	10	95,00	85	105	6,55	0,000
T75	10	91,00	80	102	7,57	0,000
T90	10	95,70	84	112	10,51	0,000
T105	10	95,40	85	113	9,28	0,000
T120	10	95,40	85	115	9,06	0,000
TEMOINS	10	124,50	100	149	16,32	0,025

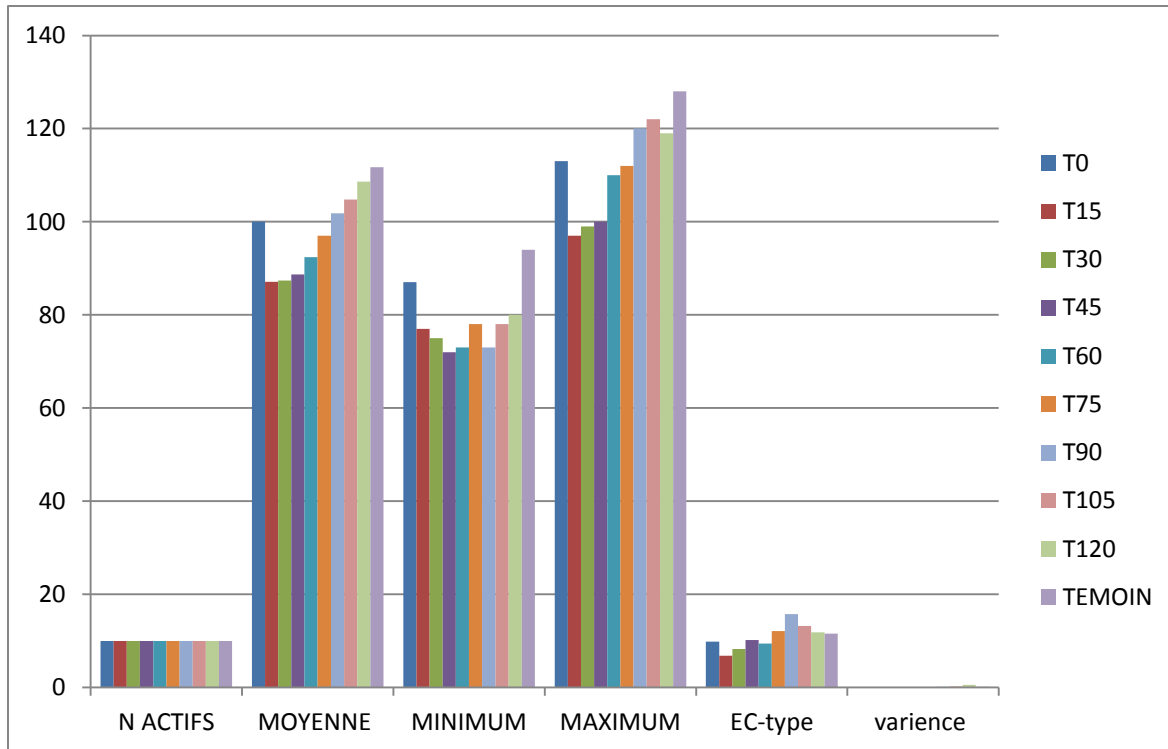


Graphe 1: Représentation graphique de statistique descriptive des résultats de la fréquence cardiaque dans le groupe d'association de l'Acépromazine et de la morphine par rapport au groupe témoin:

L'analyse statistique des données par ANOVA démontre qu'il y a une différence significative de la fréquence cardiaque observée ($p < 0.05$) dans tous les temps sauf pour le T0 qui démontre une différence non significative.

Tableau9 : Statistique descriptive des résultats de la fréquence cardiaque dans le groupe d'association de l'Acépromazine et du fentanyl par rapport à son groupe témoin

Fréquence cardiaque	Nombre	Moyenne	Minimum	Maximum	EC-type	Variance
T0	10	100	87	113	9,81	0,025
T15	10	87,10	77	97	6,77	0,000
T30	10	87,40	75	99	8,24	0,000
T45	10	88,70	72	100	10,17	0,000
T60	10	92,40	73	110	9,44	0,001
T75	10	97,00	78	112	12,08	0,012
T90	10	101,80	73	120	15,72	0,126
T105	10	104,80	78	122	13,17	0,229
T120	10	108,60	80	119	11,79	0,560
TEMOINS	10	111,70	94	128	11,53	0,114



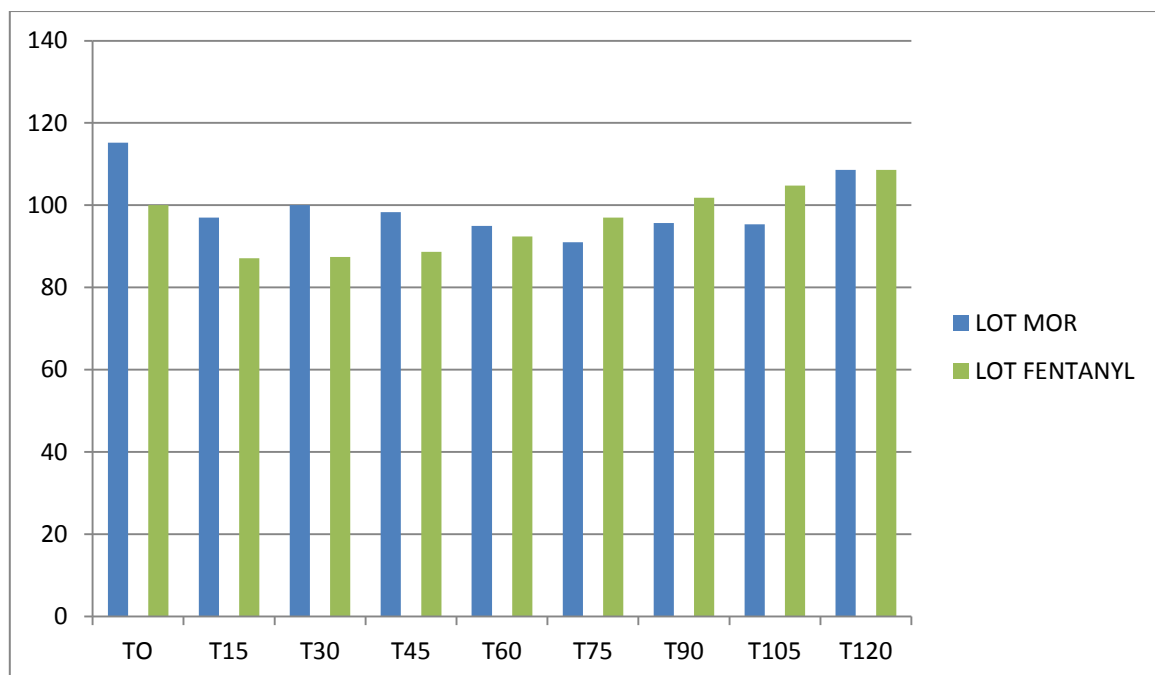
Graph 2: Représentation graphique de statistique descriptive des résultats de la fréquence cardiaque dans le groupe d'association Acépromazine / fentanyl par rapport au groupe d'association Acépromazine /morphine

L'analyse statistique des données par ANOVA démontre qu'il y a une différence significative de la fréquence cardiaque observée ($p < 0.05$) dans les différents temps suivants : T0, T15, T30, T45 T60 et en fin à T75.

Cette même analyse statistique démontre aussi l'absence de différence significative de la fréquence cardiaque entre les chiens de ce groupe pendant les temps : T90, T105 et T120.

Tableau10 : Statistique descriptive des résultats de la fréquence cardiaque dans le groupe d'association Acépromazine / fentanyl par rapport au groupe d'association Acépromazine /morphine:

Fréquence cardiaque	Nombre	Moyenne	Minimum	Maximum	Ec-type	Variance
T0M	10	115,2	93	140	15,57	0,018
T0F	10	100	87	113	9,81	
T15M	10	97	75	115	16,27	0,093
T15F	10	87,10	77	97	6,77	
T30M	10	100	84	116	10,59	0,008
T30F	10	87,40	75	99	8,24	
T45M	10	98,30	86	110	9,43	0,042
T45F	10	88,70	72	100	10,17	
T60M	10	95,00	85	105	6,55	0,483
T60F	10	92,40	73	110	9,44	
T75M	10	91,00	80	102	7,57	0,200
T75F	10	97,00	78	112	12,08	
T90M	10	95,70	84	112	10,51	0,321
T90F	10	101,80	73	120	15,72	
T105M	10	95,40	85	113	9,28	0,082
T105F	10	104,80	78	122	13,17	
T120M	10	108,60	80	119	11,79	0,012
T120F	10	108,60	80	119	11,79	



Grphe 3: Représentation graphique de statistique descriptive des résultats de la fréquence cardiaque dans le groupe d'association Acépromazine / fentanyl par rapport au groupe d'association Acépromazine /morphine :

L'analyse statistique des données par ANOVA démontre qu'il y a une différence significative de la fréquence cardiaque observée ($p < 0.05$) entre les deux associations uniquement à T0, T30 et T45. Les temps restant ne présentent aucune différence significative ($p > 0.05$).

III.1.2. La fréquence respiratoire(FR)

- Les valeurs de (FR) obtenues dans le groupe ACP-M varient entre 15 et 45 mvmt/min et cela à T45 et à T0 respectivement.
- Les valeurs de (FR) obtenues dans le groupe ACP-F entre 17 et 36 mvmt/min et cela à T30 et à T36 respectivement.
- Les valeurs de (FR) obtenues dans le groupe témoin d'ACP-M varient entre 18 et 46 mvmt/min avec une moyenne de 31,9 mvmt/min.
- Les valeurs de (FR) obtenues dans le groupe d'association d'ACP-F varient entre 35 et 49 mvmt/min avec une moyenne de 41,9 mvmt/min.

L'étude statistique descriptive des valeurs de la fréquence respiratoire dans les différents groupes montre les résultats suivants (tableaux : 11 ,12 ,13 et 14)

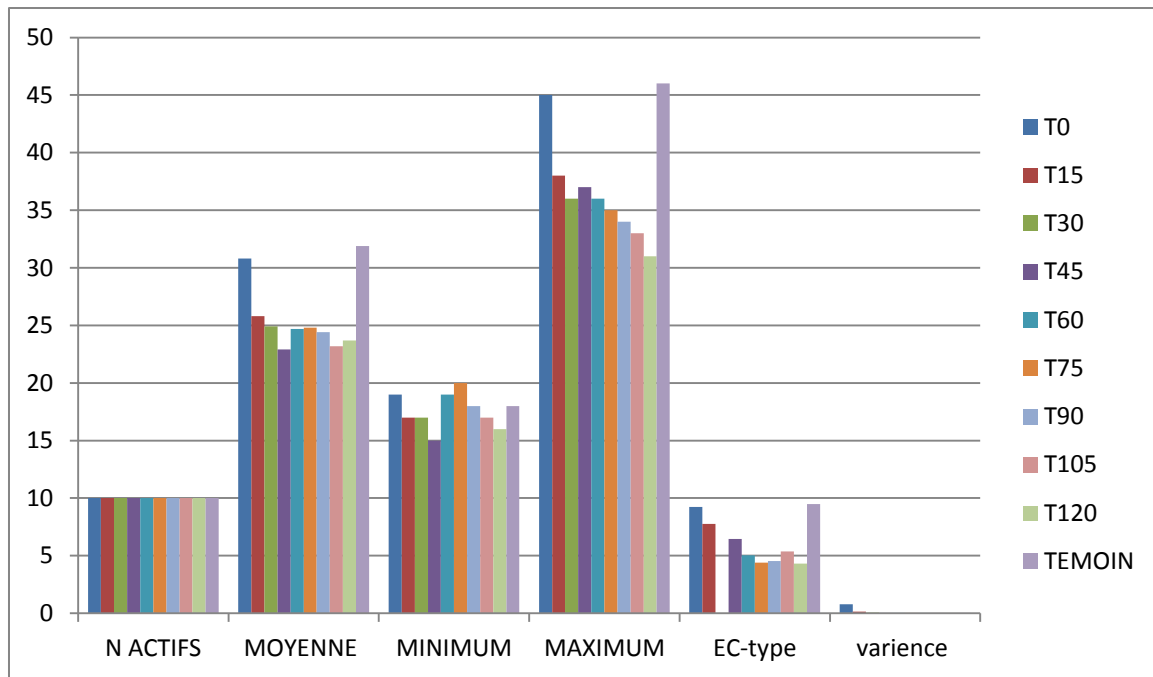
Tableau11: Statistique descriptive des résultats de la fréquence respiratoire des deux groupes témoins :

Fréquence respiratoire	Nombre	Moyenne	Minimum	Maximum	Ec-type	Variance
Morphine	10	31,900	18	46	9,492	0,007
Fentanyl	10	41,900	35	49	4,175	

L'analyse statistique des données par ANOVA démontre qu'il y a une différence significative de la fréquence respiratoire observée ($p < 0.05$) entre les deux groupes de témoins.

Tableau 12 : Statistique descriptive des résultats de la fréquence respiratoire dans le groupe d'association de l'Acépromazine et de la morphine par rapport au groupe témoin:

Fréquence respiratoire	Nombre	Moyenne	Minimum	Maximum	Ec-type	Variance
T0	10	30,800	19	45	9,247	0,796
T15	10	25,800	17	38	7,757	0,133
T30	10	24,900	17	36	6,724	0,073
T45	10	22,900	15	37	6,454	0,023
T60	10	24,700	19	36	5,056	0,048
T75	10	24,800	20	35	4,392	0,046
T90	10	24,400	18	34	4,551	0,037
T105	10	23,200	17	33	5,371	0,021
T120	10	23,700	16	31	4,322	0,023
TEMOINS	10	31,900	18	46	9,492	0,025



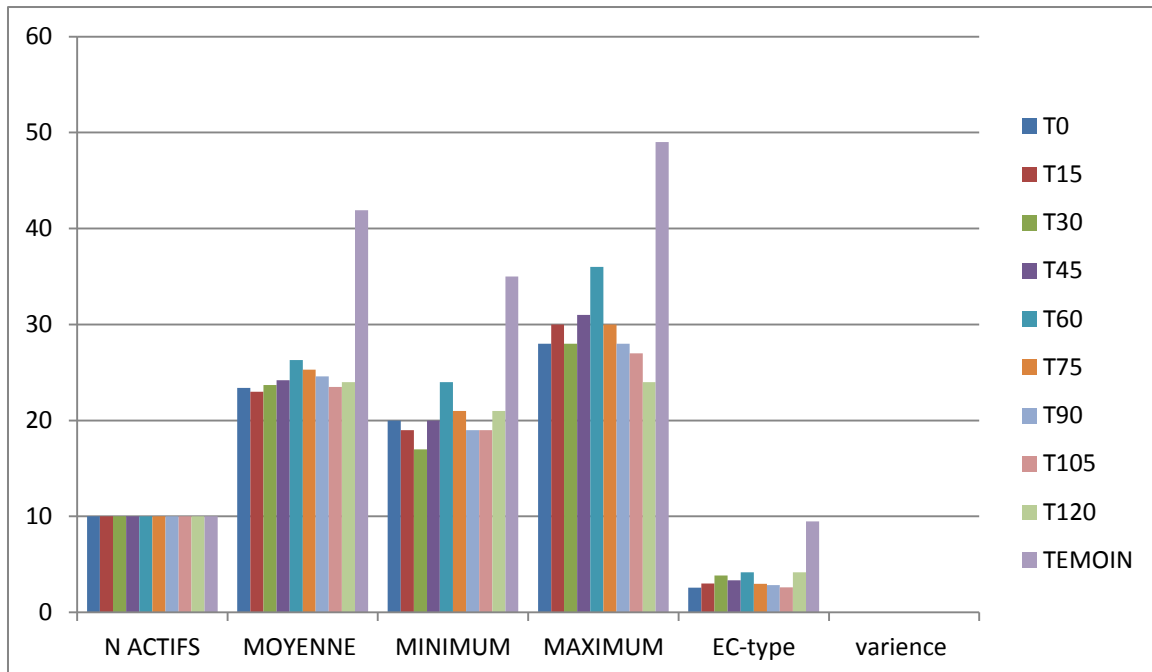
Graph 4: Représentation graphique de statistique descriptive des résultats de la fréquence respiratoire dans le groupe d'association de l'Acepromazine et de la morphine par rapport au groupe témoin

L'analyse statistique des données par ANOVA démontre qu'il y a une différence significative de la fréquence respiratoire observée ($p < 0.05$) dans les temps suivants : T 45, T60, T75, T90, T105 et enfin à T120min.

cette analyse statistique démontre aussi l'absence d'une différence significative de la fréquence respiratoire entre les chiens de ce groupe pendant les temps : T0, T15, T30.

Tableau13 : Statistique descriptive des résultats de la fréquence respiratoire dans le groupe d'association de l'Acepromazine et du fentanyl par rapport à son groupe témoin:

Fréquence respiratoire	Nombre	Moyenne	Minimum	Maximum	Ec-type	Variance
T0	10	23,400	20	28	2,591	0,000
T15	10	23,000	19	30	3,018	0,000
T30	10	23,700	17	28	3,860	0,000
T45	10	24,200	20	31	3,360	0,027
T60	10	26,300	24	36	4,191	0,000
T75	10	25,300	21	30	2,983	0,000
T90	10	24,600	19	28	2,989	0,047
T105	10	23,500	19	27	2,838	0,000
T120	10	24,000	21	24	2,625	0,000
TEMOINS	10	41,900	35	49	4,175	0,025

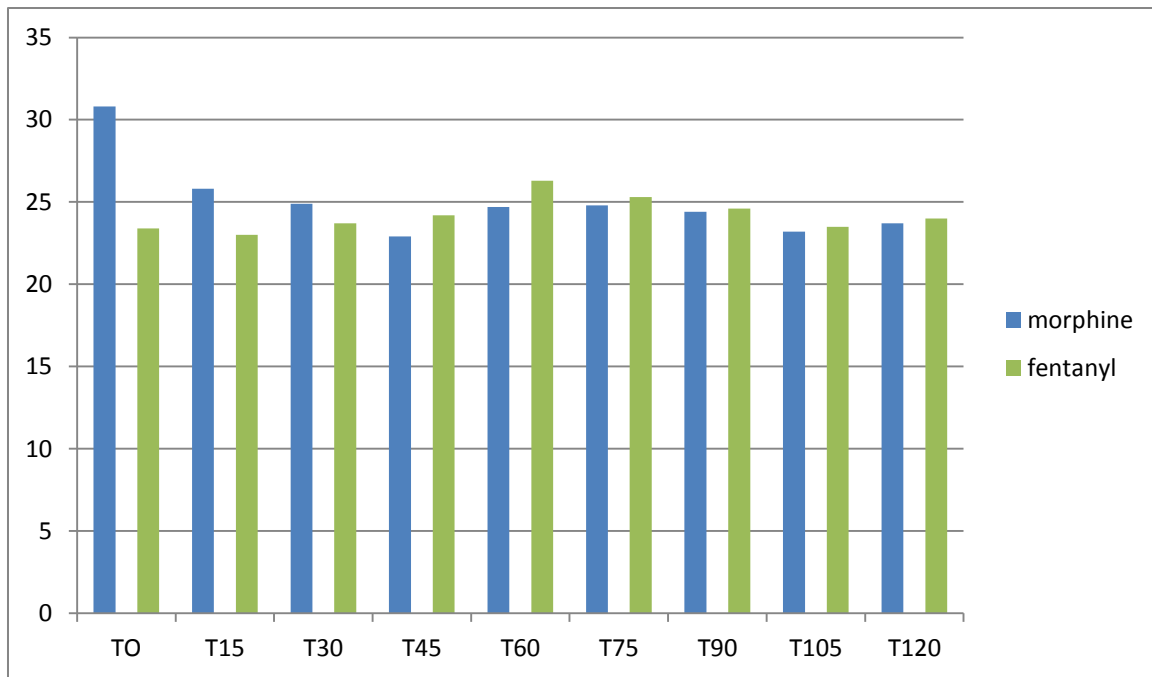


Graph 5 : Représentation graphique de statistique descriptive des résultats de la fréquence respiratoire dans le groupe d'association de l'Acépromazine et du fentanyl par rapport a son groupe témoin:

L'analyse statistique des données par ANOVA démontre qu'il ya une différence significative de la fréquence respiratoire observée ($p < 0.05$) de T0 à T120 entre le groupe témoin du fentanyl et le groupe d'association de l'Acépromazine et du fentanyl.

Tableau14 : Statistique descriptive des résultats de la fréquence respiratoire dans le groupe d'association Acépromazine / fentanyl par rapport au groupe d'association Acépromazine /morphine:

Fréquence respiratoire	Nombre	Moyenne	Minimum	Maximum	Ec-type	Variance
T0M	10	30,800	19	45	9,247	0,025
T0F	10	23,400	35	49	2,591	
T15M	10	25,800	17	38	7,757	0,302
T15F	10	23,000	19	30	3,018	
T30M	10	24,900	17	36	6,724	0,630
T30F	10	23,700	17	28	3,860	
T45M	10	22,900	15	37	6,454	0,579
T45F	10	24,200	20	31	3,360	
T60M	10	24,700	19	36	24,700	0,451
T60F	10	26,300	24	36	26,300	
T75M	10	24,800	20	35	4,392	0,769
T75F	10	25,300	21	30	2,983	
T90M	10	24,400	18	34	4,551	0,909
T90F	10	24,600	19	28	2,989	
T105M	10	23,200	17	33	5,371	0,878
T105F	10	23,500	19	27	2,838	
T120M	10	23,700	15	31	4,322	0,853
T120F	10	24,000	21	24	2,625	



Graph 6 : Représentation graphique de statistique descriptive des résultats de la fréquence respiratoire dans le groupe d'association Acépromazine / fentanyl par rapport au groupe d'association Acépromazine /morphine

L'analyse statistique des données par ANOVA démontre qu'il y a une différence significative de la fréquence respiratoire observée ($p < 0.05$) entre les deux associations uniquement à T0.

Les autres temps ne présentent aucune différence significative ($p > 0.05$).

III.1.3. La Température

La température corporelle des chiens varie en moyenne entre 37,1 °C et 38,9°C .

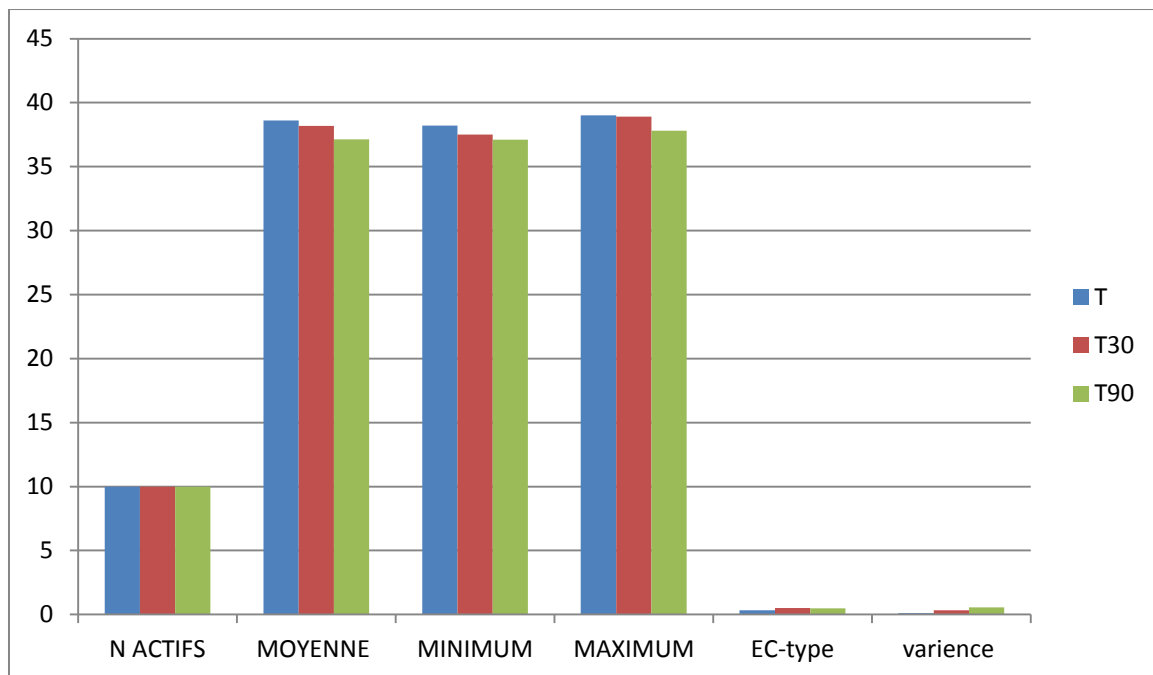
L'étude statistique descriptive des valeurs de la température dans les différents groupes montre les résultats suivants (tableaux : 15, 16, 17 et 18)

Tableau 15 : Statistique descriptive des résultats de la température des deux groupes témoins

Température	Nombre	Moyenne	Minimum	Maximum	Ec-type	Variance
Morphine	10	38,62	38,2	39	0,326	0,104
Fentanyl	10	38,34	38,1	38,9	0,401	0,414

Tableau 16 : Statistique descriptive des résultats de la température dans le groupe d'association de l'Acépromazine et de la morphine par rapport au groupe témoin

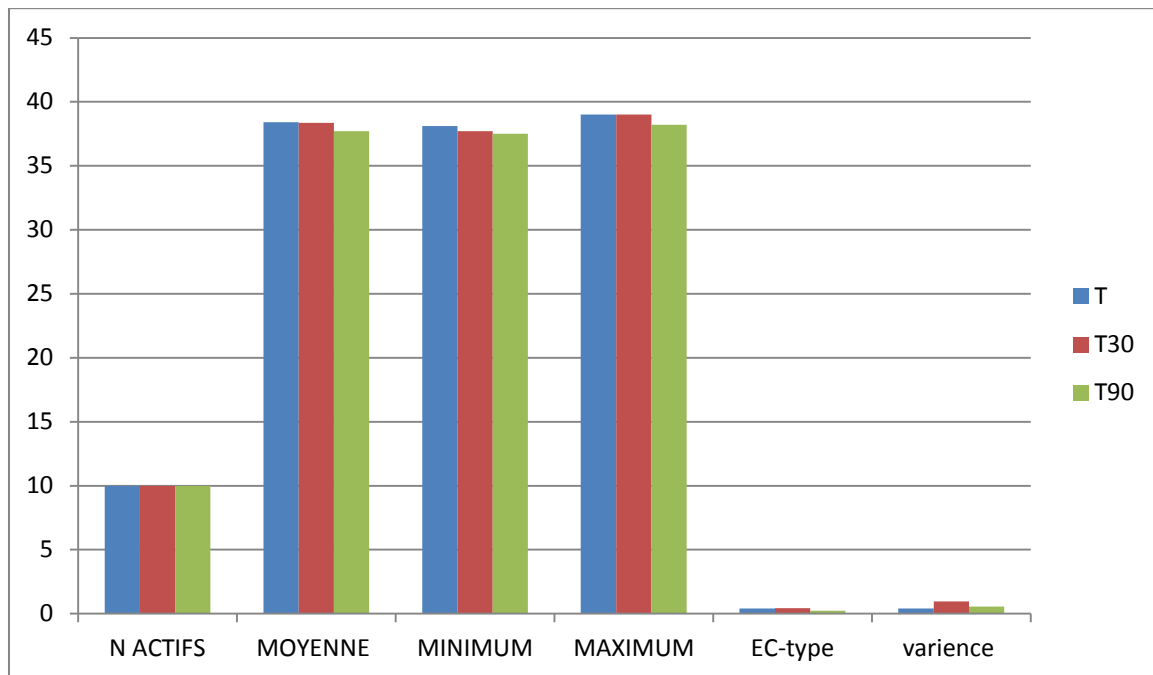
Température	Nombre	Moyenne	Minimum	Maximum	Ec-type	Variance
T	10	38,62	38,2	39,0	0,326	0,104
T30	10	38,18	37,5	38,9	0,494	0,342
T90	10	37,12	37,1	37,8	0,480	0,564

**Grphe 7**: Représentation graphique de statistique descriptive des résultats de la température dans le groupe d'association de l'Acépromazine et de la morphine par rapport au groupe témoin:

L'analyse statistique des données par ANOVA démontre l'absence de différence significative entre les chiens du groupe témoin et ceux du groupe ACP-M .

Tableau 17 : Statistique descriptive des résultats de la température dans le groupe d'association de l'Acépromazine et du fentanyl par rapport à son groupe témoin

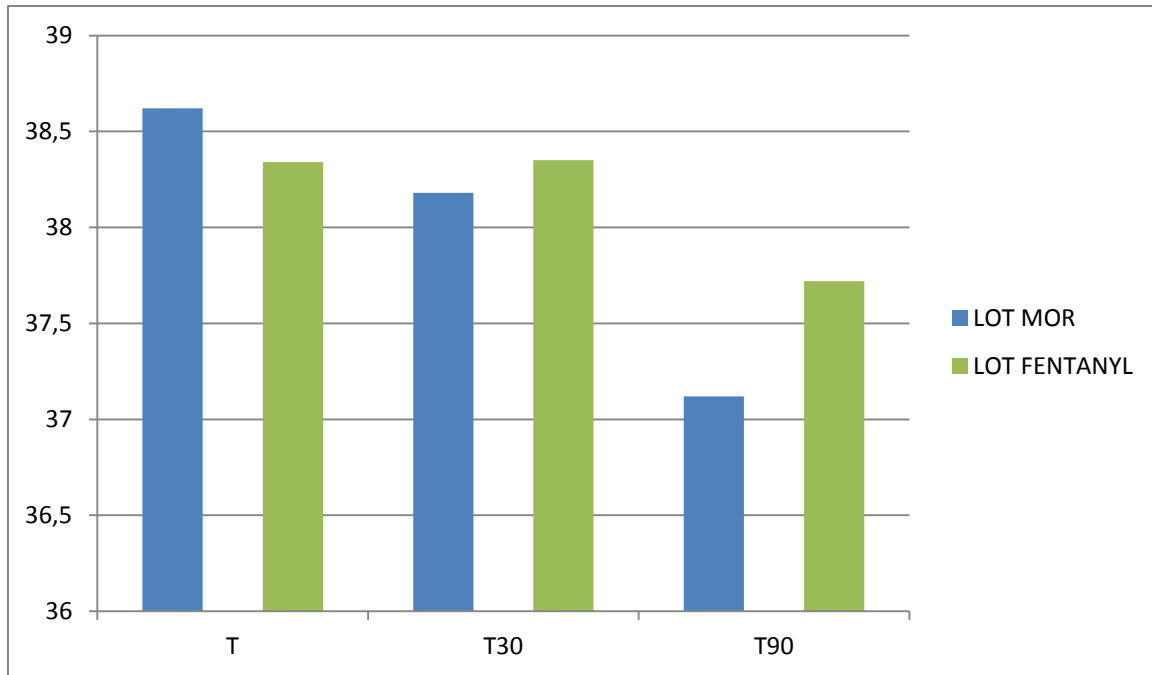
Température	Nombre	Moyenne	Minimum	Maximum	Ec-type	Variance
T	10	38,34	38,1	39,0	0,401	0,414
T30	10	38,35	37,7	39,0	0,433	0,958
T90	10	37,72	37,5	38,2	0,225	0,876

**Graph 8** : Représentation graphique de statistique descriptive des résultats de la Température dans le groupe d'association de l'Acépromazine et du fentanyl par rapport au groupe témoin:

L'analyse statistique des données par ANOVA démontre l'absence de différence significative entre les chiens du groupe témoin et ceux du groupe ACP-F.

Tableau 18 : Statistique descriptive des résultats de la température dans le groupe d'association Acépromazine / fentanyl par rapport au groupe d'association Acépromazine /morphine

Fréquence cardiaque	Nombre	Moyenne	Minimum	Maximum	Ec-type	Variance
TM	10	38,62	38,2	39,0	0,326	0,104
TF	10	38,34	38,1	39,0	0,401	
T30M	10	38,18	37,5	38,9	0,494	0,424
T30F	10	38,35	37,7	39,0	0,433	
T90M	10	37,12	37,1	37,8	0,480	0,232
T90F	10	37,72	37,5	38,2	0,225	



Grphe 9 : Représentation graphique de statistique descriptive des résultats de la température dans le groupe d’association Acépromazine / fentanyl par rapport au groupe d’association Acépromazine /morphine :

L’analyse statistique des données par ANOVA démontre l’absence de différence significative entre les chiens du groupe ACP-M et ceux du groupe ACP-F dans les différents temps de l’expérimentation.

III.2. Les effets biochimiques

III.2.1 Le taux de glycémie

- Les valeurs de la glycémie obtenues dans le groupe d’association de l’Acépromazine et de la morphine varient entre 68 et 88mg/dL à T30 et entre 68 et 205 à mg/dL T 90.
- Les valeurs de la glycémie obtenues dans le groupe d’association de l’Acépromazine et du fentanyl varient entre 55 et 93 mg/dL à T30 et ceux à T90 varient entre 72 et 95 mg/Dl.
- Les valeurs de la glycémie obtenues dans le groupe témoin d’association de l’Acépromazine et de la morphine varient entre 75 et 95 mg/dL.
- Les valeurs de glycémie obtenues dans le groupe d’association de l’Acépromazine et du fentanyl varient entre 66 et 97 mg/dL.

L'étude statistique descriptive des valeurs de la glycémie dans les différents groupes montre les résultats suivants (tableaux : 19, 20, 21,22)

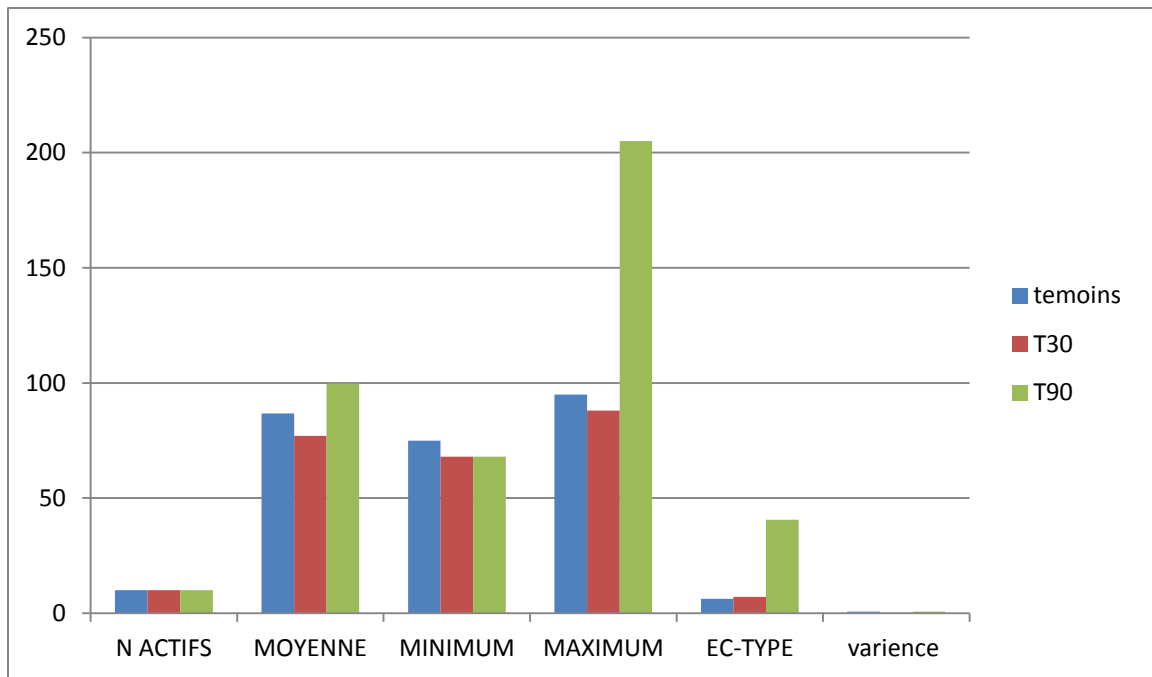
Tableau 19 : Statistique descriptive des résultats de la glycémie des deux groupes témoins :

Glycémie	Nombre	Moyenne	Minimum	Maximum	Ec-type	Variance
Morphine	10	86,700	75	95	6,255	0,797
Fentanyl	10	87,600	66	97	8,934	

L'analyse statistique des données par ANOVA démontre qu'il y a pas de différence significative de la glycémie ($p > 0.05$) entre les deux groupes de témoins.

Tableau 20 : Statistique descriptive des résultats de la glycémie dans le groupe d'association de l'Acépromazine et de la morphine par rapport au groupe témoin:

Glycémie	Nombre	Moyenne	Minimum	Maximum	Ec-type	Variance
T30	10	77,100	68	88	7,141	0,005
T90	10	99,70	68	205	40,60	0,330
TEMOINS	10	86,70	75	95	6,25	0,756



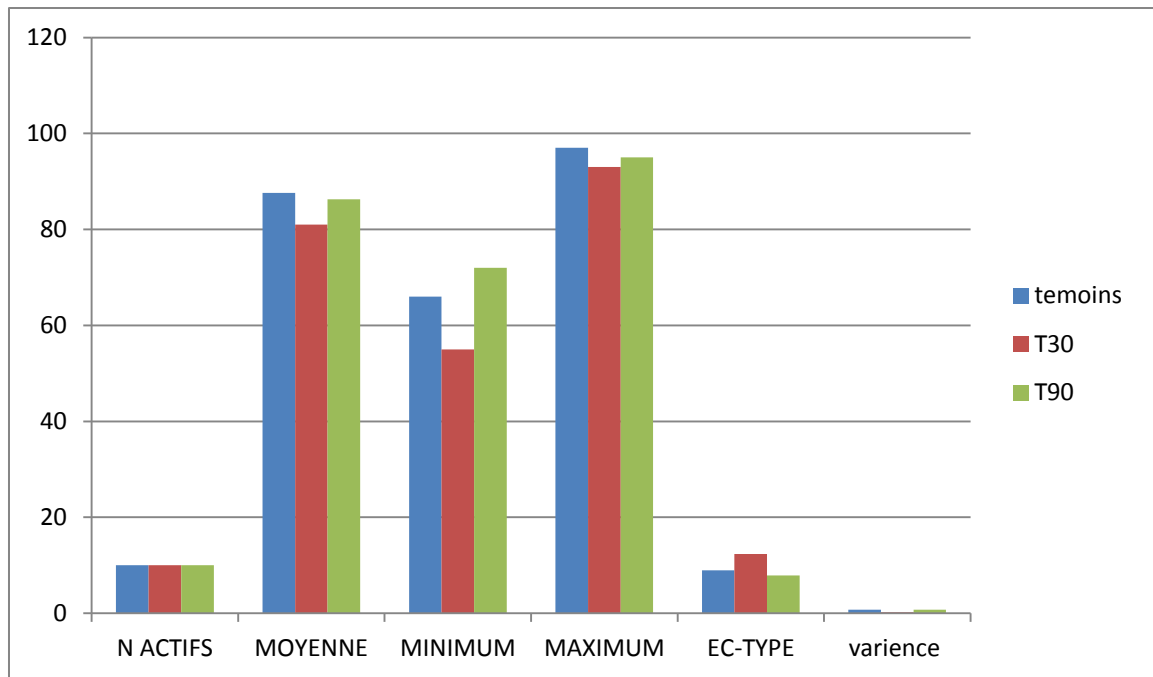
Graphe 10 : Représentation graphique de statistique descriptive des résultats de la glycémie dans le groupe d'association Acépromazine / morphine par rapport a son groupe témoin :

L'analyse statistique des données par ANOVA démontre qu'il y a une différence significative de la glycémie observée ($p < 0.05$) par rapport aux témoins à T30.

Cette analyse statistique démontre aussi l'absence d'une différence significative de la glycémie entre les chiens de ce groupe pendant le T90 et celles du groupe témoin.

Tableau 21 : Statistique descriptive des résultats de la glycémie dans le groupe d'association de l'Acépromazine et du fentanyl par rapport a son groupe témoin:

Glycémie	Nombre	Moyenne	Minimum	Maximum	Ec-type	Variance
T30	10	81,00	55	93	12,38	0,189
T90	10	86,300	72	95	7,917	0,735
TEMOINS	10	87,60	66	97	8,934	0,76

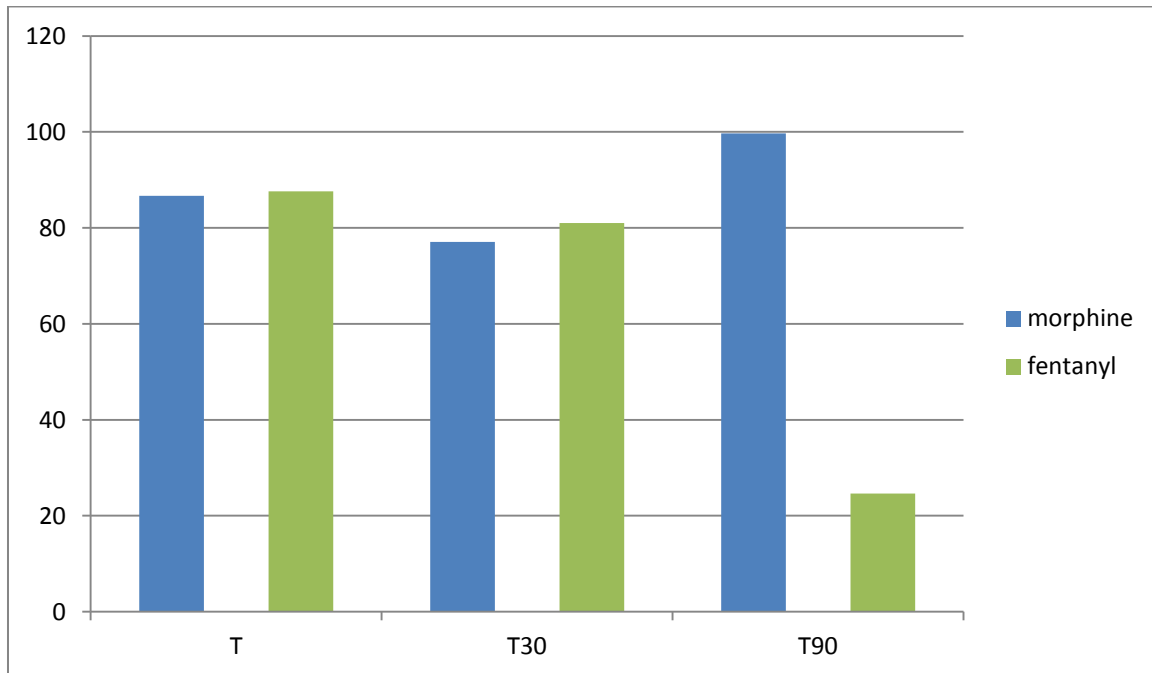


Graphe 11: Représentation graphique de statistique descriptive des résultats de la glycémie dans le groupe d'association Acepromazine / fentanyl par rapport a son groupe témoin :

L'analyse statistique des données par ANOVA démontre qu'il ya pas de différence significative des moyennes des taux de glycémie ($p > 0.05$) entre les chiens du groupe d'association acépromazine/fentanyl et celles de son groupe témoin.

Tableau 22 : Statistique descriptive des résultats de la glycémie dans le groupe d'association Acépromazine / fentanyl par rapport au groupe d'association Acépromazine /morphine:

Glycémie	Nombre	Moyenne	Minimum	Maximum	Ec-type	Variance
TM	10	86,7	75	95	6,255	0,797
TF	10	87 ,6	66	97	8,934	
T30M	10	77,1	68	88	7,141	0,400
T30F	10	81	55	93	12,38	
T90M	10	99,7	68	205	40,60	0,319
T90F	10	86,3	72	95	7,917	



Grphe 12 : Représentation graphique de statistique descriptive des résultats d’analyse de la glycémie dans le groupe d’association Acepromazine / morphine par rapport au groupe d’association Acepromazine / fentanyl

L’analyse statistique des données par ANOVA démontre qu’il ya pas de différence significative des moyennes du taux de glycémie ($p>0.05$) entre les chiens des différents groupes d’associations.

III.2.2 Le taux des protéines totales

- Les valeurs des protéines totales obtenues dans le groupe d’association de l’Acépromazine et de la morphine varient entre 50 et 75 g/L à T30 et entre 50 et 70g/L à T 90.
- Les valeurs des protéines totales obtenues dans le groupe d’association de l’Acépromazine et du fentanyl varient entre 50 et 62 g/L à T30 et celles à T90 varient entre 50 et 65 g/L.
- Les valeurs des protéines totales obtenues dans le groupe témoin d’association de l’Acépromazine et de la morphine varient entre 54 et 90 g/L.
- Les valeurs des protéines totales obtenues dans le groupe d’association de l’Acépromazine et du fentanyl varient entre 54 et 66 g/L.

L'étude statistique descriptive des valeurs des protéines totales dans les différents groupes montre les résultats suivants (tableaux :23, 24, 25, 26).

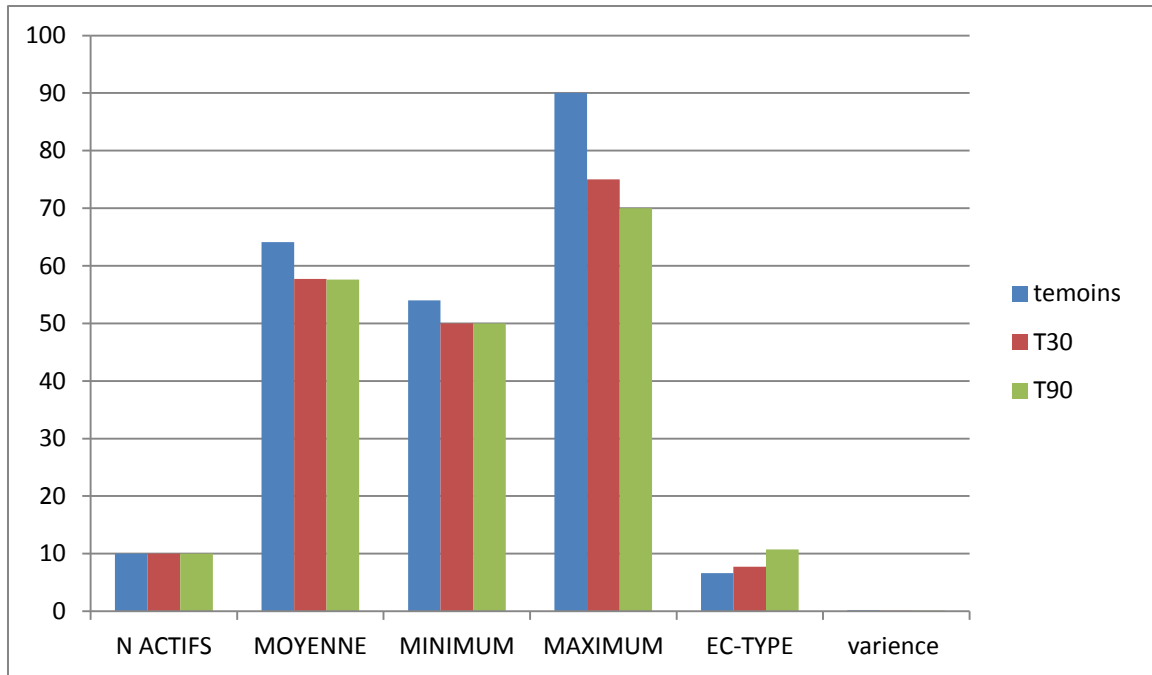
Tableau 23 : Statistique descriptive des résultats d'analyse du taux de protéines totales des deux groupes témoins :

Protéines totales	Nombre	Moyenne	Minimum	Maximum	Ec-type	Variance
Morphine	10	59,200	54	90	10,734	0,187
Fentanyl	10	64,100	54	66	3,553	

L'analyse statistique des données par ANOVA démontre qu'il y a pas de différence significative du taux de protéines totales ($p > 0.05$) entre les deux groupes de témoins.

Tableau 24 : Statistique descriptive des résultats d'analyse du taux de protéines totales dans le groupe d'association de l'Acépromazine et de la morphine par rapport à son groupe de témoins:

Protéines totales	Nombre	Moyenne	Minimum	Maximum	Ec-type	Variance
T30	10	57,500	50	75	7,750	0,132
T90	10	57,600	50	70	10,734	0,121
TEMOINS	10	64,100	54	90	6,653	0,187

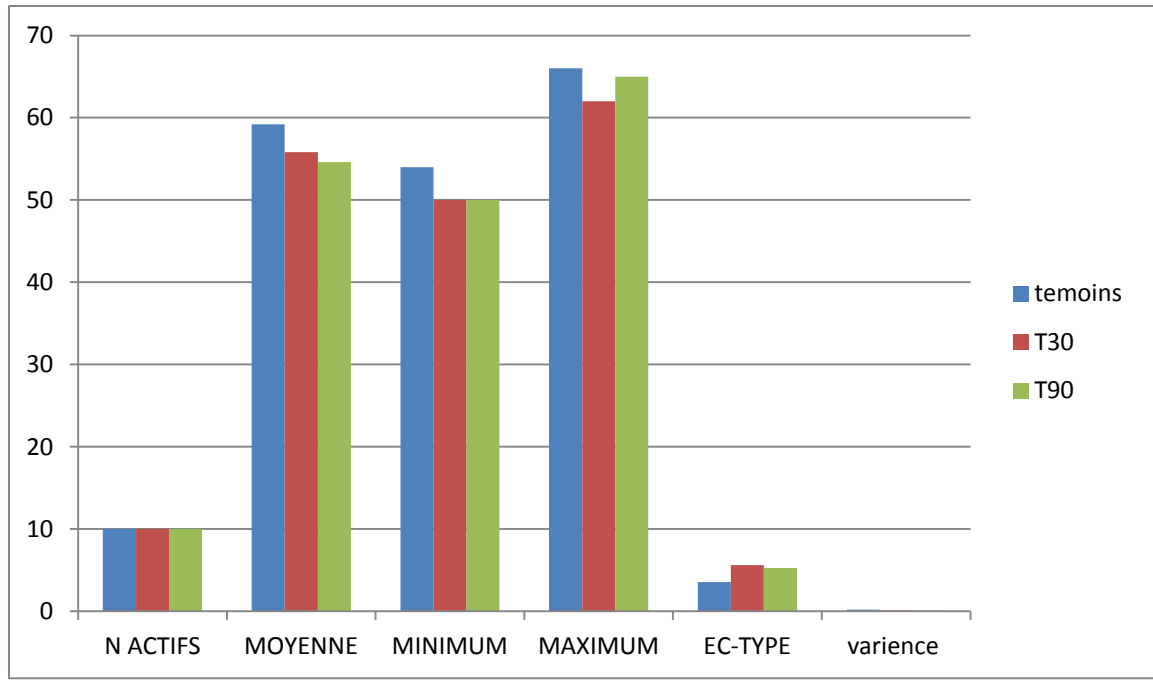


Graph 13 : Représentation graphique de statistique descriptive des résultats du taux de protéines totales dans le groupe d'association Acépromazine / morphine par rapport à son groupe témoin :

L'analyse statistique des données par ANOVA démontre qu'il n'y a pas de différence significative des moyennes des taux de protéines totales ($p > 0.05$) entre les chiens du groupe d'association acépromazine/morphine et celles de son groupe témoin.

Tableau 25 : Statistique descriptive des résultats du taux de protéines totales dans le groupe d'association de l'Acépromazine et du fentanyl par rapport à son groupe de témoin :

Protéines totales	Nombre	Moyenne	Minimum	Maximum	Ec-type	Variance
T30	10	55,800	50	62	5,594	0,122
T90	10	54,600	50	65	5,275	0,035
Témoins	10	59,200	54	66	3,553	0,187

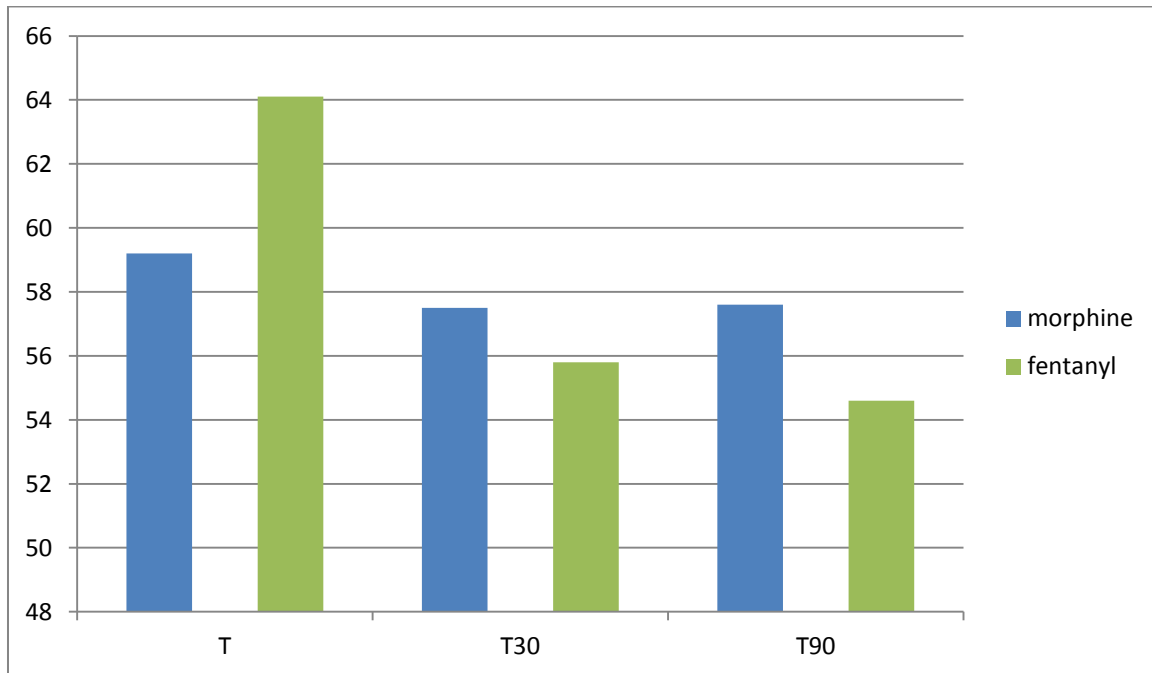


Graphe 14: Représentation graphique de statistique descriptive des résultats d'analyse du taux de protéines totales dans le groupe d'association Acépromazine / fentanyl par rapport à son groupe témoin :

L'analyse statistique des données par ANOVA démontre qu'il y a pas de différence significative des moyennes des taux de protéines totales ($p > 0.05$) entre les chiens du groupe d'association acépromazine/fentanyl et celles de son groupe témoin à T30. En revanche, il y a une différence significative observée à T90 ($p < 0,05$).

Tableau 26 : Statistique descriptive des résultats du taux de protéines totales dans le groupe d'association Acépromazine / fentanyl par rapport au groupe d'association Acépromazine /morphine

Protéines totales	Nombre	Moyenne	Minimum	Maximum	Ec-type	Variance
TM	10	59,200	54	90	10,734	0,187
TF	10	64,100	54	66	3,553	
T30M	10	57,500	50	75	7,750	0,581
T30F	10	55,800	50	62	5,594	
T90M	10	57,600	50	70	10,734	0,279
T90F	10	54,600	50	65	5,275	



Grphe 15: Représentation graphique de statistique descriptive des résultats d’analyse du taux de protéines totales dans le groupe d’association Acépromazine / fentanyl par rapport ceux de l’association Acépromazine/morphine :

L’analyse statistique des donnés par ANOVA démontre qu’il ya pas de différence significative des moyennes des taux de protéines totales ($p>0.05$) entre les chiens du groupe d’association acépromazine/fentanyl et ceux du groupe Acépromazine/morphine.

III.2.3. Le taux d’hématocrite

- Les valeurs de l’hématocrite obtenues dans le groupe d’association de l’Acépromazine et de la morphine varient entre 40 et 50% à T30 et entre 30 et 50% à T 90.
- Les valeurs de l’hématocrite obtenues dans le groupe d’association de l’Acépromazine et du fentanyl varient de 30 à 52,5% pour T30 et ceux à T90 varient de 32 à 48% .
- Les valeurs de l’hématocrite obtenues dans le groupe témoin d’association de l’Acépromazine et de la morphine varient entre 50 et 55%.
- Les valeurs de l’hématocrite obtenues dans le groupe d’association de l’Acépromazine et du fentanyl varient entre 40 et 55%.

L'étude statistique descriptive des valeurs de l'hématocrite dans les différents groupes montre les résultats suivants (tableaux :27, 28, 29, 30).

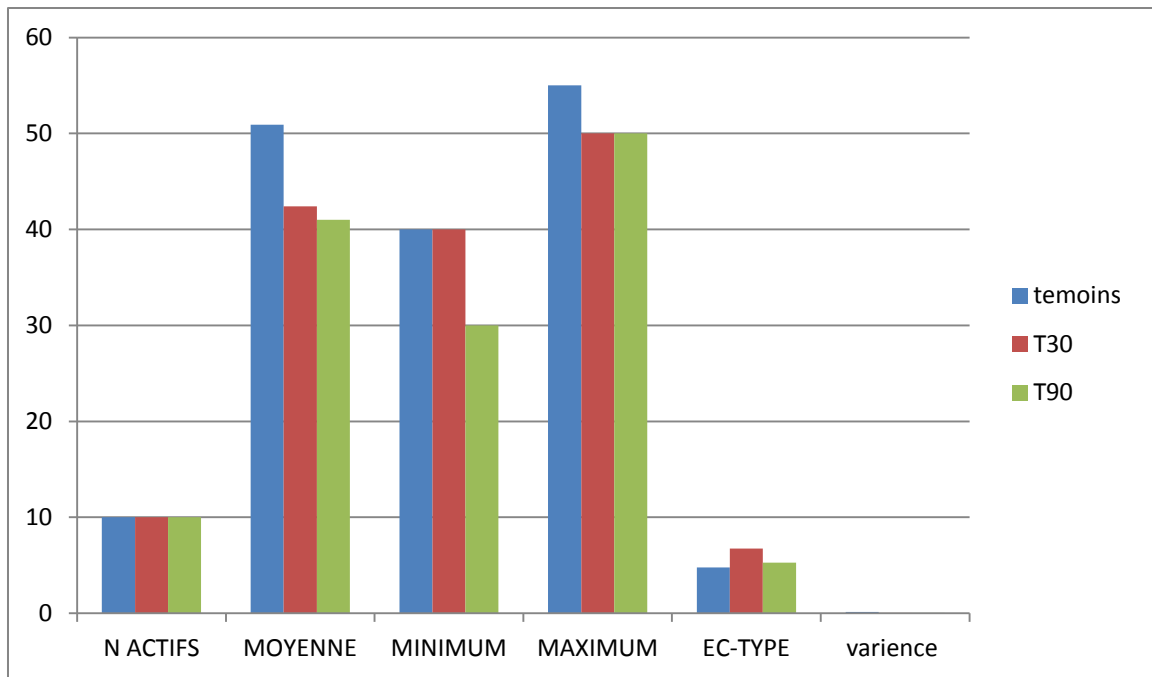
Tableau 27: Statistique descriptive des résultats du Taux d'hématocrite des deux groupes témoins

Hématocrite	Nombre	Moyenne	Minimum	Maximum	Ec-type	Variance
Morphine	10	50,900	40	55	4,771	0,139
Fentanyl	10	47,800	40	55	4,158	

L'analyse statistique des données par ANOVA démontre qu'il y a pas de différence significative des moyennes du taux d'hématocrite ($p > 0.05$) entre les chiens des deux groupes de témoins.

Tableau 28 : Statistique descriptive des résultats du Taux d'hématocrite dans le groupe d'association de l'Acépromazine et de la morphine par rapport au groupe témoin:

Hématocrite	Nombre	Moyenne	Minimum	Maximum	Ec-type	Variance
T30	10	42,400	40	50	6,736	0,004
T90	10	41,000	30	50	7,379	0,002
TEMOINS	10	50,900	40	55	4,771	0,139

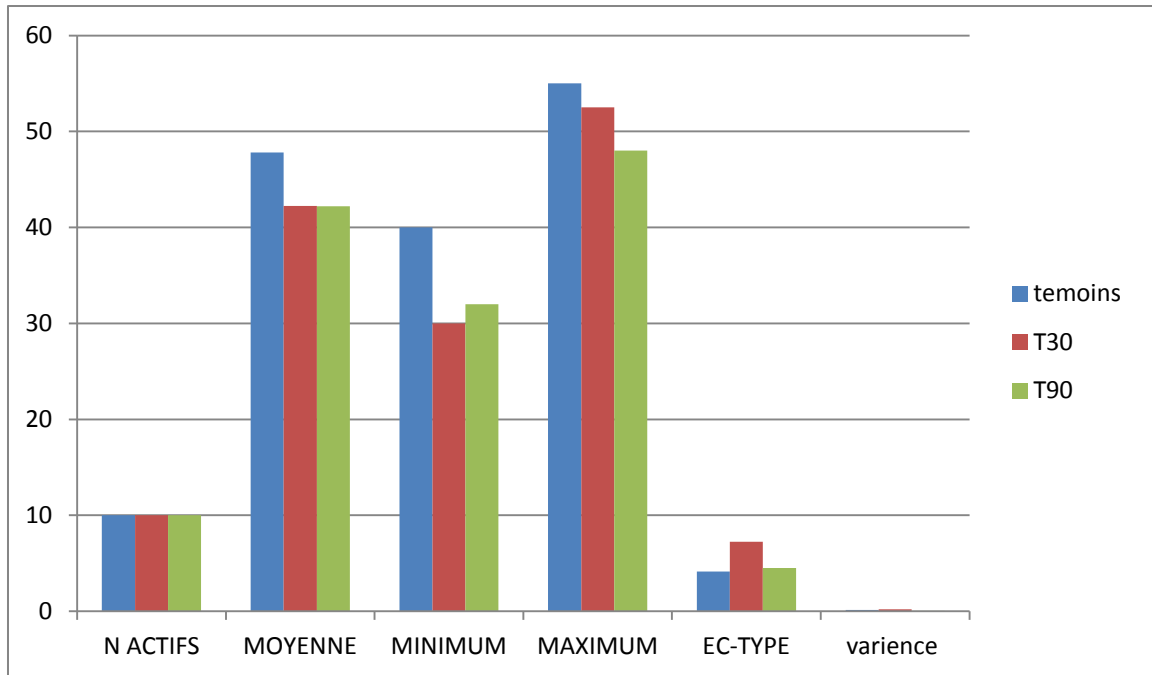


Grphe 16: Représentation graphique de statistique descriptive des résultats du Taux d'hématocrite dans le groupe d'association Acépromazine / morphine par rapport a son groupe témoin :

L'analyse statistique des données par ANOVA démontre qu'il y a une différence significative des moyennes des taux d'hématocrite ($p < 0.05$) entre les chiens du groupe d'association acépromazine/morphine et les chiens du groupe témoin à T30 et également à T90.

Tableau 29 : Statistique descriptive des résultats du Taux d'hématocrite dans le groupe d'association de l'Acépromazine / fentanyl par rapport a son groupe témoin:

Hématocrite	Nombre	Moyenne	Minimum	Maximum	Ec-type	Variance
T30	10	44,250	30	52,5	7,254	0,196
T90	10	42,2	32	48	4,517	0,010
TEMOINS	10	47,800	40	55	4,158	0,139

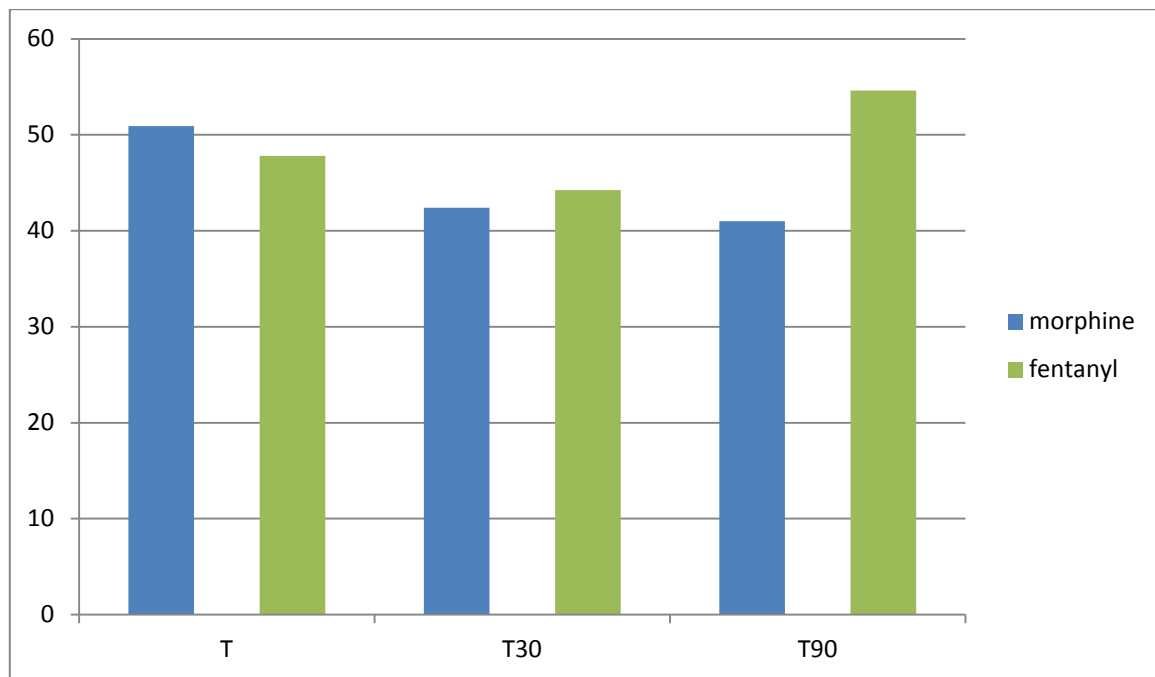


Graphe 17: Représentation graphique de statistique descriptive des résultats du Taux d'hématocrite dans le groupe d'association Acépromazine / fentanyl par rapport a son groupe témoin :

L'analyse statistique des données par ANOVA démontre qu'il y a une différence significative des moyennes des taux d'hématocrite ($p < 0.05$) entre les chiens du groupe d'association acépromazine/fentanyl et ceux du groupe témoin à T 90. En revanche on note l'absence de différence significative des moyennes à T30.

Tableau 30 : Statistique descriptive des résultats de Taux hématocrite dans le groupe d'association Acépromazine / fentanyl par rapport au groupe d'association Acépromazine /morphine:

Hématocrite	Nombre	Moyenne	Minimum	Maximum	Ec-type	Variance
TM	10	50,900	40	55	4,771	0,139
TF	10	47,800	40	55	4,158	
T30M	10	42,400	40	50	6,736	0,562
T30F	10	44,250	30	52,5	7,254	
T90M	10	41,000	30	50	7,379	0,666
T90F	10	42,2	32	48	4,517	



Graphe 18: Représentation graphique de statistique descriptive des résultats du Taux d'hématocrite dans le groupe d'association Acépromazine / fentanyl par rapport au groupe d'association Acépromazine/morphine :

L'analyse statistique des données par ANOVA démontre qu'il n'y a pas de différence significative des moyennes des taux d'hématocrite ($p > 0.05$) entre les chiens du groupe d'association acépromazine/fentanyl et ceux du groupe Acépromazine/morphine.

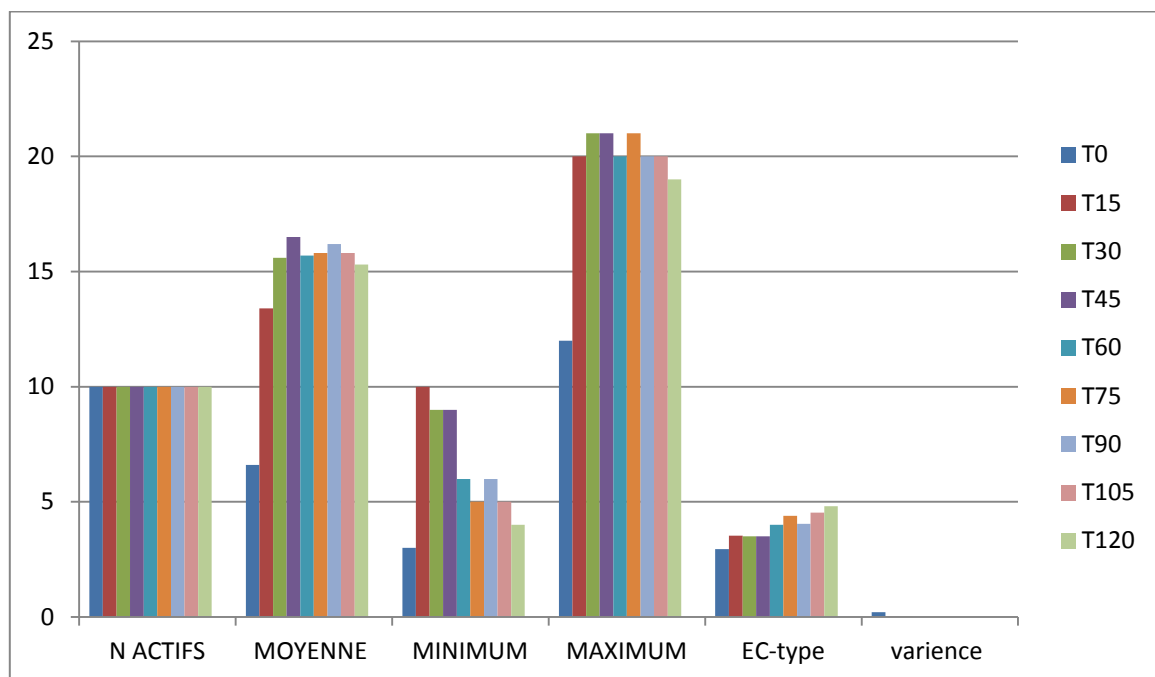
III.3. L'effet sédatif et analgésique

III.3. 1. Grille de sédation modifiée de Young

- Les valeurs obtenues dans le groupe d'association de l'Acépromazine et de la morphine à l'aide de la grille de YONG varient de 4 à 21 et cela à T120 et T30 respectivement.
- Les valeurs obtenues dans le groupe d'association de l'acépromazine et du fentanyl varient de 1 (noté à partir de T75 jusqu'à T120) jusqu'à 18 (noté à T15 et T30).
- Les valeurs obtenues dans le groupe témoin d'association de l'Acépromazine et de la morphine varient entre 7 et 12.
- Les valeurs obtenues dans le groupe témoin d'association de l'Acépromazine et du fentanyl varient entre 9 et 14.

Tableau 31: Statistique descriptive des résultats de score de young dans le groupe d'association de l'Acépromazine et de la morphine :

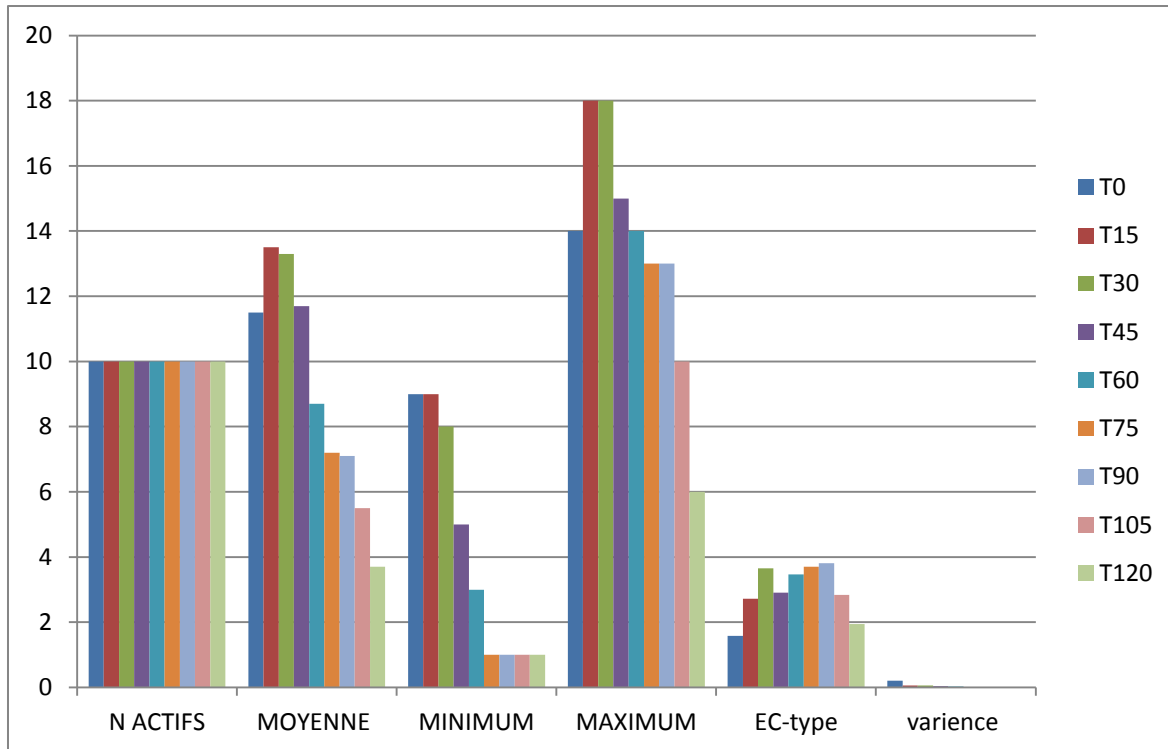
Score young	Nombre	Moyenne	Minimum	Maximum	Ec-type	Variance
T0	10	6,6	3	12	2,951	0,209
T15	10	13,4	10	20	3,534	0,000
T30	10	15,6	9	21	3,502	0,000
T45	10	16,5	9	21	3,504	0,000
T60	10	15,7	6	20	4,001	0,000
T75	10	15,8	5	21	4,392	0,000
T90	10	16,2	6	20	4,050	0,000
T105	10	15,800	5	20	4,541	0,000
T120	10	15,300	4	19	4,809	0,000

**Graph 19:** Représentation graphique de statistique descriptive du score de sédation dans le groupe d'association de l'Acépromazine et de la morphine par rapport au groupe témoin(T0):

L'analyse statistique des données par ANOVA démontre qu'il ya une différence significative des moyennes du score de sédation selon la grille modifiée de YONG ($p < 0.05$) dans tous les temps sauf pour le T0 qui démontre une différence non significative.

Tableau32 : Statistique descriptive des résultats du score de sédation dans le groupe d'association de l'Acépromazine et du fentanyl par rapport a son groupe témoin:

Score young	Nombre	Moyenne	Minimum	Maximum	Ec-type	Variance
T0	10	11,5	9	14	1,58	0,205
T15	10	13,5	9	18	2,718	0,060
T30	10	13,3	8	18	3,653	0,060
T45	10	11,7	5	15	2,908	0,043
T60	10	8,7	3	14	3,466	0,032
T75	10	7,2	1	13	3,706	0,003
T90	10	7,1	1	13	3,814	0,003
T105	10	5,5	1	10	2,838	0,000
T120	10	3,7	1	6	1,947	0,000



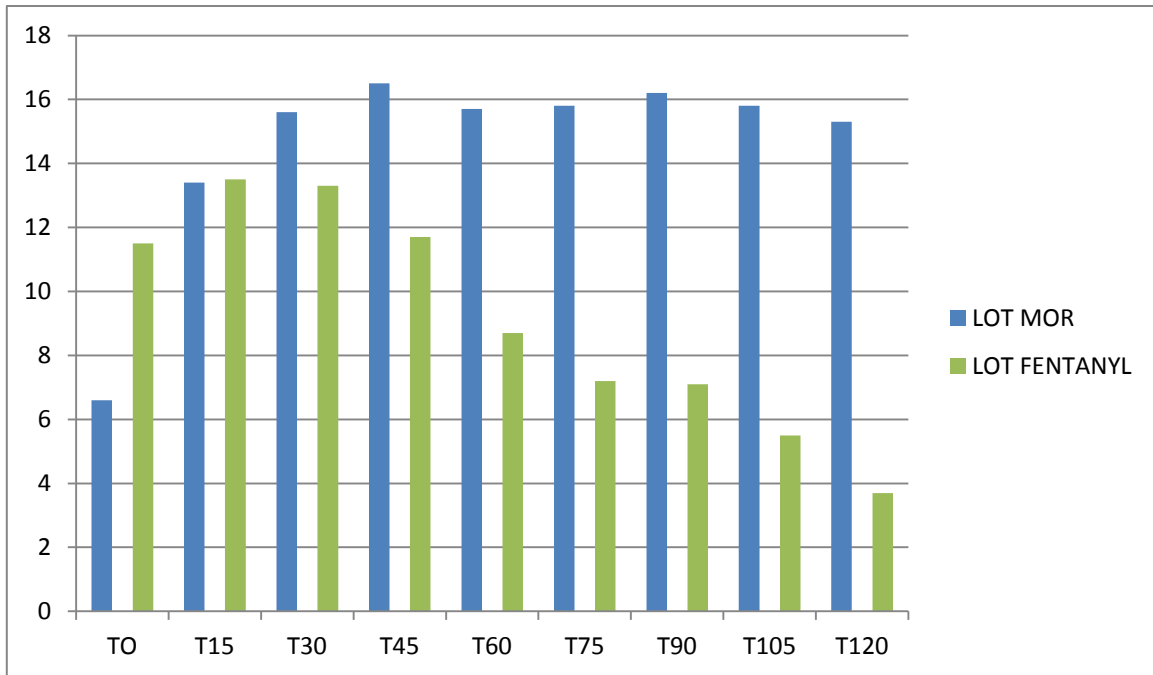
Graphe 20: Représentation graphique de statistique descriptive des résultats du score de sédation dans le groupe d'association Acépromazine / fentanyl par rapport au groupe témoin(T0)

L'analyse statistique des données par ANOVA démontre qu'il y a une différence significative des moyennes du score de sédation observée ($p < 0.05$) dans les différents temps suivants : T45, T60, T75, T90, T105 et en fin à T120 min.

Cette même analyse statistique démontre aussi l'absence de différence significative des moyennes entre les chiens de ce groupe pendant les temps : T15, T30.

Tableau33 : Statistique descriptive des résultats du score de sédation dans le groupe d'association Acépromazine / fentanyl par rapport au groupe d'association Acépromazine /morphine

Score young	Nombre	Moyenne	Minimum	Maximum	Ec-type	Variance
T0M	10	6,6	3	12	2,951	0,000
T0F	10	11 ,5	9	14	1 ,58	
T15M	10	13,4	10	20	3,534	0,944
T15F	10	13,5	9	18	2,718	
T30M	10	15,6	9	21	3,502	0,168
T30F	10	13, 3	8	18	3,653	
T45M	10	16,5	9	21	3,504	0,004
T45F	10	11,7	5	15	2,908	
T60M	10	15,7	6	20	4,001	0,001
T60F	10	8,7	3	14	3,466	
T75M	10	15, 8	5	21	4,392	0,000
T75F	10	7,2	1	13	3,706	
T90M	10	16,2	6	20	4,050	0,000
T90F	10	7,1	1	13	3,814	
T105M	10	15,800	5	20	4,541	0,000
T105F	10	5,5	1	10	2,838	
T120M	10	15,300	4	19	4,809	0,000
T120F	10	3,7	1	6	1,947	



Grphe 21 : Représentation graphique de statistique descriptive des résultats du score de sédation dans le groupe d'association Acépromazine / fentanyl par rapport au groupe d'association Acépromazine /morphine :

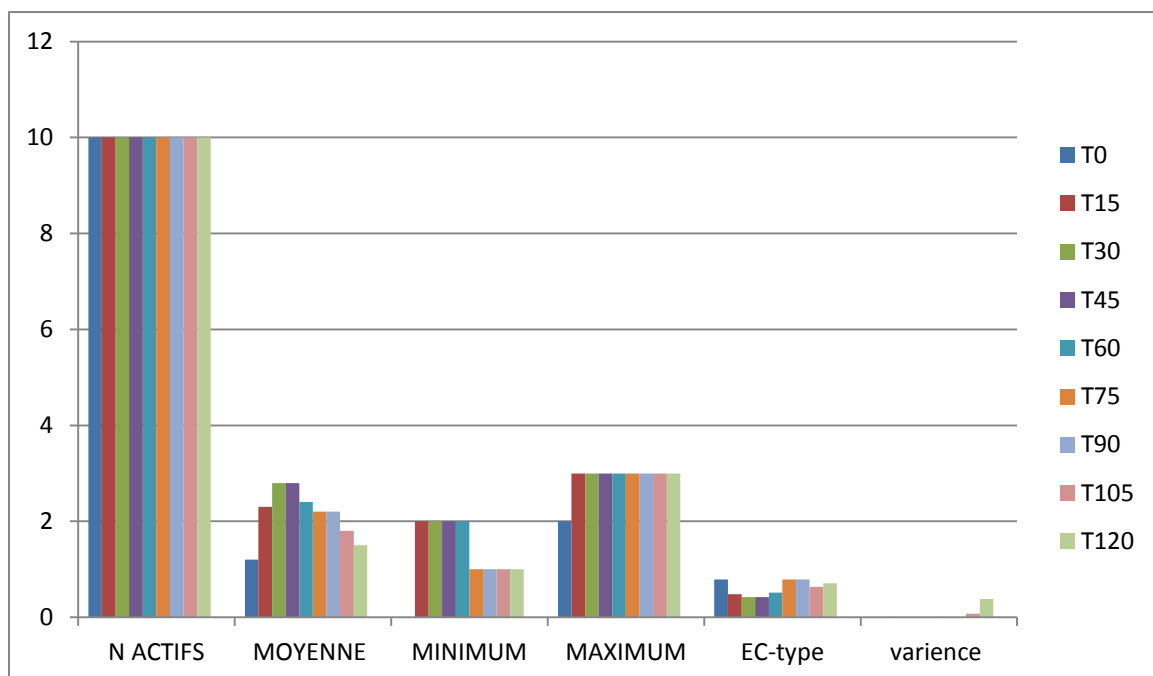
L'analyse statistique des données par ANOVA démontre qu'il y a une différence significative des moyennes du score de sédation observée ($p < 0.05$) entre les deux groupes d'expérimentation dans les différents temps suivants : T45, T60, T75, T90, T 105 et en fin à T120 min.

Cette même analyse statistique démontre aussi l'absence de différence significative des moyennes entre les chiens de ce groupe pendant les temps : T15, T30.

III.3. 2.Score de sédation selon EDN (échelle descriptive numérique)

Tableau 34: Statistique descriptive des résultats de score EDN dans le groupe d'association de l'Acépromazine et de la morphine :

SCORE EDN	Nombre	Moyenne	Minimum	Maximum	Ec-type	Variance
T0	10	1,2	0	2	0,7888	0,067
T15	10	2,3	2	3	0,4830	0,001
T30	10	2,8	2	3	0,4216	0,000
T45	10	2,8	2	3	0,4216	0,000
T60	10	2,4	2	3	0,5164	0,001
T75	10	2,2	1	3	0,7888	0,011
T90	10	2,2	1	3	0,7888	0,011
T105	10	1,8	1	3	0,6325	0,077
T120	10	1,5	1	3	0,7071	0,382

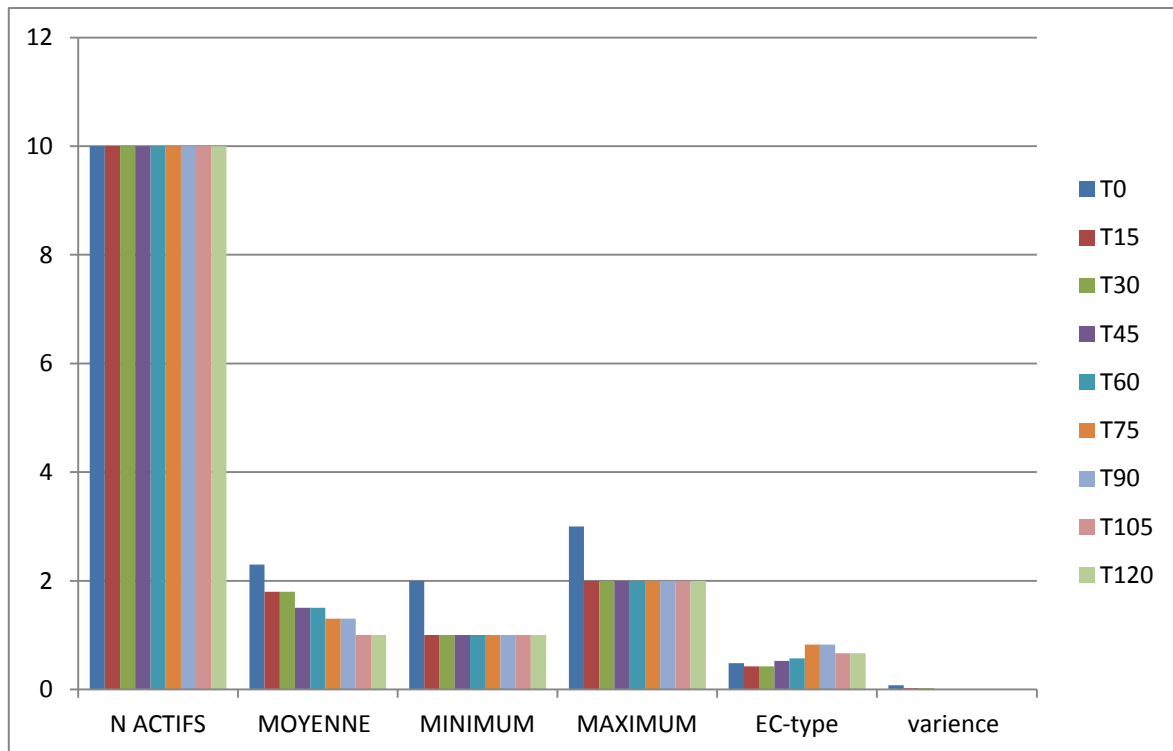


Graphe 22: Représentation graphique de statistique descriptive des résultats du score EDN dans le groupe d'association de l'Acépromazine et de la morphine par rapport au groupe témoin:

l'analyse statistique des données par ANOVA démontre qu'il y a une différence significative du score de sédation observée ($p < 0.05$) dans tous les temps sauf pour le T105 et T 120 min qui démontre une différence non significative.

Tableau 35 : Statistique descriptive des résultats du score EDN dans le groupe d'association de l'Acepromazine et du fentanyl par rapport a son groupe témoin:

SCORE EDN	Nombre	Moyenne	Minimum	Maximum	Ec-type	Variance
T0	10	2,3	2	3	0,4830	0,075
T15	10	1,8	1	2	0,4216	0,024
T30	10	1,8	1	2	0,4216	0,024
T45	10	1,5	1	2	0,5270	0,002
T60	10	1,5	1	2	0,5270	0,002
T75	10	1,3	1	2	0,8233	0,004
T90	10	1,3	1	2	0,8233	0,004
T105	10	1	1	2	0,6667	0,000
T120	10	1	1	2	0,6667	0,000

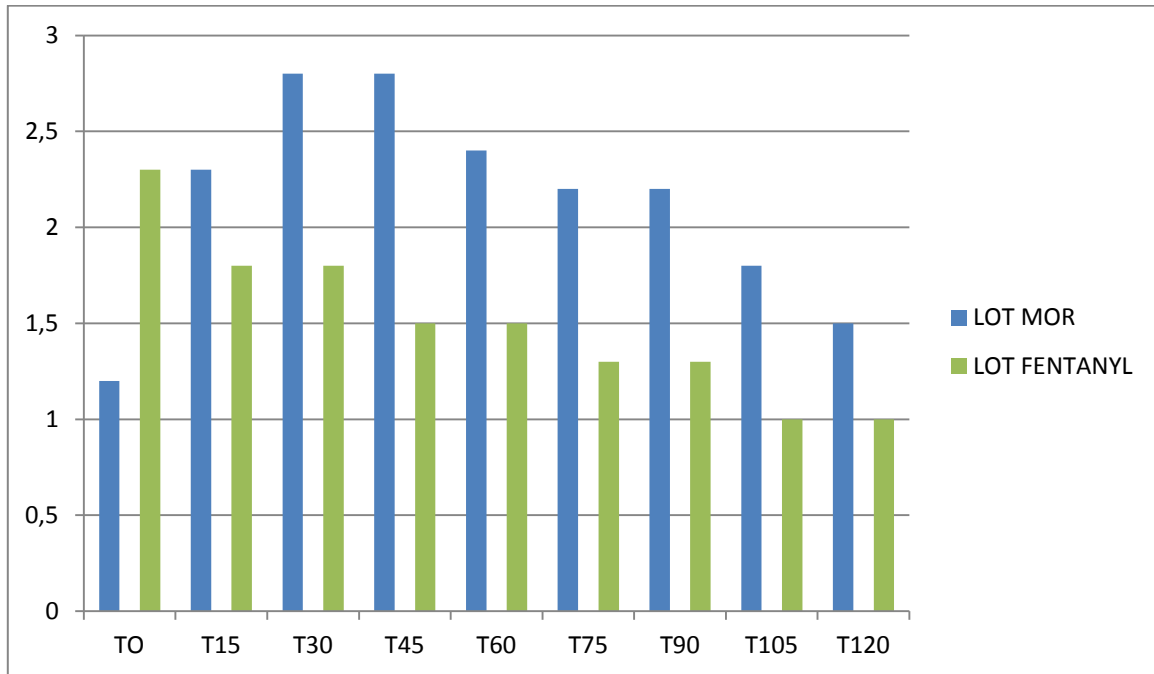


Graphe 23: Représentation graphique de statistique descriptive des résultats du score EDN dans le groupe d'association Acépromazine / fentanyl par rapport au groupe témoin

l'analyse statistique des données par ANOVA démontre qu'il y a une différence significative du score de sédation selon EDN observée ($p < 0.05$) dans tous les temps à partir de T15 et allant jusqu'à T120.

Tableau36 : Statistique descriptive de résultats du score EDN dans le groupe d'association Acépromazine / fentanyl par rapport au groupe d'association Acépromazine /morphine:

SCORE EDN	Nombre	Moyenne	Minimum	Maximum	Ec-type	Variance
T0M	10	1,2	0	2	0,7888	0,001
T0F	10	2,3	2	3	0,4830	
T15M	10	2,3	2	3	0,4830	0,024
T15F	10	1,8	1	2	0,4216	
T30M	10	2,8	2	3	0,4216	0,000
T30F	10	1,8	1	2	0,4216	
T45M	10	2,8	2	3	0,4216	0,000
T45F	10	1,5	1	2	0,5270	
T60M	10	2,4	2	3	0,5164	0,001
T60F	10	1,5	1	2	0,5270	
T75M	10	2,2	1	3	0,7888	0,022
T75F	10	1,3	1	2	0,8233	
T90M	10	2,2	1	3	0,7888	0,022
T90F	10	1,3	1	2	0,8233	
T105M	10	1,8	1	3	0,6325	0,013
T105F	10	1	1	2	0,6667	
T120M	10	1,5	1	3	0,7071	0,121
T120F	10	1	1	2	0,6667	



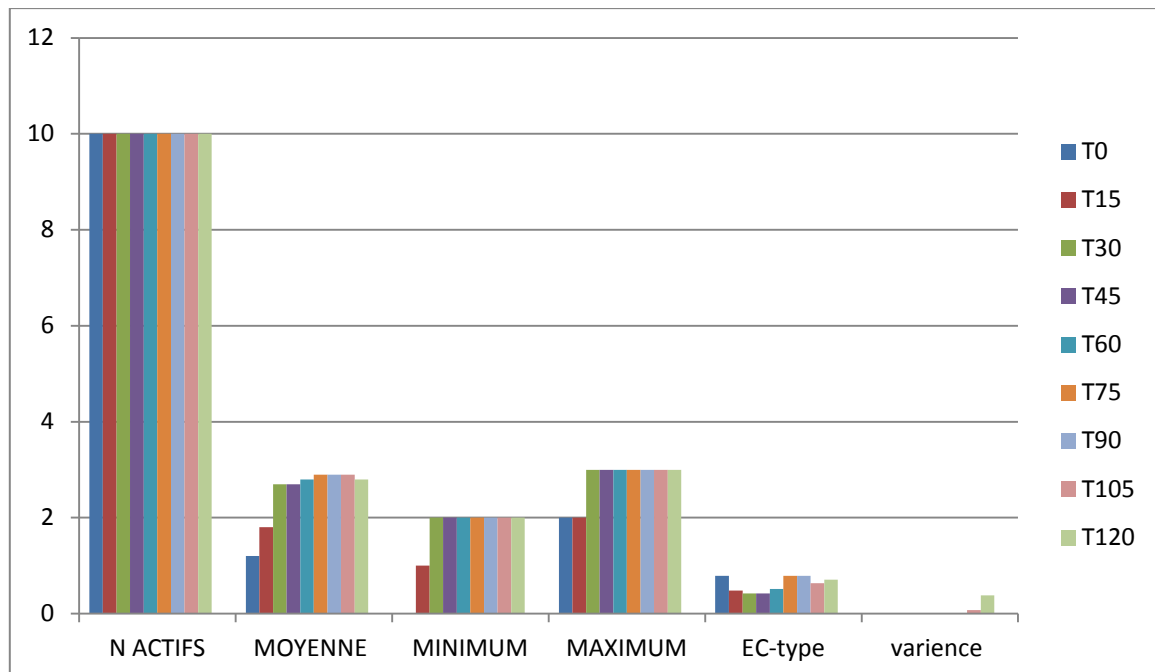
Graphe 24 : Représentation graphique de statistique descriptive des résultats du score EDN dans le groupe d'association Acépromazine / fentanyl par rapport au groupe d'association Acépromazine /morphine :

l'analyse statistique des données par ANOVA démontre qu'il y a une différence significative du score de sédation selon EDN observée ($p < 0.05$) dans tous les temps à partir de T15 et allant jusqu'à T120 entre les deux groupes d'expérimentation.

III.3. 3. SCORE DOULEUR

Tableau 37: Statistique descriptive des résultats de score douleur dans le groupe d'association de l'Acépromazine et de la morphine :

Score douleur	Nombre	Moyenne	Minimum	Maximum	Ec-type	Variance
T0	10	1,2	0	2	0,7888	0, 078
T15	10	1,8	1	2	0,4216	0,048
T30	10	2,7	2	3	0,4830	0,000
T45	10	2,7	2	3	0,4830	0,000
T60	10	2,8	2	3	0,4216	0,000
T75	10	2,9	2	3	0,3162	0,000
T90	10	2,9	2	3	0,3162	0,000
T105	10	2,9	2	3	0,3162	0,000
T120	10	2,8	2	3	0,4216	0,000

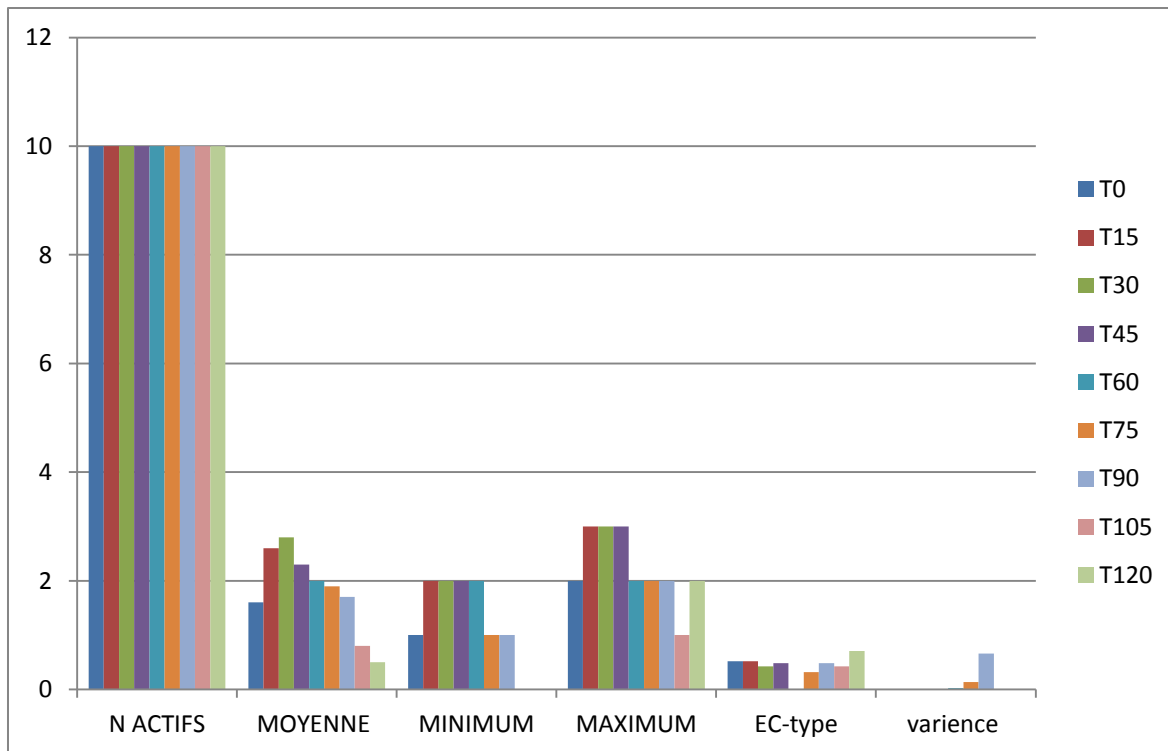


Graphe 25: Représentation graphique de statistique descriptive des résultats du score douleur dans le groupe d'association de l'Acépromazine et de la morphine par rapport au groupe témoin:

l'analyse statistique des données par ANOVA démontre qu'il ya une différence significative du score de douleur observée ($p < 0.05$) à tous les temps à partir de T30 et allant jusqu'à T120 entre les groupes ACP- M et le groupe témoin .

Tableau38 : Statistique descriptive des résultats du score douleur dans le groupe d'association de l'Acepromazine et du fentanyl par rapport a son groupe témoin:

Score douleur	Nombre	Moyenne	Minimum	Maximum	Ec-type	Variance
T0	10	1,6	1	2	0,5164	0,000
T15	10	2,6	2	3	0,5164	0,000
T30	10	2,8	2	3	0,4216	0,000
T45	10	2,3	2	3	0,4830	0,006
T60	10	2	2	2	0,0000	0,025
T75	10	1,9	1	2	0,3162	0,135
T90	10	1,7	1	2	0,4830	0,660
T105	10	0,8	0	1	0,4216	0,001
T120	10	0,5	0	2	0,7071	0,001

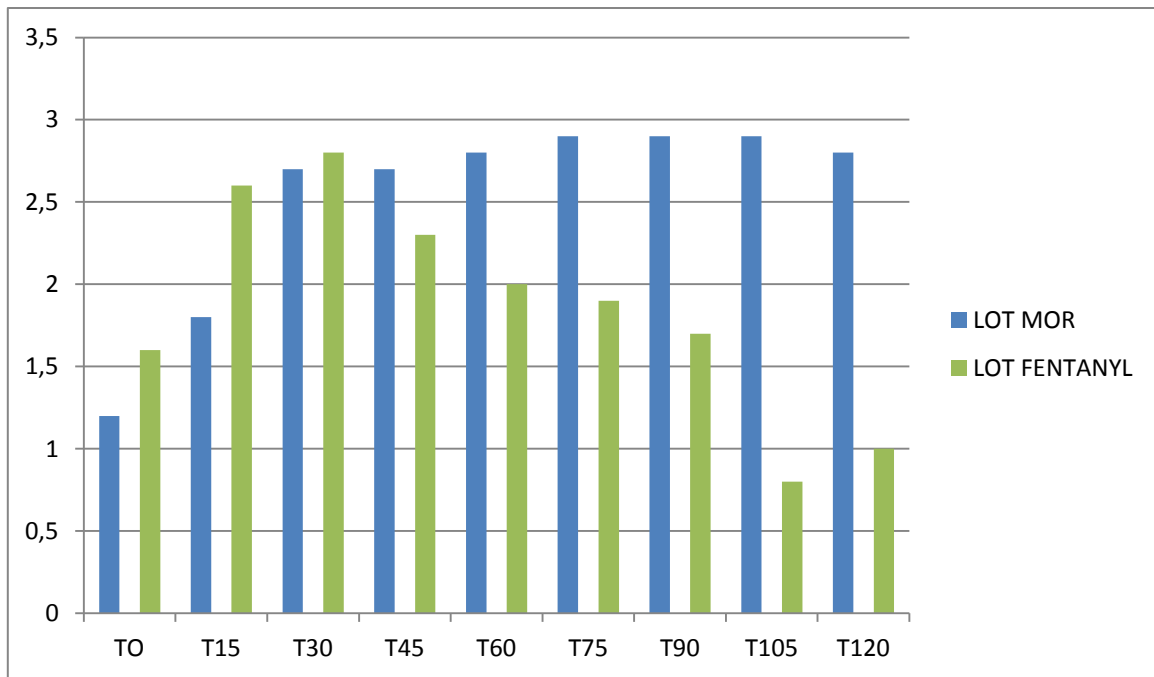


Graphe 26 : Représentation graphique de statistique descriptive des résultats du score douleur dans le groupe d'association Acépromazine / fentanyl par rapport au groupe témoin

l'analyse statistique des données par ANOVA démontre qu'il y a une différence significative du score de douleur observée ($p < 0.05$) à tous les temps sauf pour T75 et T90 où on constate une différence non significative.

Tableau39 : Statistique descriptive des résultats du score douleur dans le groupe d'association Acépromazine / fentanyl par rapport au groupe d'association Acépromazine /morphine:

Score douleur	Nombre	Moyenne	Minimum	Maximum	Ec-type	Variance
T0M	10	1,2	0	2	0,7888	0,001
T0F	10	1,6	1	2	0,5164	
T15M	10	1,8	1	2	0,4216	0,024
T15F	10	2,6	2	3	0,5164	
T30M	10	2,7	2	3	0,4830	0,000
T30F	10	2,8	2	3	0,4216	
T45M	10	2,7	2	3	0,4830	0,000
T45F	10	2,3	2	3	0,4830	
T60M	10	2	2	2	0,0000	0,001
T60F	10	1,5	1	2	0,5270	
T75M	10	2,9	2	3	0,3162	0,022
T75F	10	1,9	1	2	0,3162	
T90M	10	2,9	2	3	0,3162	0,022
T90F	10	1,7	1	2	0,4830	
T105M	10	2,9	2	3	0,3162	0,013
T105F	10	0,8	0	1	0,4216	
T120M	10	2,8	2	3	0,4216	0,121
T120F	10	0,5	0	2	0,7071	



Graphe 27: Représentation graphique de statistique descriptive des résultats du score douleur dans le groupe d'association Acépromazine / fentanyl par rapport au groupe d'association Acépromazine /morphine

L'analyse statistique des données par ANOVA démontre une différence significative tout le long de l'expérience entre les chiens des deux groupe d'association ACP-M et ACP-F .

IV. Discussion

IV.1.Approche critique et qualité du protocole expérimental choisi

Le protocole expérimental avait pour objectif de comparer l'effet de deux molécules opioïdes à savoir la morphine et le fentanyl ; en association avec de l'acépromazine afin de potentialiser l'effet de cette dernière et ainsi créer une neuroléptanalgie qui associe leurs effets sédatifs et analgésiques tout en minimisant les doses à administrer et les effets secondaires.

Le choix du modèle canin présente l'inconvénient d'être onéreux et d'entraîner plus de considérations éthiques du fait de l'attachement de l'homme pour cette espèce. Mais, il a pour avantage le fait qu'il soit facilement manipulable et que les prélèvements et mesures sont plus faciles à effectuer que sur les modèles de rongeurs couramment employés en recherche biomédicale.

Cette étude ayant pour objectif de créer une association médicamenteuse dont le principal effet synergique est de faciliter les examens complémentaires, les actes chirurgicaux minimes et soulager la douleur dans l'espèce canine voir même l'induction anesthésique de chirurgies majeures, il était donc logique d'opter pour le chien.

Afin d'optimiser les données récoltées, trois critères ont été pris en compte :

- **l'homogénéité** : le lot est assez homogène puisqu'il était constitué de dix chiens de races différentes, pesant environ 8 à 11 kg et âgés de 2 à 6 ans. Théoriquement, il est souvent intéressant d'avoir des chiens de même lignée, d'âge, de poids et de sexe, mais pour l'évaluation d'agents sédatifs, il est préférable de ne pas se limiter à une lignée au cas où celle-ci s'avère anormalement sensible à l'agent étudié, ce qui aurait pour conséquence de fausser les résultats.
- **la possibilité matérielle d'expérimenter** : le matériel utilisé est toujours le même, ce qui a permis de minimiser les erreurs de mesures possibles.
- **la restriction de lieu et de temps** : il a été choisi de procéder toujours dans le même lieu pour ne pas induire de perturbations associées à des modifications environnementales (thermiques, sonores, lumineuses,...).

Au plan méthodologique, la sédation reste un état clinique mal défini en termes de sémiologie. Diverses études consacrées à l'évaluation de la sédation induite par différents protocoles médicamenteux, proposent des grilles multiparamétriques permettant de calculer un score total de sédation dont aucune n'a été réellement validée en termes de pertinence **(26)(27)(28)(29)(80)**.

Dans cette étude, une double approche est retenue : une approche quantitative basée sur l'identification de signes cliniques « score modifié de Young, 2010 » **(80)** et une approche semi-quantitative réalisée par une échelle descriptive numérique (EDN)**(90)**. Cette double approche se justifie par l'objectif d'optimiser la sensibilité et la spécificité de l'évaluation de la sédation comme préconisée par Kuo et Keegan en (2004).

Concernant les traitements évalués : le choix des phénothiazines a été réalisé sur la base de la fréquence d'utilisation des neuroleptiques dans l'indication de la sédation et de leur disponibilité sur le marché national.

Ces molécules produisent une sédation faible à moyenne dont le pic apparaît 20 minutes après une administration intraveineuse d'acépromazine ; cependant, elles possèdent à la différence des alpha-2- agonistes qui produisent une sédation proportionnelle à la dose administrée un seuil de réponse limite quelque soit la dose au delà de ce dernier toute nouvelle administration ne ferait qu'intensifier les effets secondaires **(1) (88)**.

Le choix de 0,05 mg/kg d'acépromazine est argumenté par le fait que cette dose « conventionnelle » a déjà été évaluée en terme de sédation par divers auteurs **(1) (88)(4)**. Ces auteurs ont ainsi montré que le fait de doubler la dose de 0,05mg/kg à 0,10mg/kg n'améliorait pas la sédation.

Parallèlement, le choix d'associer des molécules opioïdes permet d'améliorer la sédation et l'analgésie et obtenir de meilleurs résultats contrairement à l'utilisation de chaque molécule séparément **(2)**. La morphine est l'opioïde de référence avec un potentiel d'analgésie considéré comme équivalent à 1, une affinité totale pour le récepteur μ , où elle agit en molécule agoniste et malgré le fait que d'autres molécules opioïdes possèdent un pouvoir analgésique plus fort, la morphine reste la plus efficace dans le traitement de la douleur selon Wagner **(6)** et dont la durée d'action environne les quatre heures **(5)**.

Le fentanyl est un opioïde synthétique, très lipophile, avec une affinité totale pour le récepteur μ dont le potentiel analgésique est considéré comme cent fois plus fort que la morphine, et un délai d'action très rapide **(6)**.

Les doses de 0,5 mg/kg de morphine et de 5 μ g/kg de fentanyl sont équipotentes et se situent dans les fourchettes cliniques rapportées pour les chiens **(1)(6)(24)(91)** .

Plusieurs facteurs interfèrent sur la sédation induite par les opioïdes en plus de la dose employée qui joue sur la pharmacocinétique de la molécule à l'instar des variations individuelles qui peuvent influencer l'effet sédatif observé pour un groupe donné. Afin de minimiser l'impact de ces derniers, certaines mesures ont été prises compte à savoir : l'administration des molécules par voie intraveineuse pour avoir la même pharmacocinétique, pour limiter les différences de temps d'absorption et de biodisponibilité, ainsi que pour limiter les variations individuelles **(84) (88)** .

Le nombre d'opérateurs limité à deux, représente un biais non négligeable. Toutefois, ces derniers ont procédé en aveugle et ne connaissent pas l'opioïde injecté pour ne pas être influencés.

IV.2. Discussion des principaux résultats obtenus

Les résultats de notre étude démontrent qu'en ce qui concerne :

IV.2.1. La sédation

le degré de sédation fourni par l'association acépromazine-opioïdes est plus renforcé que celui de l'acépromazine toute seule justifiée par la différence significative dans les deux groupes à partir de T 15 min moment d'injection de la molécule opioïde ($p= 0,010$ ACP-M) ($p= 0,000$ ACP-F). Ces résultats confirment ceux rapportés par Smith (2) (3).

Le fait d'associer l'ACP à la morphine engendre une sédation plus durable que celle fournie par le fentanyl. Cela est en accord avec les résultats rapportés par divers auteurs pour lesquels la durée de sédation dans ces deux associations étaient similaires ou légèrement plus importantes pour la morphine (3)(4)(88).

Selon les résultats fournis par les scores de sédation utilisés dans cette étude, l'administration de la morphine augmente significativement l'intensité de la sédation fournie par l'ACP de façon plus importante que celle du fentanyl. En plus, l'association ACP-M a produit une sédation intense (EDN=3) chez un grand nombre de chiens par rapport à l'association ACP-F (EDN=2,2) (8/10 chiens ACP-M contre 5/10 chien ACP-F), ce qui suggère que l'association ACP-M est meilleure que l'association ACP-F. Toutefois, l'interprétation de ces résultats doit se faire de façon prudente car l'analyse statistique ne montre aucune différence significative des scores de sédation au moment du pic de sédation. Cela peut s'expliquer par le fait que les deux opioïdes utilisés ont une affinité pour le même type de récepteur μ (5). Les degrés de sédation varient selon le type de récepteur activé (4).

La principale différence observée dans notre étude c'est **la durée de sédation** qui était plus importante chez les chiens du groupe ACP-M par rapport à ceux du groupe ACP-F ; on observe un retour à la normale dans les courbes du fentanyl juste après leurs pics. Ce qui suggère que la durée des effets sédatifs est similaire à celle des effets analgésiques du fentanyl connu pour son analgésie de courte durée (5).

IV.2.2 .L'analgésie

Le reflexe podal par clampage du doigt a été utilisé dans notre étude pour évaluer de façon subjective la douleur somatique aigue suite à un pincement. Néanmoins, il convient de rester prudent dans l'interprétation des résultats de l'analgésie fournie. Certains auteurs ont rapportés que l'administration de molécules influençant la vigilance, les réponses motrices et les reflexes autonomes tels que les associations neuroléptanalgésiques affectent l'expérience subjective de la douleur et rendent ainsi difficile de différencier les effets sédatifs des effets analgésiques des molécules (92). Donc on ne peut pas confirmer sur la base des résultats de notre étude la meilleure analgésie fournie bien qu'une différence significative ($p < 0.05$) est observée à partir de T15 et s'étend jusqu'à la fin de l'expérimentation.

IV.2.3.Les effets clinique

IV.2.3.1. cardiovasculaires

Les effets secondaires cardiovasculaires observés dans cette étude varient de modérée à intense. Ces résultats sont comparables à ceux rapportés dans la littérature suite à l'administration d'une association ACP-opioïde et consistent en une bradycardie (2)(3)(4)(88).

La durée mais pas la sévérité des effets a été observée de façon plus importante chez les chiens du groupe ACP-M que chez ceux du groupe ACP-F. Cette bradycardie est le résultat de la diminution du tonus vagal et la diminution de la contractilité myocardique (1) (6).

IV.2.3.2. respiratoires

En ce qui concerne la fréquence respiratoire, une bradypnée est observée, due principalement aux propriétés de l'ACP. L'administration des opioïdes pourrait causer une dépression respiratoire par inhibition de la réponse ventilatoire à l'hypercapnie (6). Cependant, la dépression respiratoire causée par les opioïdes ne constitue pas un problème chez les animaux sains, à moins que ceux-ci en reçoivent en même temps des anesthésiques soit par injection ou inhalation (6). Les résultats de la présente étude sont en accord avec celles d'autres auteurs qui n'ont pas déclaré la survenue dépression respiratoires, cyanose ou d'apnée après l'administration de combinaisons ACP-opioïdes (2)(3)(4).

IV.2.3.3. la thermorégulation

La diminution de la température corporelle observée après l'administration des différentes molécules serait due aux effets de l'acépromazine et des opioïdes sur les mécanismes de thermorégulation **(93)(1)(6)**.

Une diminution minime et non significative est notée entre les deux groupes. Elle serait due essentiellement à la diminution de l'activité musculaire en plus de la dépression hypothalamique causée par les phénothiazines **(40)(87)**.

IV.2.4. Les effets biochimiques

IV.2.4.1. Métabolisme glycémique

Une légère hyperglycémie transitoire est observée par rapport à valeurs usuelles dans les deux groupes, mais sans différence significative ($p > 0,05$).

Cette légère hyperglycémie transitoire résulterait plus d'une hyperglycémie induite par le stress (état hypercatecholaminergique) de l'animal, suite à une libération d'adrénaline endogène en réponse à l'hypotension, plus que par l'effondrement de l'insulinémie **(94)(90)**.

IV.2.4.2 Protidogramme et hématocrite

Le taux d'hématocrite ainsi que celui des protéines totales sont en faveur d'une diminution mais les opioïdes ne semblent pas induire d'effets sur ces paramètres. , nous n'expliquerons pas ces variations, d'autant qu'elles restent modérées et dans les normes usuelles pour la race canine **(82)**.

CONCLUSION

Il ressort de notre étude clinique, randomisée en double aveugle à l'égard de l'efficacité sédatrice et analgésique des phénothiazines et des opioïdes qu'il est souhaitable de promouvoir une démarche multimodale plus qu'une démarche en monothérapie dans le cadre de la sédation et la gestion de la douleur du chien .

Les associations : acépromazine /morphine ou acépromazine /fentanyl à faible dose sont cliniquement pertinentes pour obtenir une sédation et une analgésie de qualité et leurs effets secondaires sont moins intenses que ceux observés avec l'administration de chaque molécule séparément à une dose habituelle plus forte.

L'intensité de la sédation fournie reste semblable dans les deux groupes d'associations. Cependant, on note que le groupe d'association de la morphine et de l'acépromazine a fourni une sédation bien plus durable dans le temps par rapport à celle du groupe d'association du fentanyl et de l'acépromazine, cela représente un avantage pour le choix des molécules en fonction des durées nécessaires aux différents types d'exams et d'interventions.

Cette étude montre la pertinence de l'association neuroleptanalgésique. Il est cependant nécessaire de parfaire nos conclusions afin de valider ses conséquences sur les paramètres biochimiques et hématologiques. Ce complément d'information est indispensable d'autant que la sédation est parfois envisagée pour réaliser des prélèvements sanguins afin d'établir le profil biochimique de l'animal.

RECOMMANDATIONS

- ✓ Étendre notre principe de l'approche thérapeutique multimodale à d'autres molécules sédatives et analgésiques de manipulation moins contraignante sur le plan de la pharmacovigilance et vis-à-vis de la législation des opiacés.
- ✓ Notre travail constitue l'ébauche d'un système de pharmacovigilance en médecine vétérinaire dans notre pays.
- ✓ Création de site internet pour la collecte et l'analyse des incidents, accidents et effets secondaires observés (banque de données).
- ✓ De la richesse des informations reçues et analysées dépend l'amélioration régulière de nos pratiques anesthésiques, seule de telles études permettent de d'argumenter avec pertinence l'existence par exemple d'une sensibilité raciale particulière à telle ou telle spécialité anesthésique.

Références
Bibliographiques

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1) **HALL, L.W.**

Principles of sedation, analgesia and premedication. In: HALL, L.W. et al. Veterinary anaesthesia. London: Saunders, 2001. Cap.4, p.75-112.

2) **SMITH, L.J.**

Effects of hydromorphone or oxymorphone, with or without acepromazine, on preanesthetic sedation, physiologic values, and histamine release in dogs. Journal of the American Veterinary Medical Association, v.218, n.4, p.1101-1105, Apr, 2001.

3) **MONTEIRO, E.R.**

Effects of methadone, alone or in combination with acepromazine or xylazine, on sedation and physiologic values in dogs. Veterinary Anaesthesia and Analgesia, v.35, n.6, p.519-527, Nov, 2008.

4) **MONTEIRO, E.R.**

Comparative study on the sedative effects of morphine, methadone, butorphanol or tramadol, in combination with acepromazine in dogs. Veterinary Anaesthesia and Analgesia, v.36, n.1, p.25-33, Jan, 2009.

5) **PASCOE, P.J.**

Opioid analgesics, Veterinary Clinics of North America Small Animals Practice, v.30, n.4, p.757-772, Jul, 2000.

6) **WAGNER, A.E.**

Opioids. In: GAYNOR, J.S.; MUIR, W.W. Handbook of veterinary pain management. St Louis: Mosby, 2002. Cap.9, p.164-183.

7) **Muir W.W, Hubbell J.A.E.**

Handbook of Veterinary Anesthesia, 3rd edition, Mosby, 2000, 574p.

8) **Best, P.**

Mechanism of action of sedatives, opioids and anesthetics. (N: Australian college of veterinary scientists, animal pain and its control, avril 1995, 1994, 369-414.

9) **Mantz J.**

Mécanismes d'action des agents anesthésiques généraux. 1998, 197-212.

10) **Compagna J.A, Miller K.W, Forman S.A**

Mechanism of action of inhaled anesthetics. New England Journal of Medicine, 348, (1), 2110-2124.

11) **Lang S.M.**

Acetylpromazine administration: Its effect on canine haematology. The Veterinary Record, 1979, 105, 397-398.

- 12) **MERSKEY H, ALBE-FESSARD D, BONICA JJ, CARMON A, DUBNER R, KERR FWL et al. (1979)**
Pain terms: a list with definitions and notes on usage. Recommended by the IASP subcommittee on taxonomy. *Pain*. 6, 249-252.
- LINDLEY S et CUMMINGS M. (2006).** Essentials of Western Veterinary Acupuncture.
13) Ames, Iowa, Blackwell Publishing. 208p.
- 14) **GOGNY M et HOLOPHERNE D.**
(2005). Qu'est-ce que la douleur? In: La Depeche Veterinaire. **Depeche** Technique supplement 96, 8-10.
- 15) **LAMONT LA, TRANQUILLI WJ, GRIMM KA. (2000).**
Physiology of pain. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. **30**, 703-728
- 16) **LE NOAY A. (2010).**
Evaluation du tramadol injectable dans le traitement de la douleur peri-operatoire chez le chien : etude preliminaire. These Med. Vet. Lyon. 148p.
- 17) **TRONCY E et LANGEVIN B. (2001).**
Analgesie des Carnivores Domestiques. Edition du Point Veterinaire. 208p.
- 18) **BILLE C. (2011).**
Douleur aigue : Interet d'une prise en charge multimodale. *L'Essentiel*.**202**, 14-170.
- 19) **DESCHAMPS JY. (2010).**
Vade-Mecum de gestion de la douleur chez le chien et le chat. Paris, Med'Com Editions, 154p.
- 20) **LORENZ MD, COATES JR, KENT M. (2011).**
Handbook of Veterinary Neurology. 5th Editon. St Louis, Elsevier Saunders.
- 21) **COMBRISSE H. (2013).**
Stress et Douleur. Diaporama, Ecole Nationale Veterinair d'Alfort, Unite de Physiologie et Therapeutique.
- 22) **LETERRIER EAJ. (2006).**
Evaluation de l'efficacite analgesique de l'application locale de lidocaine lors d'ovariectomie chez la chatte. These Med. Vet. Alfort. 133 p.
- 23) **DEGUEURCE C. (2006).**
Le Tronc Cerebral. Polycopie, Ecole Nationale Veterinaire d'Alfort, United'Anatomie des Animaux Domestiques. 17p.
- 24) **GAYNOR JS et MUIR WW. (2002).**
Handbook of Veterinary Pain Management. Saint Louis, Missouri, Mosby, 479p.

- 25) **MAYNARD P. (2002).**
Douleur. In: Encyclopedie Veterinaire. Editions Scientifiques et Medicales Elsevier SAS, Anesthesie et reanimation 700, Paris. 57-74.
- 26) **Hayahi K.**
Comparison of sedative effects induced by medetomidine, medetomidine-midazolam and medetomidine-butorphanol in Dogs.
- 27) **Kuo W-C. et Keegan R.D.**
Comparative cardiovascular, analgesic, and sedative effects of medetomidine, Medetomidine hydromorphone, and medetomidine-butorphanol in dogs. *Am. J. Vet. Res.*, 2004, 65 (7), 931- 937
- 28) **England G.C.W. et Watts N.**
Effect of romifidine and romifidine-butorphanol for sedation in dogs. *Journal of Small Animal Practice*, 1997, 38, 561-564.
- 29) **Kuusela E**
Clinical effects and pharmacokinetics of medetomidine and its enantiomers in dogs. *J. vet. Pharmacol. Therap.*, 2000, 23, 15-20.
- 30) **Cadore, J. (1993).**
Comment reconnaitre la douleur? *Point Veterinaire* , 24, pp. 587-592.
- 31) **Anil, S., Anil, L., & Deen, J. (2002).**
Challenge of pain assesement in domestic animals. *J Am Vet Med Assoc* , 220 (3).
- 32) **Weary, D., Niel, L., Flower, F., & Fraser, D. (2006).**
Identifying and preventing pain in animals. *Applied animal behaviour science* , 100 (1-2), pp. 64-76
- 33) **Hardie, E., Hansen, B., & Carroll, G. (1997).**
Behaviour after ovariohysterectomy in the dog : what's normal? *Appl Anim Behav Sci* , 51, pp. 111-128.
- 34) **Hansen, B. (1997).**
Through a glass darkly : using behaviour to assess pain. *Sem Vet Med Surg Small Anim* , 12, pp. 61-74.
- 35) **Conzemius, M., Hill, C., Jill, L., & Perkowski, S. (1997).**
Correlation between subjective and objective measures used to determine severity of post-operative pain in dogs. *J Am Vet Med Assoc* , 210 (11), pp. 1619-1622.
- 36) **Eisele, P. (1997).**

Analgesia in small animals. *Proceedings of the North American Veterinary Conference*, 11, pp. 796- 799. Orlando, Floride.

- 37) **Ingvast-Larsson C, Holgersson A, Bondesson U, Lagerstedt A-S, Olsson K.**
Clinical pharmacology of methadone in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. 2010;37(1):48-56
- 38) **Taylor PM, Dixon MJ.**
the relationship between tip diameter and mechanical nociceptive threshold.<http://www.topcatmetrology.com/wp-content/uploads/2013/03/WCVA12-poster-2-human.pdf>.
- 39) **Firth AM. Haldane SL.**
Development of a scale to evaluate postoperative pain in dogs. *J Am Vet Med Assoc*. 1999;(214):651-659
- 40) **THORMAN J., TRANQUILLI W.et GRIMM K.**
Lumb and Jones Veterinary Anesthesia. 4rd ed. Baltimore : Williams and Wilkins, 2007, 928p
- 41) **ALVAIDES R. K., NETO F. J., AGUIAR A. J., CAMPAGNOL D.et STEAGALL P. V.**
Sedative and cardiorespiratory effects of acepromazine or atropine given before dexmedetomidine in dogs. *The Veterinary record*, 2008, **162**, 852-6
- 42) **MONTEIRO E. R., TEIXEIRA NETO F. J., CASTRO V. B.et CAMPAGNOL D.**
Effects of acepromazine on the cardiovascular actions of dopamine in anesthetized dogs. *Veterinary anaesthesia and analgesia*, 2007, **34**, 312-21
- 43) **PATTERSON K. W., NOONAN N., KEELING N. W., KIRKHAM R.et HOGAN D. F.**
Hypoxemia during outpatient gastrointestinal endoscopy: the effects of sedation and supplemental oxygen. *Journal of clinical anesthesia*, 1995, **7**, 136-40
- 44) **LECACHEUX A.**
Morphine et morphinique dans la gestion de la douleur péri opératoire chez les carnivores
Toulouse 2003 ; 182 pages
- 45) **BRANDERS G.C ; PUNGH D.M ; BYWATER R.J ; JENKINS W.L**
Veterinary pharmacology and therapeutics.7th veterinary applied pharmacology andth edition
- 46) **GOURLAY G.K.**
Opioid agonists : mechainsim, receptors site of action, central, nervous system action. *Animal pain and its control proceedings*226. Avril 1994

- 47) **HARDIE E.M.**
pain in animal by hallberker Edition n°1. 2000. 184 pages
- 48) **BRANSON K.R; GROSS M.E ; BOOTH N.H**
Opioid agonist and antagonists. ADAMS Richard H. *Veterinary pharmacology and therapeutics 7th edition*
- 49) **RICHMOND CE,BROMLEY LM, WOOLF CJ**
Preoperative morphine pre empts postoperative pain. *The Lancet*1993; 342, p73-75
- 50) **CORTIANO X.**
Etude prospective sur les effets indésirables du chlorhydrate de morphine chez les carnivores domestiques Toulouse 2008 ; 87 pages
- 51) **PAPICH M.G**
Pharmacology consideration for opiates analgesic and non steroidal anti inflammatory drugs. Management practice Juillet 2000. 30 : 4. 815-833
- 52) **TRONCY E. ; KEROACK S.**
Bien gérer la douleur. *Prat med chir animaux de compagne*, ° spécial pathologie féline. Juin 1999 34. 405-419
- 53) **BARNHART M.D, HUBBELL J.A, MUIR WW, SAMS RA, BEDNARSKI RM.**
Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and analgesic effects of morphine after rectal,intramuscular, and intravenous administration in dogs. *Am J Vet Re*2001; 61, p24-28
- 54) **LE BARS D.**
Mécanismes de l'action analgésique des morphiniques. *Rec Med Vet*1986 ; 162, p1395-1408
- 55) **GREPIN M.**
L'analgésie pré et post opératoire en chirurgie des carnivores domestiques : données actuelles. Lyon 1996 ; 136 pages.
- 56) **PASTERNAK GW**
Pharmacological mechanisms of opioid analgesics. *Clinical Neurology*1993; 16, p1-18
- 57) **HUGONNARD M.**
Douleur, souffrance et antalgie en médecine et chirurgie des petits animaux : étude bibliographique et enquête auprès des praticiens de la Rhône-Alpes. *Thèse de* :Lyon 2001 ; p.68-176
- 58) **NOLAN A.M.**
Pharmacology of analgesic drugs. W.B SAUNDERS *Pain management in anim*2/000.p21-33
- 59) **QUENEAU P., OSTERMANN G.**

Le médecin, le malade et la douleur. Edition MASSON 2004, p23-28

- 60) **DUVALESTIN P**
Pharmacologie en pratique anesthésique. *Edition Masson*, Paris, 1986, 246 pages
- 61) **BRUNAUD M.**
Effets pharmacologiques de la morphine et des morphiniques chez les animaux domestiques Dec 1986. 162 : 2. 1421-1488
- 62) **PAPICH M.G**
Principles of analgesic drug therapy. Management practice. *Vet Clin North Am: small animal practice*. Mai 1997. 12 :2. 80-93
- 63) **DUGUES D**
La réversion de l'anesthésie générale : possibilité actuelles et perspectives. *Thèse de médecine vétérinaire* Alfort 1988 113 pages
- 64) **CULLEN L.K ; RAFFE M.R ; RANDALL D.A ; BING D.R**
Assesment of the respiratory actions of intramuscular morphine in conscious dogs. *Res Vet Sci* 1999. 62:2. 139-145
- 65) **GOGNY M.**
Douleur et traitement de la douleur. *Point Vet*1993 ; 24 (149) : 577-586
- 66) **TRONCY E., LANGEVIN B.**
Carnet clinique : Analgésie des carnivores domestiques. Edition du point vétérinaire 2001, 207 pages
- 67) **DE BEIR AS**
Gestion de la douleur péri-opératoire chez les carnivores domestiques. *Thèse de médecine vétérinaire* Alfort 2001, 86 pages
- 68) **BRODBELT D.C**
Anesthésie and analgesia. In: LANE D.R; COOPER B. *Veterinary nursing*. British small animal 2^d edition 1999, p. 586-607`
- 69) **WATTS S. ; SLOCOMBE R.F. ; HARBISON W.D; STEWARTM V.**
Assesment of analgesia and other effects of morphine and thiambutene in the mouse and cat. *Aust vet J.* 1973. 49: 11. 525-529
- 70) **DE BEIR AS**
Gestion de la douleur péri-opératoire chez les carnivores domestiques. *Thèse de médecine vétérinaire* Alfort 2001, 86 pages
- 71) **GOURLAY G.K.**
Opioid agonists : mechainsim, receptors site of action, central, nervous system action. *Animal pain and its control proceedings*226. Avril 1994
- 72) **HOLOPHERNE D., GOGNY M.**

73) **TAYLOR PM, HOULTON JEF**

Postoperative analgesia in the dog : a comparison of morphine, buprenorphine and pentazocine. *J Small Anim Pract*1984; 25, p437-451

74) **DABADIE M.**

Efficacité analgésique et durée d'action de l'oxycodone par voie orale chez le chien : comparaison d'une forme d'action immédiate et d'une forme à libération prolongée. Thèse de médecine vétérinaire Nantes 2008, 73 pages.

75) **CHANOIT G**

Comparaison des effets de la morphine : la perfusion équivaut à l'injection intramusculaire. *Actualités chirurgicale : la dépêche vétérinaire* n°690, page 14

76) **LASCELLES D, BUTTERWORTH SJ, WATERMAN A,**

Postoperative analgesic and sedative effects of carprofene and pethidine in dogs. *Vet Rec* 1994; 134,p 187-191

77) **KYLES A. ; HARDIE E. ; HANSEN B.**

Comparison of transdermal fentanyl and intramuscular oxymorphone on postoperative behaviour after ovariohysterectomy in dogs. *Res Vet Sci*1998. 65. 245-251

78) **DESCHAMPS JY**

Vade-mecum de gestion de la douleur chez le chien et le chat. Edition MED'COM 2001, 154 pages

79) **VERWAERDE P.**

Gestion de la douleur (II). Synthèse des traitements disponibles. Cahiers cliniques de l'action vétérinaire. *L'action vétérinaire* du 21/09/01 n° 1570.

80) **GALLE G .**

De l'intérêt du butorphanol et de la dexmedetomidine lors De sédation chez le chien. Thèse de médecine vétérinaire Toulouse 2010, 110 pages.

81) **BOUGHRARA H .**

L'effet de trois protocoles anesthésiques sur certains paramètres biochimiques Thèse de médecine vétérinaire Constantine 2014,129 pages .

82) **OCELLI L.**

Etude des effets sédatifs, analgésiques et secondaire de la romifidine,seule et associée à la morphine par voie intra musculaire chez le chien . Thèse de médecine vétérinaire Lyon 2005,227 pages.

83) **LUDWIG S .**

Place de l'acupuncture dans l'analgésie péri-anesthésique vétérinaire. Thèse de médecine vétérinaire d'Alfort 2013, 131 pages .

84) MICHAULT- CASTRILLO J .

Comparaison des effets sédatif et analgésique de la morphine et la méthadone par voie intraveineuse chez le chien : étude expérimentale sur 12 chiens lors de cœlioscopie.
Thèse de médecine vétérinaire de Nantes 2013, 101 pages.

85) NOAY A.

Évaluation du tramadol injectable dans le traitement de la douleur péri-opératoire chez le chien : étude préliminaire. Thèse de médecine vétérinaire Nantes 2010, 148 pages.

86) Verwaerde, P., & Cuvelliez, S. (2005). *Gestion de la douleur, première partie* (Vol. Supplement technique N°96). La Depeche.
Vidal. Le dictionnaire. (2003).

87) HOUSSINOT LEVESQUE L.

Évaluation de la capacité de l'oxymétrie de pouls à détecter l'hypoventilation et influence de la prémédication au réveil de l'anesthésie du chien. École nationale vétérinaire d'Alfort. 2009, 178 pages .

88) GOMES H.

Comparaison des effets sédatifs de la morphine, du mépéridine ou du fentanyl, en association à de l'acépromazine chez le chien. clinique rural santa maria 2011.

89) CORBI L .

Comparaison de l'efficacité de trois morphiniques dans le contrôle de la douleur lors d'ovariectomie chez la chienne : buprénorphine versus morphine versus butorphanol.
Ecole nationale vétérinaire de Nantes, Année 2009, 115 pages .

90) GALLE G .

De l'intérêt du butorphanol et de la dexmedetomidine lors de sédation chez le chien.
Thèse de médecine vétérinaire Toulouse 2010, 110 pages.

91) MASTROCINQUE S , FANTONI DT.

A comparison of pre-operative Tramadol and morphine for the control of early postoperative pain in canine ovariohysterectomy. 2003 ,vet Anesth Analg 30,220-228.

92) Ansah OB , Raekalio M, Vaninio .

Comparison of three doses of dexmedetomidine in cats following intra-muscular administration . 1998. j VET pharmacol ther 21,380-387

93) THURMAN JC, TRANKILLI WJ, BENSON GJ.

Preanesthetics and anesthetic adjuncts in veterinary anesthesia (3rd edn). USA , 1996.

Annexes

Annexe 1 : Grille de sédation de Yong modifiée

Score	0	1	2	3	4
Attitude générale	excitable	Attitude normale	tranquille	Dépression	/
Posture spontanée	debout	Fatigué mais debout/assis	Couché mais peut se lever	Couché, difficile de se lever	Incapable de se lever
Réponse au bruit	sursaute	Entend et bouge	Entend et bouge les oreilles seulement	Perçoit à peine	Pas de réponse
Réponse à une modification de position	Résiste fortement	Résiste moyennement	Résiste légèrement	Aucune résistance	/
Réflexe palpébral	Normal	Moyen	Léger	Absent	/
Relaxation de la mâchoire	Mâchoire contractée	Relaxation légère	Relaxation importante	/	/
Réflexe de flexion au pincement de l'espace interdigital	normal	Lent	Léger	Absent	/

Annexe 2 : Classification du risque anesthésique (ASA)

La classification de l'A.S.A. (American Society of Anesthesiology) permet d'évaluer le risque anesthésique :

ASA 1 : l'animal est en bon état général, a moins de 5-7 ans et est anesthésié pour un problème mineur.

ASA 2 : l'animal présente une affection n'ayant pas ou peu de répercussions sur l'état général. Le risque est multiplié par 1,5 à 2 par rapport à un animal ASA 1.

ASA 3 : l'animal présente une affection ayant une répercussion sur l'état général. Cela concerne aussi les animaux de plus de 5-7 ans ou les femelles gestantes.

Le risque est multiplié par 3 à 5 par rapport à un animal de risque ASA 1.

ASA 4 : l'animal est atteint d'une maladie grave, mettant en danger sa vie ou atteignant gravement plusieurs fonctions vitales. Le risque anesthésique est multiplié par 30 à 50 par rapport à un animal de risque ASA 1.

ASA 5 : l'animal a une espérance de vie inférieure à 24 heures, avec ou sans intervention chirurgicale.

Urgence : le temps de quantifier le risque ASA est insuffisant(95).

Annexe 3 : Echelle descriptive numérique d'évaluation de la sédation

Score	Degrés de sédation
0	Absence de sédation
1	Animal légèrement sédaté, ataxique mais reste ambulateur
2	Animal sédaté, en décubitus sternal, avec persistance du tonus cervical
3	Animal sédaté, en décubitus sternal qui relève la tête de manière occasionnelle
4	Animal sédaté, en décubitus latéral

Résumé

En pratique canine courante, de nombreux actes requièrent une tranquillisation plus ou moins profonde de l'animal. On recherche donc des protocoles qui engendrent à la fois une sédation profonde, une bonne analgésie et un minimum d'effets indésirables.

Cette étude, menée en double aveugle, sur 10 chiens compare les effets sédatifs, analgésiques, cardiovasculaires, respiratoires ainsi que les variations de certains paramètres biologiques (glycémie, hémocrite et protéine totales); suite à l'administration d'une association acépromazine/morphine et une autre association acépromazine/fentanyl lors de sédations chez le chien. L'intensité de la sédation fournie est similaire dans les deux associations mais sa durée est plus longue dans l'association acépromazine /morphine ce qui constitue un critère exploitable en fonction de l'intervention souhaitée.

Au regard de l'efficacité sédatrice et de la plus grande sécurité des l'association, il apparaît souhaitable, de promouvoir en clinique une approche multimodale plus qu'une démarche en monothérapie dans le cadre de la sédation du chien.

MOTS-CLES: sédation, analgésie, morphine, fentanyl, acépromazine, chien, neuroleptanalgésie.

Abstract

In canine practice, many acts require tranquilization for the animal. So we need to find protocols that generate deep sedation, good analgesia and minimal side effects.

This study, conducted in double-blind, on 10 dogs, compared sedative, analgesic, cardiovascular, respiratory and changes in certain biochemical parameters (blood glucose, hematocrit and total protein) of morphine and fentanyl both associated with the acepromazine in sedation of dogs. It suggests that acepromazine /fentanyl association provided sedation similar to acepromazine / morphine association, but not as longer duration of action intensity as acepromazine / morphine association.

Under the sedative efficacy and greater safety of the association, it appears desirable to promote clinical multimodal approach more than monotherapy approach under sedation of the dog or cat.

KEYWORDS: sedation, analgesia, morphine, fentanyl, acepromazine, dog, neuroleptanalgesia.

ملخص

الكثير من التدخلات في الطب الحيواني للكلاب تحتاج الى تهدئة الحيوان، لهذا نحتاج الى ايجاد بروتوكولات توفر تخدير عميق، تسكين لئلا، ذلك باقل اضرار جانبية

هذه الدراسة اجريت على 10 كلاب لمقارنة ناتج فعالية التهدئة، التسكين والعوارض الجانبية القلب والأوعية الدموية والجهاز التنفسي والتغيرات في العوامل البيولوجية معينة (الجلوكوز في الدم، والهيماتوكريت والبروتين الكلي) بعد إعطاء مزيج أسبيرومازين / المورفين وآخر مجموعة أسبيرومازين / الفنتانيل أثناء التخدير في الكلاب. شدة التخدير المقدمة مماثلة في كل من المجموعتين ولكن مدة أطول في جمعية أسبيرومازين / المورفين وهو معيار عملي اعتمادا على التدخل المطلوب

تحت فعالية المسكنات وأكبر قدر من السلامة للجمعية، يبدو من المرغوب فيه لتعزيز النهج المتعدد الوسائط السريرية أكثر من نهج وحيد تحت التخدير

كلمات البحث: التخدير، التسكين، المورفين، الفنتانيل، أسبيرومازين، الكلب