

2 M11.3443.10

Université de Montréal

ANALGÉSIE PAR ADMINISTRATION ÉPIDURALE PRÉOPÉRATOIRE  
DE MORPHINE OU DE LA COMBINAISON MORPHINE/BUPIVACAÏNE  
CHEZ LE CHIEN

par

JEAN-JACQUES KONA-BOUN

Département de sciences cliniques  
Faculté de médecine vétérinaire

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures  
en vue de l'obtention du grade de  
Maître ès sciences (M.Sc.)  
en sciences vétérinaires  
option sciences cliniques

Février, 2006

©Jean-Jacques Kona Boun, 2006



SF

607

US4

2006

v°034

**Direction des bibliothèques**

**AVIS**

L'auteur a autorisé l'Université de Montréal à reproduire et diffuser, en totalité ou en partie, par quelque moyen que ce soit et sur quelque support que ce soit, et exclusivement à des fins non lucratives d'enseignement et de recherche, des copies de ce mémoire ou de cette thèse.

L'auteur et les coauteurs le cas échéant conservent la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent ce document. Ni la thèse ou le mémoire, ni des extraits substantiels de ce document, ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans l'autorisation de l'auteur.

Afin de se conformer à la Loi canadienne sur la protection des renseignements personnels, quelques formulaires secondaires, coordonnées ou signatures intégrées au texte ont pu être enlevés de ce document. Bien que cela ait pu affecter la pagination, il n'y a aucun contenu manquant.

**NOTICE**

The author of this thesis or dissertation has granted a nonexclusive license allowing Université de Montréal to reproduce and publish the document, in part or in whole, and in any format, solely for noncommercial educational and research purposes.

The author and co-authors if applicable retain copyright ownership and moral rights in this document. Neither the whole thesis or dissertation, nor substantial extracts from it, may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms, contact information or signatures may have been removed from the document. While this may affect the document page count, it does not represent any loss of content from the document.

**Université de Montréal  
Faculté des études supérieures**

Ce mémoire intitulé

**ANALGÉSIE PAR ADMINISTRATION ÉPIDURALE PRÉOPÉRATOIRE DE  
MORPHINE OU DE LA COMBINAISON MORPHINE/BUPIVACAÏNE CHEZ LE  
CHIEN**

**Présenté par**

Jean-Jacques Kona-Boun

A été évalué par un jury composé des personnes suivantes

.....  
Dr André Bisailon, président-rapporteur

.....  
Dr Sophie Cuvelliez, directrice de recherche

.....  
Dr Eric Troncy, codirecteur

.....  
Dr Louis M.-Huneault, membre du jury

## RÉSUMÉ

L'analgésie par voie épidurale est une modalité de traitement de la douleur relativement simple, efficace et associée à une incidence relativement faible de complications. Plusieurs molécules peuvent être administrées par voie épidurale et parmi celles-ci figurent la morphine, un opioïde, et la bupivacaïne, un anesthésique local. Bien que l'effet analgésique des opioïdes injectés par voie épidurale soit reconnu, il semblerait que leur effet sur la suppression de la douleur ne soit pas complet, comparativement aux anesthésiques locaux. Il a aussi été démontré que la combinaison d'un opioïde et d'un anesthésique local par voie épidurale avait un effet analgésique synergique. Par contre il est reconnu que les anesthésiques locaux par voie épidurale peuvent entraîner de l'hypotension. La présente étude, réalisée sur des chiens en bonne santé subissant des chirurgies orthopédiques électives d'un membre pelvien, a démontré que l'administration épidurale pré-opératoire de la combinaison morphine-bupivacaïne était associée à une meilleure analgésie que celle associée à la morphine seule. Ce résultat était suggéré par le besoin moindre d'agent anesthésique (isoflurane) et d'agents analgésiques injectables (oxymorphone ou hydromorphone), durant et/ou après la chirurgie. La baisse de pression artérielle associée à la bupivacaïne, bien que significative, était jugée cliniquement acceptable chez des patients en bonne santé. La combinaison morphine-bupivacaïne par voie épidurale a donc été jugée comme étant supérieure à la morphine seule pour l'effet analgésique, tout en étant sûre du point de vue hémodynamique.

**MOTS-CLÉS**

Epidurale, morphine, bupivacaïne, chien, orthopédie, isoflurane, oxymorphone, hydromorphone, hypotension.

## ABSTRACT

Epidural analgesia is a relatively simple modality of pain management. It is efficient and associated with a low incidence of complications. Several molecules can be administered by the epidural route. Among them are morphine, an opioid, and bupivacaine, a local anesthetic. Although the analgesic effect of epidural opioids is recognized, their effect on pain suppression seems to be incomplete, comparatively to local anesthetics. It has also been demonstrated that the epidural injection of the combination of an opioid and a local anesthetic had a synergistic analgesic effect. However epidural local anesthetics may cause hypotension. This study, realized on healthy dogs undergoing elective orthopedic surgeries, has shown that the preoperative epidural administration of the combination of morphine and bupivacaine is associated with better analgesia than that associated with morphine alone. This result was suggested by the lower requirement in anesthetic agent (isoflurane) and analgesic injectable agents (oxymorphone or hydromorphone), during and/or after the surgery. The decrease in blood pressure associated with bupivacaine, although significant, was considered to be clinically acceptable in healthy patients. The combination of morphine and bupivacaine was thus considered to be superior to morphine alone for its analgesic effect, while being safe from a hemodynamic viewpoint.

**KEYWORDS**

Epidural, morphine, bupivacaine, dog, orthopedics, isoflurane, oxymorphone, hydromorphone, hypotension.



## TABLE DES MATIÈRES

<b>Résumé.....</b>	<b>iii</b>
<b>Abstract.....</b>	<b>v</b>
<b>Table des matières.....</b>	<b>vii</b>
<b>Liste des tableaux.....</b>	<b>x</b>
<b>Liste des figures.....</b>	<b>xi</b>
<b>Liste des abréviations.....</b>	<b>xii</b>
<b>Remerciements.....</b>	<b>xiv</b>
<b>Introduction.....</b>	<b>1</b>
<b>Premier chapitre : recension de la littérature.....</b>	<b>5</b>
1.0 Historique de l'analgésie épidurale.....	6
1.1 Anatomie du canal spinal.....	8
1.2 Pharmacologie des anesthésiques locaux.....	13
1.2.1 Propriétés physico-chimiques des anesthésiques locaux.....	13
1.2.2 Mécanisme d'action.....	15
1.2.3 Effets physiologiques et indésirables par voie épidurale.....	20
1.3 Pharmacologie des opioïdes.....	24
1.3.1 Propriétés physico-chimiques des opioïdes.....	24
1.3.2 Mécanisme d'action.....	28
1.3.3 Effets physiologiques et indésirables par voie épidurale.....	34
1.4 Mécanismes de la douleur et implications thérapeutiques.....	38
1.4.1 Définitions reliées à la douleur.....	38
1.4.2 Notions d'hypersensibilité et de plasticité neuronales.....	40
1.4.3 Implications cliniques : analgésies préventive et multimodale.....	44
1.5 Effets neuro-endocriniens de la douleur.....	48
1.5.1 La réponse de stress.....	48
1.5.2 Valeur de la cortisolémie comme indicateur de stress.....	49
1.6 Données cliniques et expérimentales sur l'usage d'opioïdes et d'anesthésiques locaux par voie épidurale.....	50
1.7 Objectifs et hypothèses.....	54
1.7.1 Objectifs.....	54
1.7.2 Hypothèses.....	54
<b>Deuxième chapitre : méthodologie.....</b>	<b>55</b>
2.0 Sélection des animaux.....	56
2.1 Protocole d'anesthésie générale.....	58
2.2 Protocole d'anesthésie épidurale.....	60
2.2.1 Groupes expérimentaux.....	60

2.2.2	Technique d'injection épidurale.....	61
2.3	Evaluation pré-opératoire.....	63
2.3.1	Evaluation comportementale.....	63
2.3.2	Cortisolémie.....	63
2.4	Evaluation per-opératoire.....	65
2.4.1	Besoin en isoflurane.....	65
2.4.2	Besoin en analgésie de secours.....	66
2.4.3	Paramètres hémodynamiques.....	66
2.5	Evaluation post-opératoire.....	67
2.5.1	Note de douleur.....	67
2.5.2	Besoin en analgésie de secours.....	68
2.5.3	Cortisolémie.....	69
2.6	Analyse statistique.....	70
2.6.1	Paramètres évalués et tests statistiques.....	70
<b>Troisième chapitre : article de recherche.....</b>		<b>72</b>
<b>Quatrième chapitre : résultats.....</b>		<b>108</b>
4.0	Données démographiques et temporelles.....	109
4.0.1	Données démographiques.....	109
4.0.2	Données temporelles.....	111
4.1	Résultats pré-opératoires.....	114
4.1.1	Note comportementale.....	114
4.1.2	Cortisolémie.....	115
4.2	Résultats per-opératoires.....	116
4.2.1	Besoin en isoflurane.....	116
4.2.2	Besoin en analgésie de secours.....	118
4.2.3	Données hémodynamiques.....	120
4.3	Résultats post-opératoires.....	122
4.3.1	Note totale de douleur.....	122
4.3.2	Note de manipulation.....	124
4.3.3	Besoin en analgésie de secours.....	126
4.3.4	Cortisolémie.....	127
<b>Cinquième chapitre : discussion.....</b>		<b>130</b>
5.0	Validation des hypothèses.....	131
5.0.1	Supériorité analgésique de la combinaison morphine-bupivacaïne sur la morphine et la saline seules.....	131
5.0.2	Echec apparent de la morphine.....	134
5.0.3	Effets hémodynamiques associés à la combinaison morphine-bupivacaïne.....	137
5.1	Critique du protocole expérimental.....	142
5.1.1	Sélection des cas cliniques.....	142
5.1.2	Protocole d'analgésie systémique.....	143
5.1.3	Technique d'injection épidurale.....	143
5.1.4	Besoin en isoflurane.....	144
5.1.5	Caractère aveugle de l'évaluation post-opératoire.....	147

5.1.6	Cortisolémie.....	148
5.1.7	Evaluation post-opératoire de la douleur.....	151
5.1.7.1	Types d'échelles d'évaluation de la douleur.....	151
5.1.7.2	Choix de l'échelle d'évaluation : avantages et limitations....	154
5.1.7.3	Techniques algométriques.....	157
5.1.7.4	Notes critiques pour l'administration d'analgésie de secours post-opératoire.....	158
5.2	Perspectives de recherche.....	161
5.2.1	Evaluation de l'effet de la dilution de la bupivacaïne épidurale sur ses effets hémodynamiques.....	161
5.2.2	Evaluation du traitement par la phényléphrine et l'éphédrine pour contrer l'hypotension due à la bupivacaïne épidurale.....	161
5.2.3	Comparaison des effets analgésiques des combinaisons morphine- fentanyl-bupivacaïne et morphine-bupivacaïne.....	163
	<b>Conclusion.....</b>	<b>164</b>
	<b>Bibliographie.....</b>	<b>167</b>

**LISTE DES TABLEAUX**

Tableau I: pharmacologie comparée des anesthésiques locaux courants.....	15
Tableau II: relations chimiques entre différents opioïdes synthétiques et naturels.....	25
Tableau III : types de neurones contenus dans la corne dorsale, en fonction des lames de Rexed.....	29
Tableau IV : réponse neuro-humorale au stress.....	48
Tableau V: notes d'attitude générale et de coopération pré-opératoires.....	63
Tableau VI: grille d'évaluation de la douleur post-opératoire.....	68
Tableau VII: paramètres comparés entre les groupes de traitements, types de variables associées et tests statistiques utilisés.....	71
Tableau VIII: données démographiques.....	108
Tableau IX: données temporelles.....	110
Tableau X : note comportementale pré-opératoire.....	113
Tableau XI : données analgésiques.....	117
Tableau XII : principales caractéristiques des échelles d'évaluation de la douleur les plus couramment rencontrées.....	150
Tableau XIII : principaux avantages et inconvénients des systèmes d'évaluation de la douleur les plus fréquemment rencontrés.....	152

## LISTE DES FIGURES

Figure 1 : anatomie du canal spinal : coupe transversale.....	11
Figure 2 : anatomie du canal spinal : coupe longitudinale.....	12
Figure 3 : structures moléculaires schématisées des anesthésiques locaux.....	14
Figure 4 : morphologie du potentiel d'action.....	16
Figure 5 : propagation d'un potentiel d'action le long d'un axone.....	18
Figure 6 : Effet de la concentration (exprimée en %) des solutions d'anesthésiques locaux sur l'intensité du blocage moteur squelettique.....	21
Figure 7 : structure moléculaire de la morphine.....	24
Figure 8 : anatomie de la corne dorsale de la substance grise : localisation des neurones nociceptifs.....	29
Figure 9 : douleur physiologique, protectrice, transitoire.....	40
Figure 10 : douleur pathologique : sensibilisation périphérique.....	42
Figure 11 : douleur pathologique : sensibilisation centrale et neuroplasticité.....	43
Figure 12 : synthèse schématique des voies nerveuses impliquées dans la nociception et la douleur.....	46
Figure 13 : sites d'action des principales classes d'agents analgésiques.....	47
Figure 14 : effet du traitement épidural sur la concentration minimale (%) d'isoflurane.....	115
Figure 15 : effet du traitement épidural sur la concentration maximale (%) d'isoflurane.....	116
Figure 16 : effet hémodynamique du traitement épidural.....	119
Figure 17 : note totale de douleur durant les 12 premières heures post-opératoires.....	121
Figure 18 : note totale de douleur en fonction du temps durant les 12 premières heures post-opératoires.....	122
Figure 19 : note de manipulation durant les 12 premières heures post-opératoires.....	123
Figure 20 : note de manipulation en fonction du temps durant les 12 premières heures post-opératoires.....	124
Figure 21 : effet du traitement épidural en fonction du temps sur la cortisolémie durant les 12 premières heures post-opératoires.....	126

## LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS

ACTH : adrenocorticotropin hormone = corticotropine  
 ADH : antidiuretic hormone = vasopressine/hormone antidiurétique  
 AINS : anti-inflammatoire non-stéroïdien  
 AMP : adénosine monophosphate  
 AMPA :  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (receptor)  
 ANOVA: analyse de la variance  
 BDNF : brain-derived neurotrophic factor  
 CAM : concentration alvéolaire minimale  
 CEUA : Comité d’Ethique de l’Utilisation des Animaux  
 CHUV : Centre Hospitalier Universitaire Vétérinaire  
 CO<sub>2</sub> : dioxyde de carbone  
 COX2 : cyclo-oxygénase 2  
 CRF : corticotropin-releasing factor = facteur de relâche de la corticotropine  
 DIVAS : dynamic and interactive visual analog scale  
 EDTA : ethylenediamine tetra-acetate  
 EP : prostanoid receptor  
 ETCF : exérèse de la tête et du col fémoraux  
 FC, FR : fréquence cardiaque, fréquence respiratoire  
 GABA: gamma aminobutyric acid (receptor)  
 GH: growth hormone = somatotropine/hormone de croissance  
 5HT: 5-hydroxytryptamine = sérotonine  
 IASP: International Association for the Study of Pain  
 IP<sub>3</sub> : inositol triphosphate  
 IR : infra-rouge  
 IV, IM : intra-veineuse, intra-musculaire  
 KAI : kainate (receptor)  
 LCR : liquide céphalorachidien  
 LRS : solution de Ringer avec lactates  
 mDEG/BNaC : degenerin/epithelial(mechanical) sodium channel  
 mGluR : metabotropic glutamate receptor  
 mm HG : millimètres de mercure  
 NK<sub>1</sub>: neurokinine receptor  
 NMDA : N-methyl- D-aspartate  
 NRS: numerical rating scale  
 NSC : nonspecific cation channels  
 PAD, PAM, PAS: pressions artérielles diastolique, moyenne, systolique  
 P2X3 : purine (chemical) receptor  
 PGE<sub>2</sub> : prostaglandine E<sub>2</sub>  
 PKA, PKC : protéine kinase A, protéine kinase C  
 PSS : preemptive scoring system  
 RLCC : rupture du ligament croisé crânial  
 SDS : simple descriptive scale  
 SNC : système nerveux central  
 Sub P: substance P  
 t<sub>0</sub> : moment du drapé  
 T<sub>0</sub> : début de la période post-anesthésique

TNF $\alpha$ : tumor necrosis factor  $\alpha$   
TPLO : tibial plateau leveling osteotomy  
TPO : triple pelvic osteotomy  
TrkB: tyrosin kinase B receptor  
TSH: thyroid stimulating hormone = thyrotropine  
TTX<sub>r</sub>: tetrodotoxin-resistant sodium channel  
VAS: visual analog scale  
VGCC: voltage-gated calcium channel  
VR<sub>1</sub>: vallinoid receptor

## REMERCIEMENTS

L'auteur tient à remercier les personnes et organisme suivants pour leur aide dans l'élaboration et la réalisation de cette étude clinique.

Les cliniciens et professeurs du service de chirurgie des animaux de compagnie, pour leur excellente coopération, notamment dans la présentation du projet aux propriétaires des chiens afin d'obtenir leur consentement éclairé: Drs Jacques Dupuis, Bertrand Lussier, Benoît Charrette et Louis M.-Huneault.

Les cliniciens et professeurs du service d'anesthésiologie ainsi que les membres du jury, pour leur lecture critique de ce manuscrit : Drs Philippe Pibarot, Sophie Cuvelliez et Eric Troncy, ainsi que Drs Louis M.-Huneault et André Bisailon.

Les techniciennes en santé animale du service d'anesthésiologie, qui ont procédé à l'allocation aléatoire des sujets dans chaque groupe expérimental et qui ont préparé les substances à tester : Mmes Josée Langlois et Chantal Boudrias.

Mme Micheline Saint-Germain, pour ses conseils précieux, sa patience sans limite et sa dévotion quasi maternelle.

M. Guy Beauchamp, pour l'analyse statistique.

L'Académie de Médecine Vétérinaire du Québec, pour la contribution financière généreuse, ayant permis la réalisation d'une partie de ce projet.



## INTRODUCTION

La peur de la douleur a pendant longtemps représenté une barrière psychologique dissuadant les malades de subir certaines procédures chirurgicales. Avec le temps, les méthodes destinées à soulager la douleur se sont perfectionnées. Après le développement de molécules procurant l'analgésie par administration systémique, potentiellement efficaces mais également peu sélectives, des techniques d'analgésie plus spécifiques ont vu le jour, comme les anesthésies locorégionales. Les grands avantages de ces techniques sont la diminution, voire l'abolition, de la nécessité de l'anesthésie générale, avec tous les effets systémiques néfastes qui peuvent lui être associés, ainsi que leur grande efficacité. Parmi ces techniques, l'une d'entre elles connaît beaucoup de succès en raison de sa relative simplicité et de son efficacité, il s'agit de l'anesthésie épidurale. L'évolution positive des mentalités et des connaissances médicales a permis d'élever les animaux de leur statut d'objets dépourvus de sentiments et de sensations jusqu'à celui d'êtres vivants dotés d'émotions et capables de ressentir la douleur. Cette prise de conscience de l'existence de la souffrance animale, ainsi que la reconnaissance du droit fondamental des animaux au bien-être, prend de plus en plus d'ampleur et motive la recherche sur des méthodes permettant de soulager cette souffrance, et idéalement de la prévenir. Par conséquent, l'usage d'agents antalgiques chez les animaux est devenu un élément incontournable dans la planification d'une chirurgie ou de toute procédure causant de la douleur, et réaliser ce type de procédure sans couverture analgésique serait aujourd'hui considéré comme une pratique cruelle et barbare. L'anesthésie épidurale est considérée comme étant une technique

relativement sûre et très efficace. Elle est de plus en plus utilisée chez les animaux, chez le chien en particulier. Chez cette espèce, elle permet de procurer de l'analgésie du bout de la queue jusqu'à des régions aussi crânielles que les membres thoraciques. Ce projet de recherche porte sur l'analgésie par injection épidurale chez le chien. Il s'inscrit dans la lignée des nombreuses études réalisées depuis plusieurs années dans le but de développer des protocoles et techniques analgésiques les plus efficaces possibles. Ces études ont permis la réalisation chez les animaux de procédures chirurgicales associées à des niveaux élevés de douleur, tout en leur assurant un niveau de confort pré-, per- et post-opératoire optimal auquel ils ont droit, et c'est là un des buts de tout médecin vétérinaire. Les agents analgésiques les plus fréquemment administrés par la voie épidurale sont les opioïdes, dont la morphine, et les anesthésiques locaux, dont la bupivacaïne. Bien que la morphine soit souvent utilisée seule pour procurer de l'analgésie lors de procédures chirurgicales des membres pelviens, elle est aussi couramment associée à la bupivacaïne, afin d'améliorer l'effet analgésique. Malgré son effet adjuvant sur la morphine, la bupivacaïne est responsable d'effets indésirables pouvant être associés à de la morbidité péri-anesthésique importante. L'une des complications majeures et bien connue de l'administration épidurale d'agents anesthésiques locaux, dont la bupivacaïne, est l'hypotension. Cette hypotension peut être observée même chez des patients en bonne santé. Cet effet secondaire est fréquemment constaté et oblige souvent à intervenir afin de soutenir la fonction hémodynamique. L'hypotension est causée par la vasodilatation résultant du blocage orthosympathique induit par

l'anesthésique local. Cette perturbation hémodynamique peut mettre en danger la vie de l'animal anesthésié et amène certaines personnes à reconsidérer l'ajout de la bupivacaïne à la morphine. La présente étude s'est penchée sur la question du réel avantage d'ajouter la bupivacaïne à la morphine lors d'anesthésie épidurale, compte tenu du risque potentiel d'hypotension. Elle a également évalué l'impact de la perturbation hémodynamique induite par la bupivacaïne, afin de déterminer si cet inconvénient, si vrai soit-il, justifie vraiment de retirer la bupivacaïne du protocole épidural.

**PREMIER CHAPITRE**

**RECENSION DE LA LITTÉRATURE**

## 1.0. HISTORIQUE DE L'ANALGÉSIE ÉPIDURALE

Les premières tentatives d'analgésie épidurale au niveau du sacrum chez l'humain remontent à 1901 avec Sicard, Cathelin et Tuffier (Bromage 1967), bien que Bier, en 1899, l'ait pratiquée sur lui-même (Jones 2001). L'administration d'un agent analgésique par voie épidurale chez le chien est encore plus ancienne puisque Corning l'a décrite dès 1885 (Jones 2001). Ces techniques d'analgésie utilisaient à l'origine la cocaïne, un alcaloïde anesthésique local dérivé des feuilles de *Erythroxylon coca*, un arbre du Chili. La cocaïne fut le premier anesthésique local isolé en 1860 par Niemann puis synthétisé en 1902 par Willstatter (Mama et al. 2001). Depuis ce temps, de nombreuses molécules aux propriétés similaires ont été introduites dans la pratique de l'analgésie épidurale, la bupivacaïne ayant fait son apparition vers 1963.

L'usage clinique des opioïdes par voie épidurale chez l'humain ne s'est répandu que tardivement, comparativement aux anesthésiques locaux, c'est-à-dire à partir de 1979, peu après la démonstration de l'existence de récepteurs opioïdes dans la moelle épinière ainsi que la démonstration de l'analgésie lors d'administration épidurale chez les animaux en 1976 (Morgan 1989). La morphine fut le premier opioïde à être utilisé cliniquement par cette voie chez l'humain en 1979, néanmoins son administration expérimentale dans l'espace épidural chez le chien a été réalisée bien antérieurement. La morphine fut le premier alcaloïde à être isolé d'une plante, *Papaver somniferum*, originaire d'Asie Mineure, en 1805 par Sertüner (Branson et al. 2001). Son usage par voie épidurale s'est révélé

avantageux par rapport aux anesthésiques locaux car elle ne causait pas de troubles moteurs ni de blocage du système nerveux orthosympathique. Cette dernière caractéristique est particulièrement intéressante chez les patients en mauvaise condition générale, en particulier lors d'hypotension. L'une des fonctions primordiales du système nerveux orthosympathique est de maintenir un certain niveau d'activité cardiotonique et vasomotrice, afin d'assurer un débit cardiaque et une pression artérielle minimaux. Un blocage orthosympathique excessif risquerait d'entraîner de l'hypotension, laquelle pourrait être exacerbée par l'effet hypotenseur des différents agents anesthésiques généraux. Ceci aurait pour conséquence d'augmenter la morbidité post-anesthésique, par exemple en provoquant une insuffisance rénale aiguë.

## 1.1 ANATOMIE DU CANAL SPINAL (Figures 1 et 2)

Les structures tissulaires rencontrées à partir de la peau lors de la ponction lombo-sacrée (L7-S1) sont les suivantes (Fletcher TF 1979, Molenaar GJ 1987) :

Peau, tissu sous-cutané, tissu adipeux (quantité variable pouvant rendre la technique plus difficile si excessive).

Ligament supra-épineux : ligament fibreux dense joignant l'aspect dorsal des apophyses épineuses vertébrales, présent chez le chien de la première vertèbre thoracique jusqu'à la troisième vertèbre coccygienne. Il prévient la séparation anormale des apophyses épineuses lors de la flexion de la colonne vertébrale.

Ligament inter-épineux : structure fibreuse, moins dense que la précédente à laquelle elle est sous-jacente, joignant les apophyses épineuses vertébrales. Les bandes de tissu fibreux s'entremêlent avec le muscle inter-épineux. Tout comme le ligament supra-épineux, mais dans une moindre mesure, il prévient aussi la séparation anormale des apophyses épineuses lors de la flexion de la colonne vertébrale.

Ligament jaune (ligamentum flavum) : structure fibreuse très dense joignant l'aspect ventral des apophyses épineuses vertébrales et de la lamina des vertèbres. Il constitue la limite périphérique dorsale de l'espace épidural.



Espace épidual (péridural, extradural) : espace présent dans le canal vertébral, délimité périphériquement par le périoste vertébral (sur toute la circonférence), le ligament jaune (seulement dorsalement) et le ligament longitudinal dorsal (seulement ventralement), et centralement par la dure-mère. Il est de taille variable selon l'individu (espèce, taille) et le niveau de la colonne vertébrale (cervical, thoracique, lombaire ou sacré). Il contient surtout du tissu adipeux (en quantité variable), une légère quantité de liquide, ainsi que des vaisseaux lymphatiques et les vaisseaux sanguins du plexus veineux (quantité et taille variables, augmente par exemple lors de la gestation, avec le vieillissement, lors d'obésité). Ce plexus est surtout situé parasagittalement. Le gras et les vaisseaux présents dans l'espace épidual amortissent les chocs et mouvements imposés à la moelle épinière. Cet espace n'est présent que dans le canal vertébral, qu'il tapisse sur toute sa circonférence. Il n'existe pas au niveau du crâne, où la dure-mère est fusionnée avec le périoste interne des os crâniens.

Dure-mère (dura mater) : l'une des trois méninges (structures fibreuses entourant et protégeant la moelle épinière et l'encéphale). Elle est la plus épaisse, d'où son appellation de pachyméninge. Au niveau spinal, la dure-mère a la forme d'un long tube entourant la moelle épinière. Elle a des extensions tubulaires latérales recouvrant les racines nerveuses spinales et les accompagnant jusqu'aux foramina intervertébraux. Les nerfs spinaux cheminant dans l'espace épidual et formant la queue de cheval sont donc encore protégés par la dure-mère jusqu'à leur sortie du canal vertébral par les foramina intervertébraux. Caudalement, la dure-mère rejoint l'extrémité distale très mince de la moelle épinière pour former le filin terminal. Le

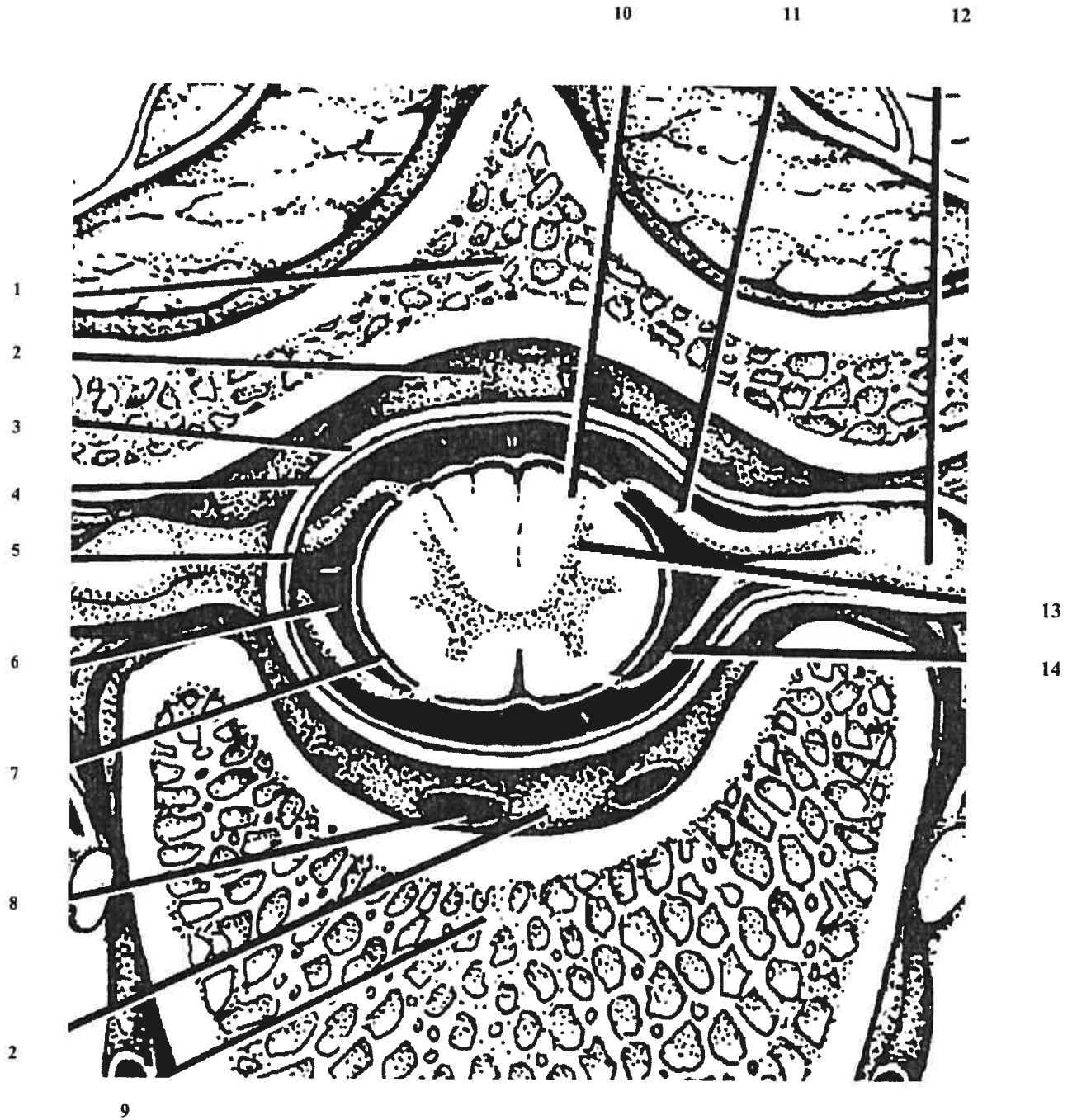
filin terminal va s'attacher au périoste du canal spinal au niveau de la septième ou huitième vertèbre coccygienne.

Espace sous-dural : espace plus ou moins virtuel, contenant une faible quantité de fluide lymphatique, situé entre la dure-mère et l'arachnoïde.

Arachnoïde et espace sous-arachnoïdien : l'arachnoïde est une méninge très mince (leptoméninge) en contact avec la dure-mère, à laquelle elle est sous-jacente. Elle délimite la périphérie de l'espace sous-arachnoïdien, rempli du liquide céphalorachidien (LCR). La limite centrale de l'espace sous-arachnoïdien est la pie-mère. Comme la dure-mère, l'arachnoïde forme un tube enveloppant la moelle épinière, avec des extensions tubulaires entourant les racines dorsale et ventrale des nerfs spinaux. Lors de ponction au niveau de l'espace lombo-sacré, comme c'est le cas avec la technique standard d'anesthésie épidurale, il est peu probable de pénétrer l'espace sous-arachnoïdien chez le chien, à moins de donner un angle de pénétration de l'aiguille très marqué. En effet, cet espace se termine crânialement ou juste au niveau de la jonction lombo-sacrée chez cette espèce.

Pie-mère (pia mater) et moelle épinière : la pie-mère est une méninge très mince (leptoméninge) étroitement adhérente à la moelle épinière. La ponction spinale au niveau lombo-sacré est peu probable chez les chiens. En effet, l'extrémité caudale de la moelle épinière, ou conus medullaris, se situe approximativement entre la sixième et la septième vertèbre lombaire chez le chien (Molenaar 1987), donc crânialement au site de ponction lombo-sacré utilisé dans la technique standard d'anesthésie épidurale chez le chien.

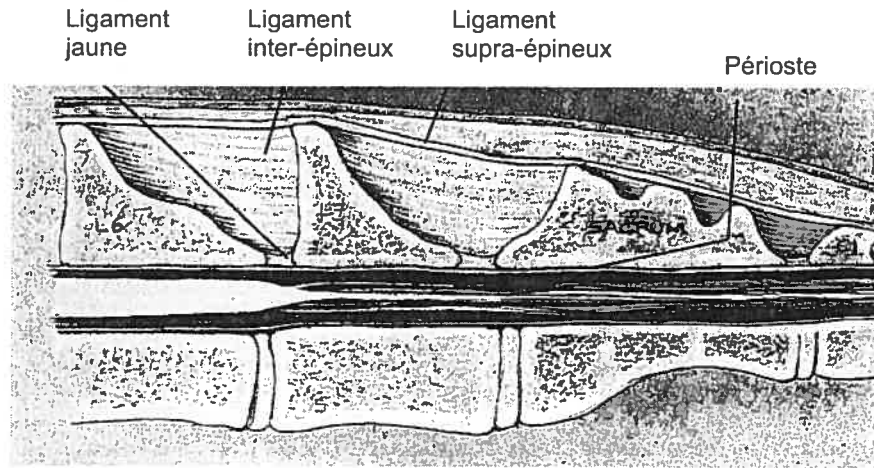
Figure 1. Anatomie du canal spinal : coupe transversale



Adapté d'après Molenaar 1987

Légende de la figure 1 : 1-apophyse épineuse; 2-gras épidual; 3-dure-mère; 4-espace sous-dural; 5-arachnoïde; 6-espace sous-arachnoïdien; 7-pie-mère; 8-vaisseau du plexus veineux épidual; 9-corps vertébral; 10-substance blanche spinale; 11-racine dorsale; 12-ganglion spinal; 13-substance grise spinale, au niveau de la corne dorsale; 14-racine ventrale.

Figure 2. Anatomie du canal spinal : coupe longitudinale



D'après Wetmore et al. 2000

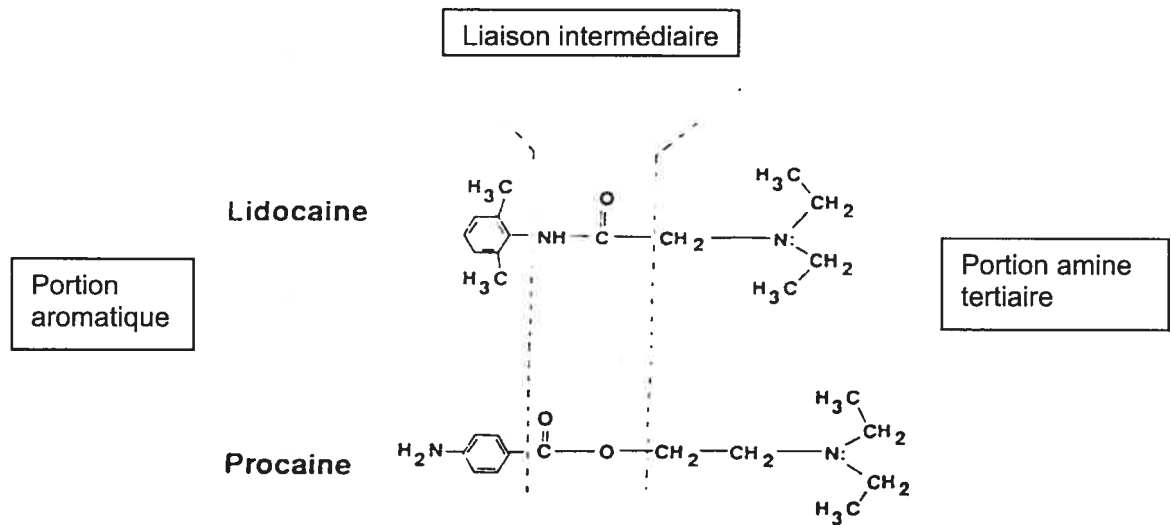
## 1.2. PHARMACOLOGIE DES ANESTHÉSIFIQUES LOCAUX

### 1.2.1. Propriétés physico-chimiques des anesthésiques locaux

La molécule typique d'un anesthésique local est constituée d'un groupe aromatique non saturé lié par une chaîne intermédiaire à une amine tertiaire agissant comme une base (accepteur de proton) (Mama et al. 2001). Les anesthésiques locaux d'importance clinique sont divisés en deux groupes chimiques distincts selon la nature de leur chaîne intermédiaire. Celle-ci est une liaison ester pour les amino-esters et une liaison amide pour les amino-amides. La bupivacaïne appartient au groupe des amino-amides. La figure 3 montre la structure moléculaire schématique des deux groupes d'anesthésiques locaux : la lidocaïne est le prototype des amino-amides alors que la procaïne est celui des amino-esters.

Les anesthésiques locaux sont des molécules amphiphiles, comportant une partie lipophile (l'anneau aromatique et les substitutions alkyles dans les régions aromatique et amine) et une partie hydrophile (la portion amine). La liposolubilité est aussi dépendante du degré d'ionisation de la molécule. Celui-ci repose sur son  $pK_a$ , qui est le pH auquel la forme ionisée (dissociée), hydrophile, se trouve en quantité équivalente à la forme non ionisée (non dissociée), liposoluble. Les anesthésiques locaux étant des bases faibles, leur  $pK_a$  tend à se situer au-dessus de la neutralité. Les valeurs de  $pK_a$  se situent entre 7.5 et 9, celle de la bupivacaïne étant de 8.1. Pour une base faible, la forme non dissociée, c'est-à-dire liposoluble, est présente en quantités d'autant plus importantes que le pH est supérieur au  $pK_a$ .

**Figure 3. Structures moléculaires schématisées des anesthésiques locaux**



D'après Mama et al. 2001

Cette notion de liposolubilité est importante car elle est positivement corrélée à la puissance des anesthésiques locaux ainsi qu'à leur durée d'action. En effet, pour agir, la molécule doit dans un premier temps pénétrer la cellule neuronale, donc doit traverser la membrane cellulaire composée d'une bicouche lipidique. Cette pénétration est d'autant plus facile que la molécule est liposoluble. La bupivacaïne est l'une des amino-amides les plus liposolubles parmi celles couramment utilisées en clinique, après l'étidocaïne. Ceci signifie une puissance relative élevée (parmi les plus puissantes des amino-amides avec l'étidocaïne et la ropivacaïne) et une durée d'action relativement longue. La portion aminée de la molécule d'anesthésique local, porteuse d'une charge positive, est responsable du degré de liaison aux protéines, lequel influence aussi la durée d'action (voir la pharmacocinétique). La bupivacaïne est très liée aux protéines (95%, le plus haut

degré de liaison parmi les anesthésiques locaux couramment rencontrés), ce qui contribue encore à son effet relativement long. Ces caractéristiques sont résumées au tableau I.

**Tableau I. Pharmacologie comparée des anesthésiques locaux courants**

Classification	Puissance relative	Délai d'action	Durée d'action (min) après infiltration	pK <sub>a</sub>	% non ionisé à pH 7.4	% liaison protéines	Liposolubilité
<u>Esters</u>							
Procaïne	1	lent	45-60	8.9	3	6	0.6
Chlorprocaïne	3	rapide	30-45	8.7	5	-	-
Tétracaïne	8	lent	60-180	8.5	7	76	80
<u>Amides</u>							
Lidocaïne	2	rapide	60-120	7.9	25	70	2.9
Mépipacaïne	1.5	interméd.	90-180	7.6	39	77	1
Bupivacaïne	8	interméd.	180-480	8.1	15	95	28
Étidocaïne	8	lent	240-280	7.7	33	94	141
Prilocaine	1.8	lent	60-120	7.9	24	55	0.9
Ropivacaïne	~ 8	interméd.	~ bupi	8.1	~ bupi	94	entre mépi et bupi

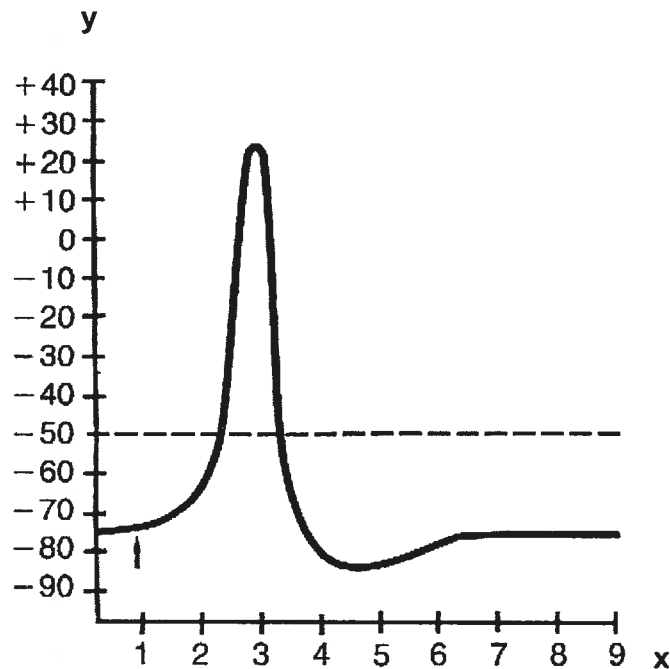
D'après Mama et al. 2001

### 1.2.2. Mécanisme d'action

De manière générale, les anesthésiques locaux agissent en perturbant la genèse et la propagation des potentiels d'action par un blocage des canaux sodiques voltage-dépendants situés dans les membranes neuronales (Mama et al.

2001). Le potentiel d'action est l'élément fondamental de tout influx nerveux (figure 4).

**Figure 4. Morphologie du potentiel d'action**



D'après Cunningham 1992

Légende de la figure 4 : x = temps (ms); y = potentiel de membrane (mV); † = événement stimulant l'entrée initiale de Na<sup>+</sup>; ----- = potentiel de seuil.

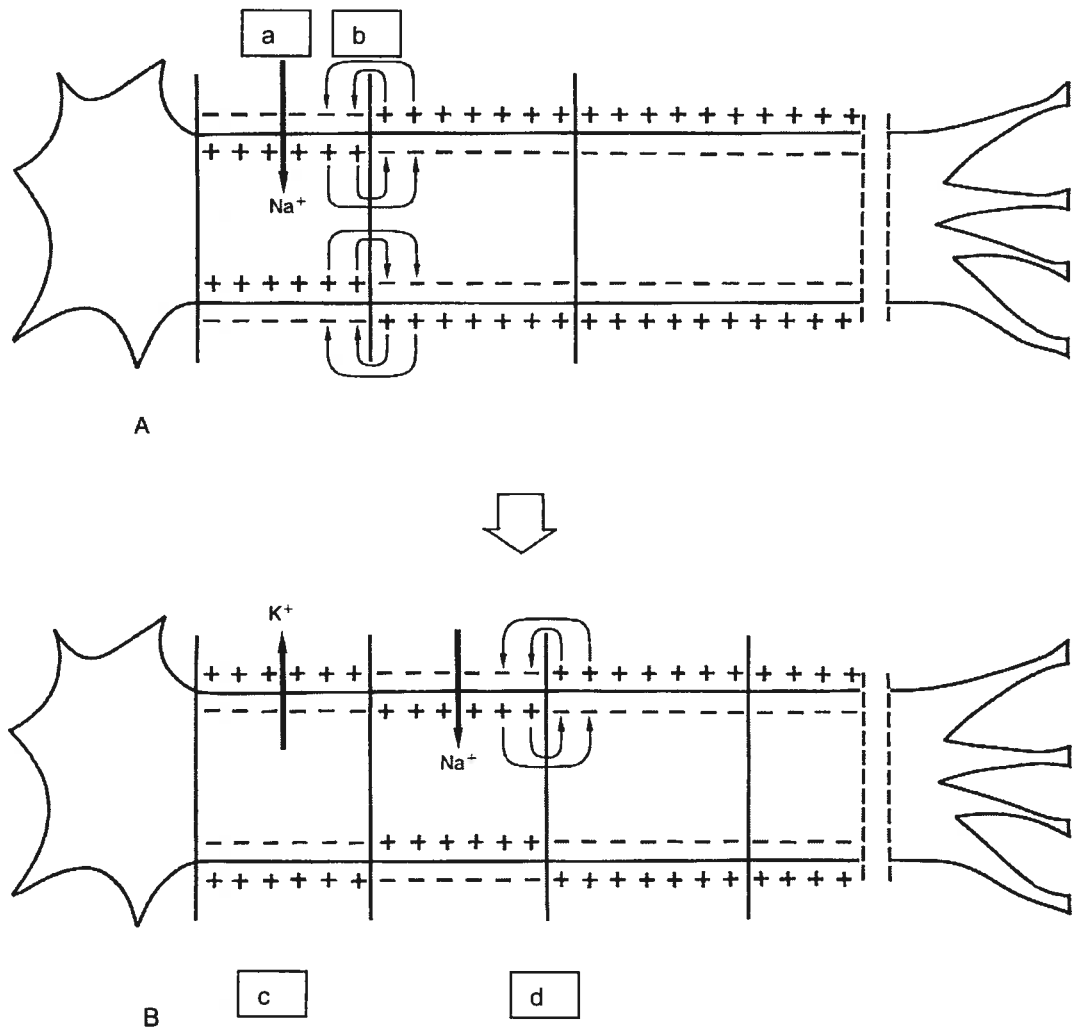
Il est généré et propagé le long des membranes cellulaires, en particulier neuronales, grâce à la perméabilité sélective et variable de ces membranes à différents ions, en particulier sodium (Na<sup>+</sup>) et potassium (K<sup>+</sup>). Un gradient de concentration ionique pour Na<sup>+</sup> et K<sup>+</sup> est maintenu de manière active de part et d'autre de la membrane cellulaire. Ce déséquilibre a pour conséquence de concentrer les ions Na<sup>+</sup> à l'extérieur de la cellule et les ions K<sup>+</sup> à l'intérieur, de manière à maintenir un potentiel membranaire de repos négatif (plus de Na<sup>+</sup> à l'extérieur que de K<sup>+</sup> à l'intérieur), d'environ -90 mV. Lorsque la cellule est excitée,



la perméabilité au  $\text{Na}^+$  augmente, et l'entrée de  $\text{Na}^+$  dans la cellule cause une augmentation du potentiel membranaire. Lorsque ce potentiel atteint une valeur seuil, le potentiel de seuil (habituellement entre  $-70$  et  $-50$  mV), des canaux à  $\text{Na}^+$  voltage-dépendants sont activés, lesquels augmentent de manière marquée la perméabilité membranaire au  $\text{Na}^+$  (figure 5a), il s'agit d'une forme de rétro-contrôle positif. Ceci a pour conséquence d'augmenter le potentiel de membrane, qui tend vers zéro et devient même positif dans certains neurones: la membrane cellulaire devient dépolarisée. L'augmentation du potentiel de membrane active aussi, avec un certain délai, des canaux à  $\text{K}^+$  qui vont rétablir le potentiel membranaire normal en faisant sortir des ions  $\text{K}^+$  le long de leur gradient naturel, vers l'extérieur de la cellule, c'est la phase de repolarisation (figure 5c). Cette phase, durant laquelle la membrane retourne à son état de polarisation initial, est aussi favorisée par la fermeture secondaire des canaux à  $\text{Na}^+$  voltage-dépendants. Tous ces événements se produisent dans l'intervalle de quelques centaines de microsecondes. Le potentiel d'action se propage grâce à l'activation des canaux à  $\text{Na}^+$  voltage-dépendants situés à proximité du site de dépolarisation précédent (figure 5b). Ceci a pour effet de générer un autre potentiel d'action, lequel va à son tour en générer un autre en activant les canaux à  $\text{Na}^+$  voltage-dépendants voisins (figure 5d) (Guyton 1992). La vitesse à laquelle les potentiels d'action sont conduits le long d'un axone dépend du diamètre de celui-ci et surtout de la présence d'une gaine de myéline l'entourant. Cette gaine rend la cellule imperméable aux ions, notamment  $\text{Na}^+$ , à l'exception de certaines zones régulièrement espacées le long de l'axone, où la gaine de myéline est interrompue : les nœuds de Ranvier. La conduction nerveuse est dite saltatoire car l'influx saute de nœuds de Ranvier en nœuds de Ranvier, au lieu de se propager

de manière continue, et donc plus lente, le long de l'axone. Les fibres les plus grosses et les plus myélinisées (motrices squelettiques, de type  $A\alpha$ ), ont une vitesse de conduction plus grande (de l'ordre de 70-120 m/s) que les fibres de petit diamètre et non myélinisées (sensitives nociceptives de type C, de l'ordre de 0.5-3 m/s).

**Figure 5. Propagation d'un potentiel d'action le long d'un axone**



D'après Cunningham 1992

Selon l'hypothèse actuelle, la molécule d'anesthésique local doit traverser la membrane plasmique et se lier à un récepteur protéique dans le canal à  $\text{Na}^+$ , interférant ainsi avec la fonction de celui-ci et empêchant la genèse et la propagation du potentiel d'action. Ceci met en évidence l'importance de la liposolubilité et du degré de liaison protéique évoqués précédemment. Un aspect important de l'action des anesthésiques locaux, tels que la bupivacaïne, est le caractère mixte de l'action sur les fibres nerveuses sensibles et motrices, bien que la bupivacaïne montre un effet différentiel. En effet, l'élément fondamental de tout signal électrique le long des axones est le potentiel d'action et les modalités de sa formation ainsi que de sa propagation sont universelles, indépendamment du type de cellule. Néanmoins, les fibres nerveuses motrices ( $A\alpha$ ) tendent à être affectées en dernier alors que les fibres nociceptives (C surtout et dans une moindre mesure  $A\delta$ ) et autonomes (B) sont les premières touchées, en particulier avec la bupivacaïne (Mama 2002). La disparition de la conduction se fait dans l'ordre suivant : douleur, chaleur, toucher, pression profonde et finalement motricité squelettique. La relative résistance des fibres motrices est due à leur épaisse gaine de myéline qui constitue une barrière à la diffusion intra-cellulaire des molécules d'anesthésique local (qui doivent agir par l'intérieur, d'après la théorie actuelle, donc doivent traverser la membrane plasmique). Le diamètre important de l'axone, également, fait que la genèse et la propagation des potentiels d'action sont moins affectées par une concentration donnée d'anesthésique local, comparativement aux fibres sensibles et autonomes, car dans ce cas le nombre de canaux à  $\text{Na}^+$  à bloquer est plus grand. A diamètre égal, les fibres nerveuses

myélinisées sont plus sensibles au blocage par les anesthésiques locaux que les fibres non myélinisées (Mama 2002).

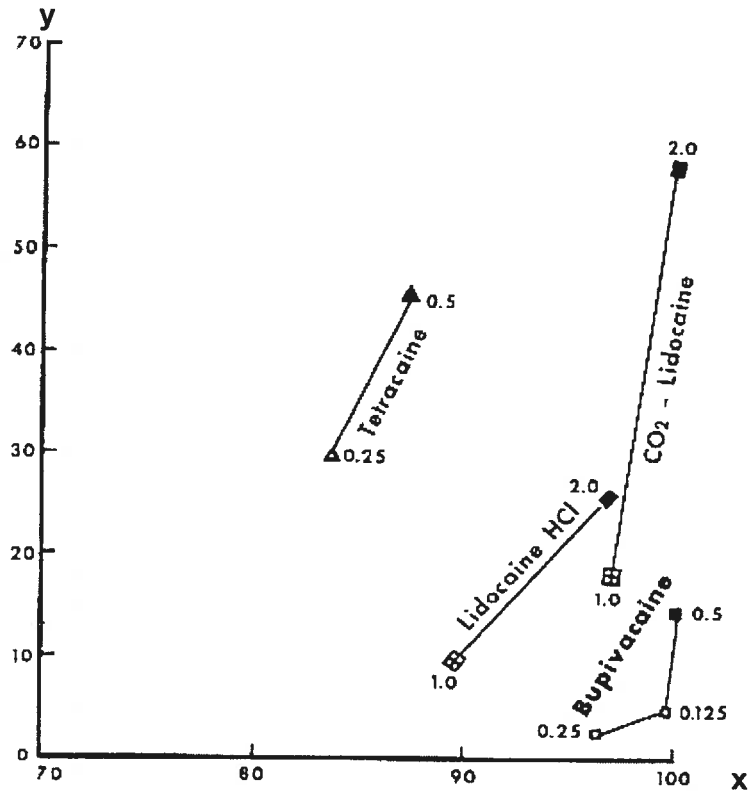
### **1.2.3. Effets physiologiques et indésirables par voie épidurale**

Comme mentionné précédemment, les principaux effets indésirables des anesthésiques locaux, lorsque administrés par voie épidurale, sont reliés au caractère peu sélectif de leur action sur les fibres nerveuses sensorielles et motrices. Des blocages nerveux moteur et autonome peuvent donc être à l'origine d'effets locomoteurs et hémodynamiques indésirables, en plus des effets analgésiques recherchés.

Le blocage, complet ou partiel, de la conduction nerveuse le long des neurones moteurs par les anesthésiques locaux constitue un problème potentiel lors de procédures effectuées chez un patient debout ou qui doit redevenir rapidement ambulateur. Cette considération est surtout présente avec les grands animaux, chez lesquels les interventions sont souvent réalisées debout et pour lesquels un décubitus prolongé ou de l'incoordination au lever pourraient entraîner des complications graves (myopathies par compression et traumatismes respectivement). La bupivacaïne fut néanmoins le premier anesthésique local à montrer une séparation significative des effets sensoriels et moteurs, avec relativement peu d'effets locomoteurs comparativement à d'autres agents de cette classe, ce qui en fit un agent de choix pour l'analgésie épidurale en vue de procédures obstétricales (Covino 1986, Mama et al. 2001). Une manière d'atténuer significativement cet effet indésirable est de diluer l'anesthésique local jusqu'à une concentration affectant peu à pas les neurones moteurs mais encore efficace pour

bloquer les neurones sensitifs (figure 6) (Janowsky 1990, Brodner et al. 1999, Lee et al. 1999).

**Figure 6. Effet de la concentration (exprimée en %) des solutions d'anesthésiques locaux sur l'intensité du blocage moteur squelettique**



D'après Janowsky 1990

Légende de la figure 6 : x = intensité du blocage sensitif (%), y = intensité du blocage moteur (%). Chaque point correspond à la moyenne faite sur 20 à 50 cas.

Un anesthésique local plus récent, la ropivacaïne, semble exercer un blocage différentiel encore plus prononcé que la bupivacaïne et est responsable d'un blocage moteur moindre qu'avec celle-ci, à concentrations égales (Brodner et al. 1999, Lacassie et al. 2002, De Negri et al. 2004).

Un autre type de blocage moteur rapporté avec les anesthésiques locaux, en particulier lorsque administrés par voie sous-arachnoïdienne, affecte non pas les fibres musculaires squelettiques appendiculaires mais les fibres musculaires lisses vésicales. Ceci a pour effet de causer de la rétention urinaire (Kalso et al. 1983, Petros et al. 1990, Tammela 1995). Cet effet semble plus marqué avec la bupivacaïne qu'avec la lidocaïne (Petros et al. 1990) et est accéléré par une surcharge en fluides IV (Philippe AC et al. 1988, Petros et al. 1990).

Avant même les dysfonctions locomotrices, telles que l'ataxie ou encore la rétention urinaire, les troubles hémodynamiques sont souvent plus problématiques au point de constituer une contre-indication à l'usage d'anesthésiques locaux par voie épidurale. Bien que l'administration épidurale d'anesthésiques locaux puisse atténuer la dépression hémodynamique associée aux anesthésiques volatils en diminuant la quantité nécessaire de ces agents, elle peut aussi avoir un effet négatif sur la pression artérielle à cause du blocage orthosympathique induit par les anesthésiques locaux. Les fibres nerveuses pré-ganglionnaires de type B du système orthosympathique sont parmi les plus sensibles à l'action des anesthésiques locaux (Mama et al. 2001). Elles ont un rôle important dans le maintien du tonus vasculaire et l'interruption de leur activité par les anesthésiques locaux a l'effet d'une sympathectomie temporaire, se traduisant par de la vasodilatation et de l'hypotension (Bromage 1967). Le blocage orthosympathique cause la vasodilatation des vaisseaux des systèmes de résistance et de capacitance. Il en résulte une stase veineuse et une diminution du retour veineux (Curran 1990, Di Roio et al. 1997). La diminution importante du débit cardiaque, associée à la diminution de la résistance vasculaire, entraîne de l'hypotension qui peut être marquée, surtout en l'absence d'administration préalable de fluides IV.

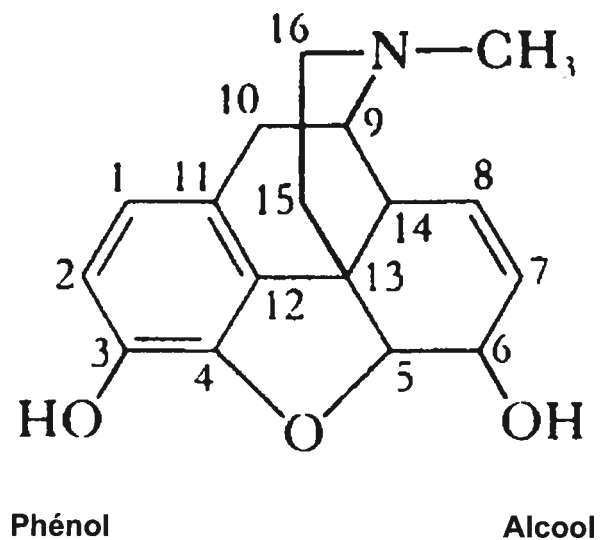
Cet effet sur le système nerveux autonome a été confirmé cliniquement et expérimentalement (Persson et al. 1970, Stanek et al. 1980, Nolte et al. 1983, Peters et al. 1988, Peters et al. 1990, Penning et al. 1992, Wetmore et al. 2000). Le blocage orthosympathique et l'hypotension qui s'ensuit sont d'autant plus probables que le blocage sensitif désiré est haut (lombaire ou thoracique) ou que la migration crâniale épidurale est marquée (Hallworth et al. 1982, Lewis et al. 1983). Ceci peut devenir une préoccupation chez un animal déjà affaibli et instable d'un point de vue hémodynamique et cet effet peut annuler le bénéfice dû à une diminution de la quantité nécessaire d'anesthésique volatil (Penning et al. 1992).

### 1.3. PHARMACOLOGIE DES OPIOÏDES

#### 1.3.1. Propriétés physico-chimiques des opioïdes

La plupart des opioïdes courants, naturels ou synthétiques, ont en commun une structure polycyclique, avec pour principales distinctions des substitutions en deux endroits particuliers : les positions phénol (carbone 3) et alcool (carbone 6). La structure moléculaire de la morphine est le prototype sur lequel se greffent de nombreux autres opioïdes. La figure 7 et le tableau II détaillent les relations chimiques existant entre certains opioïdes naturels et synthétiques.

Figure 7. Structure moléculaire de la morphine



D'après Branson et al. 2001



**Tableau II. Relations chimiques entre différents opioïdes synthétiques et naturels**

Molécules	Position phénol	Position alcool
Morphine	H	H
Méthylmorphine (codéïne)	CH <sub>3</sub>	H
Hydromorphone*	H	O
Diacétylmorphine (héroïne)	COCH <sub>3</sub>	COCH <sub>3</sub>
Oxymorphone <sup>§</sup>	H	O

D'après Branson et al. 2001

Légende du tableau II : \* Hydrogénation des carbones 7 et 8 avec suppression de la liaison double. Un oxygène remplace l'hydrogène et le groupe hydroxy du carbone 6.

§ Un groupe hydroxy remplace l'hydrogène du carbone 14.

La majorité de l'effet analgésique des opioïdes administrés par voie épidurale dépend du mouvement de ces molécules à travers la dure-mère et dans la moelle épinière (Morgan 1989). Par opposition à la voie sous-arachnoïdienne, l'administration épidurale est compliquée par les particularités pharmacocinétiques reliées à la traversée de la dure-mère, le dépôt dans le tissu adipeux et l'absorption systémique (Cousins et al. 1984). Tout comme l'effet pharmacologique d'une molécule administrée par voie systémique est en général corrélé avec sa concentration plasmatique, l'effet analgésique des opioïdes administrés par voie épidurale est en relation étroite avec leur concentration dans le LCR (Morgan 1989). La pharmacocinétique des opioïdes après une injection épidurale dépend de propriétés physico-chimiques importantes, telles que leur pK<sub>a</sub>, leur coefficient de partition huile/eau et le pH des fluides intercellulaires dans lesquels ils se retrouvent (Bromage et al. 1982). Le poids moléculaire peut aussi jouer un rôle

important, notamment dans la traversée de la dure-mère. Par la suite, la pénétration dans la phase lipidique de la moelle épinière est influencée par la liposolubilité de la molécule (Bromage et al. 1982, Gustafsson 1990), contrairement à la pénétration dans la dure-mère, qui n'est pas une membrane lipophile (Morgan 1989). Les molécules peu liposolubles, comme la morphine, pénètrent peu profondément le tissu spinal, restant longtemps dans les couches périphériques. Ceci pourrait expliquer, au moins en partie, le délai d'action de la morphine après une injection épidurale. La morphine doit pénétrer le tissu spinal jusqu'à la substance grise, plus profonde, au niveau des cornes dorsales, et doit donc traverser une certaine épaisseur de substance blanche très lipidique (Morgan 1989). Les opioïdes ayant une grande liposolubilité, tels que le fentanyl (environ 800 fois la liposolubilité de la morphine) ou le sufentanil (approximativement 1600 fois plus lipophile que la morphine) pénètrent rapidement la moelle épinière jusqu'à la substance grise et par conséquent ont un court délai d'action. Cependant, ils quittent également plus vite le LCR et le tissu spinal en étant réabsorbés plus rapidement dans la circulation sanguine épidurale et spinale (Morgan 1989, Gustafsson 1990), ce qui leur confère une durée d'action relativement courte comparativement à la morphine. La pharmacocinétique de la morphine administrée par voie épidurale a été étudiée en détail chez l'humain (Sjöström et al. 1987). Il a été démontré que seule une faible proportion d'un bolus épidural traversait la dure-mère, soit environ 3.6% et que la demi-vie d'absorption moyenne à travers la dure-mère était 22 minutes approximativement, avec un pic de concentration dans le LCR survenant à environ 60-90 minutes après l'injection épidurale (Sjöström et al. 1987). Ceci est en accord avec l'image clinique, avec un délai d'action analgésique initiale d'au moins 20 minutes et un délai d'action analgésique maximale

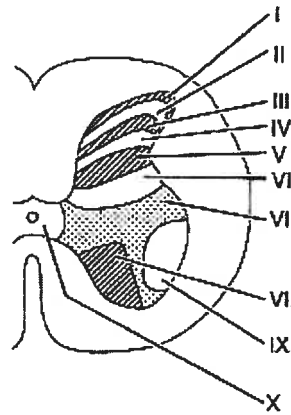
relativement long de 40-90 minutes chez l'humain (Sjöström et al. 1987). D'autres études rapportent un délai d'action de 30-90 minutes chez l'humain (Bromage et al. 1980, Cousins et al. 1984, Rockemann et al. 1995) et le chat (Tung et al. 1982). Certains auteurs (Rockemann et al. 1995) concluent même que l'administration épidurale de morphine seule comme principale composante du protocole analgésique n'est pas appropriée lorsque la douleur est déjà présente, à cause du délai d'action trop long. Comme le délai moyen d'installation de l'analgésie maximale chez l'humain atteint parfois 60 minutes après administration épidurale et 30-40 minutes après administration sous-arachnoïdienne, cela impliquerait que le facteur limitant la rapidité d'action est la diffusion dans la moelle épinière plutôt que la diffusion à travers la dure-mère (Gustafsson 1990). Il faut donc en tenir compte si la morphine est utilisée pour procurer de l'analgésie per-opératoire. Une stimulation chirurgicale trop précoce pourrait donner une impression d'efficacité faible à inexistante. Par contre la durée d'action rapportée chez le chien et d'autres espèces après une administration unique varie de 6 à 24 heures (Bromage et al. 1980, Weddel et al. 1981, Bonath et al. 1985, Popilskis et al. 1993, Branson et al. 1993), la plupart des valeurs étant supérieures à 10 heures. Ceci est compatible avec les résultats de certaines études pharmacocinétiques, dont une ayant montré l'existence de concentrations significatives de morphine dans le LCR lombaire plusieurs heures après l'injection épidurale (Sjöström et al. 1987). Cette persistance de la morphine dans le LCR explique également, au moins en partie, l'incidence d'effets secondaires associés à la migration crâniale de la molécule (Sjöström et al. 1987, Morgan 1989), tels que la dépression respiratoire ou encore le vomissement. La situation est inverse avec le fentanyl et ses dérivés, très liposolubles, avec une action rapide (2 à 10 minutes pour le fentanyl) mais un effet

de courte durée (4 à 8 heures pour le fentanyl) et peu de migration crâniale dans le LCR (Slöström et al. 1987, Saeki et al. 1993, Dirig et al. 1995, Troncy 1998, Wetmore et al. 2000, Jones 2001).

### 1.3.2. Mécanisme d'action

Les opioïdes, tout comme les anesthésiques locaux, agissent en perturbant l'activité électrique des neurones par la modification de la conductance ionique transmembranaire. La différence est que cette action est sélective, affectant la nociception (fibres A $\delta$  et C) mais pas la motricité (fibres A $\alpha$ ). La sensibilité tactile et de pression (fibres A $\beta$ ), la sensibilité proprioceptive (fibres A $\gamma$ ) et la fonction autonome (fibres B, responsables du tonus vasomoteur) ne sont pas affectées (Adrián et al. 1988). Les voies nociceptives spinales sont localisées dans les lames de Rexed I, II et V de la corne dorsale, dans la substance grise de la moelle épinière (figure 8), la corne dorsale étant constituée des lames I à VI (Bromage 1980, Muir 2002). Les neurones sensitifs contenus dans ces lames sont de deux types : des neurones nociceptifs spécifiques, ayant un seuil d'excitation élevé ainsi qu'un champ réceptif restreint, et des neurones convergents, pas spécifiques pour la nociception et ayant un plus large spectre de seuils d'excitation ainsi qu'un champ réceptif plus étendu (souvent désignés par l'appellation anglaise *wide-dynamic-range neurons*) (tableau III).

**Figure 8. Anatomie de la corne dorsale de la substance grise : localisation des neurones nociceptifs**



D'après Muir 2002

Légende de la figure 8 : I à X = lames de Rexed subdivisant la substance grise bilatéralement. Lames I à VI = corne dorsale, associée aux modalités sensitives : I = zona marginalis, II = substantia gelatinosa, III à VI = nucleus proprius.

**Tableau III. Types de neurones contenus dans la corne dorsale, en fonction des lames de Rexed**

	Types de neurones
<b>Lame I</b>	Neurones nociceptifs spécifiques, neurones de type <i>wide-dynamic-range</i> , neurones de projection. Principalement fibres orthosympathiques A $\delta$ et C provenant de structures cutanées, myoarthrosquelettiques, viscérales et trigéminales. Informations relatives à la douleur et à la température.
<b>Lame II</b>	Principalement neurones de types A $\delta$ et C et <i>wide-dynamic-range</i> . Beaucoup d'interneurones : probablement site important de la modulation des signaux nociceptifs.
<b>Lames III, IV, V</b>	Lame III : neurones ascendants et descendants, en direction et en provenance du cerveau, intégration de ces deux types d'information. Lame IV : fibres A $\beta$ provenant de mécano- et thermorécepteurs à faible seuil d'excitation, non associés à la nociception (stimulations tactiles et thermiques). Egalement fibres A $\delta$ et C provenant de structures cutanées, musculaires et viscérales. Lame V : principalement neurones de type <i>wide-dynamic-range</i> , recevant de l'information de fibres A $\beta$ , A $\delta$ et C.

Adapté d'après Muir 2002

Les corps cellulaires des neurones localisés dans les zones nociceptives de la corne dorsale possèdent des récepteurs liant les opioïdes et responsables des effets de ces molécules. Il existe plusieurs récepteurs opioïdes. Ceux qui sont impliqués dans la fonction analgésique des principaux agents opioïdes cliniques sont les récepteurs mu ( $\mu$ ) et kappa ( $\kappa$ ), et dans une moindre mesure delta ( $\delta$ ), respectivement  $OP_3$ ,  $OP_2$  et  $OP_1$  d'après la nouvelle nomenclature internationale (International Union of Pharmacology, 1997). L'activation des récepteurs opioïdes entraîne différents changements cellulaires associés à l'interaction de ces récepteurs avec des protéines G inhibitrices ( $G_i$  et  $G_o$ ): des changements de conductance ionique et de l'inhibition enzymatique. Cela se traduit par une augmentation de la conductance (efflux) du  $K^+$  (récepteurs mu) ou par une diminution de la conductance (influx) du calcium ( $Ca^{2+}$ , récepteurs kappa) (Branson et al. 2001). La fuite de  $K^+$  hors du neurone, favorisée par le gradient important de concentration existant pour cet ion entre l'intérieur et l'extérieur des cellules, entraîne une hyperpolarisation de celui-ci. Cet état d'hyperpolarisation le rend moins excitable. La diminution de l'entrée de  $Ca^{2+}$  dans les neurones sensitifs ralentit la relâche de neurotransmetteurs excitateurs (tels que la substance P), la dépolarisation prolongée et l'augmentation de l'excitabilité neuronale. A ces modifications de conductance ionique s'ajoute l'inhibition de l'adénylate cyclase, une enzyme ayant pour fonction la dégradation de l'AMP cyclique, un second messenger important (Alexander 2001).

L'action médullaire désirée se fait principalement par liaison aux récepteurs opioïdes situés dans la corne dorsale, par conséquent, le bloc est uniquement sensitif et n'affecte pas la motricité. La puissance des opioïdes, lorsque administrés par voie épidurale, n'est pas directement reliée à leur puissance

systemique mais est plutôt fonction de leur liposolubilité (Wetmore et al. 2000, Jones 2001), comme c'est le cas pour les anesthésiques locaux. Les molécules opioïdes injectées dans l'espace épidual doivent pénétrer le LCR puis le tissu nerveux de la moelle épinière pour exercer leur action. La vitesse à laquelle les opioïdes pénètrent le LCR dépend des caractéristiques physico-chimiques énoncées précédemment, tout comme le délai et la durée d'action.

Des études électrophysiologiques ont montré que l'activité des fibres nociceptives de type C était plus facilement bloquée que celle des fibres nociceptives de type A $\delta$ . Ceci suggère que les opioïdes par voie spinale soulagent mieux la douleur sourde que la douleur aiguë (Rawal et al. 1986). Or, c'est cette dernière qui survient durant une chirurgie ou dans la phase post-opératoire immédiate. Les opioïdes par voie épidual ne bloquent donc probablement pas complètement la douleur per-opératoire (Valverde et al. 1989b, Saeki et al. 1993, Wang et al. 1993, Dirig et al. 1995). Pour comprendre ce phénomène, il est important d'introduire à présent des notions fondamentales en relation avec l'activité pharmacologique des opioïdes et en particulier de la morphine (ces définitions sont adaptées de Branson et al. 2001). Ces notions sont celles de puissance, d'activité, d'affinité et d'efficacité et la relation avec l'intensité de la stimulation douloureuse. L'affinité décrit la capacité d'une molécule à se lier à son récepteur. Une molécule possédant une affinité élevée se lie plus facilement et plus fortement à son récepteur. A l'opposé, une molécule n'ayant pas d'affinité avec un récepteur donné n'interagira pas avec celui-ci. L'activité d'une molécule décrit sa capacité à causer une action dans la cellule possédant le récepteur auquel se lie cette molécule, avec plus ou moins d'affinité. Une molécule sans activité n'aura pas d'effet cellulaire direct, même si elle a une grande affinité pour

ce récepteur, il s'agit alors d'un antagoniste (néanmoins tous les antagonistes n'ont pas forcément une activité nulle). La puissance des opioïdes est reliée en partie à leur affinité pour leurs récepteurs et n'est pas nécessairement corrélée avec leur activité intrinsèque. Elle reflète la dose nécessaire pour obtenir un effet pharmacologique donné, étant inversement proportionnelle à cette dose. Deux molécules de puissances différentes peuvent avoir la même efficacité si les doses appropriées sont utilisées. Il faut tenir compte du fait que les protocoles expérimentaux ayant servi à déterminer les affinités et les puissances des opioïdes peuvent varier entre les études, ce qui entraîne une certaine variation selon les auteurs. L'efficacité reflète mieux les propriétés analgésiques des opioïdes et est représentée par des courbes doses-réponses. Un agoniste doit interagir avec une certaine proportion d'une population de récepteurs pour former des complexes agoniste-récepteur afin de produire un effet pharmacologique donné, c'est ce qu'on appelle la fraction d'occupation des récepteurs. Par définition, un agoniste qui doit occuper une grande proportion de la population des récepteurs pour démontrer son effet possède une faible efficacité et une faible réserve de récepteurs (Saeki et al. 1993, Dirig et al. 1995). Au fur et à mesure que l'intensité du stimulus nociceptif augmente, la fraction d'occupation des récepteurs nécessaire pour obtenir un degré donné de réponse s'élève aussi. Comme la fraction d'occupation augmente et la réserve de récepteurs diminue, la courbe dose-réponse se décale vers la droite (c'est-à-dire vers les doses supérieures). A une intensité de stimulus telle que la fraction d'occupation théorique serait supérieure à la population totale de récepteurs, l'agoniste n'est plus capable de maintenir sa pleine efficacité et l'opioïde devient alors un agoniste partiel, ce qui résulte en un effet sub-maximal montrant un plateau sur la courbe dose-réponse.



Théoriquement, tout opioïde agoniste pourrait se comporter comme un agoniste partiel pour des intensités de stimulation surpassant la réserve de récepteurs (Saeki et al. 1993, Dirig et al. 1995). Saeki et al. en 1993, puis Dirig et al. en 1995, ont montré que la morphine par voie sous-arachnoïdienne se comportait comme un agoniste partiel pour des intensités élevées de stimuli nociceptifs. Une de leurs conclusions était que pour une certaine augmentation du niveau de douleur, les agents ayant une activité intrinsèque basse sont d'utilité limitée et qu'il est important de tenir compte de l'intensité mais aussi du taux de variation de l'intensité de la douleur pour évaluer l'efficacité analgésique d'un opioïde. Plus concrètement, différents opioïdes peuvent soulager de manière similaire la douleur légère à modérée mais peuvent différer dans leur capacité d'atteindre une analgésie optimale dans des conditions d'influx nociceptifs intenses, comme par exemple des stimulations per-opératoires (suraiguës et intenses) par opposition à post-opératoires (relativement moins intenses). Ceci pourrait expliquer en partie les résultats de Nishiyama et al. (2000), qui ont montré que l'ajout de bupivacaïne à la morphine par voie épidurale était avantageux surtout pour les hautes intensités de stimulation nociceptive.

Malgré l'effet analgésique incomplet de la morphine pour les douleurs aiguës et intenses par comparaison avec les anesthésiques locaux (Bromage et al. 1980, Cousins et al. 1984), on connaît son effet potentialisateur par voie épidurale sur l'efficacité de l'halothane (Valverde et al. 1989a et b) et de l'isoflurane (Golder et al. 1998), et par conséquent la réduction du besoin en agent anesthésique volatil. Son effet est particulièrement intéressant lors d'administration préventive (Kiffer et al. 2001). On connaît également les répercussions bénéfiques au niveau hémodynamique de cette potentialisation (Valverde et al. 1991).

### 1.3.3. Effets physiologiques et indésirables par voie épidurale

La rétention urinaire fait partie des quatre complications les plus fréquentes chez l'humain suite à l'administration d'opioïdes par voie épidurale ou sous-arachnoïdienne (Lanz et al. 1982, Bromage et al. 1982, Rawal et al. 1983, Evron et al. 1985, Philippe et al. 1988, Vedrenne et al. 1991, McMurphy 1993, Chaney 1995, Tammela 1995). Selon certains rapports et études, son incidence peut atteindre 100% chez l'humain. Ce phénomène ne semble pas relié à la dose d'opioïde ou encore à son absorption systémique. On rencontre aussi cette complication chez les animaux, en particulier chez le chien (Herperger 1998, Wetmore et al. 2000, Hansen 2001, Kona-Boun et al. 2003). Troncy et al. (2002) ont rapporté une incidence de 7%. Comme il s'agissait d'une étude rétrospective il est possible que ce pourcentage ait sous-estimé la réalité.

De la dépression respiratoire peut se produire par l'action directe de l'opioïde sur le centre respiratoire, situé dans le tronc cérébral (Cousins et al. 1984, Wetmore et al. 2000). Ceci est d'autant plus probable que l'opioïde est peu liposoluble, comme avec la morphine. Celle-ci, à cause de sa faible liposolubilité, reste plus longtemps dans le LCR, ce qui augmente la possibilité de migration crâniale dans le LCR et de dépression du centre supérieur de la respiration (Bromage et al. 1980, Gustafsson 1990, Chaney 1995). Une certaine proportion passe également dans la circulation sanguine après absorption par le plexus veineux épidural, pour atteindre finalement le centre de la respiration (Bromage et al. 1980).

Des contractions musculaires involontaires ont été rapportées chez l'humain (Engquist et al. 1981, Krames et al. 1985, Glavina et al. 1988, Ashby et al. 1990,

Glare et al. 1990, Parkinson et al. 1990, De Conno et al. 1991) et les animaux (Saeki et al. 1993, Dirig et al. 1995, Wetmore et al. 2000, Kona-Boun et al. 2003) suite à l'injection systémique, épidurale ou sous-arachnoïdienne de morphine. Ces réactions peuvent être très stressantes et douloureuses. Leurs conséquences possiblement néfastes, en plus de nuire aux procédures chirurgicales, sont l'hypoventilation, l'hypoxémie et l'acidémie consécutives à une altération de la ventilation induite par la rigidité des muscles respiratoires. Ces myoclonies sont parfois assez marquées pour justifier un traitement.

Le prurit est l'un des effets secondaires les plus fréquemment rapportés chez l'humain après l'administration épidurale ou sous-arachnoïdienne d'opioïdes, avec une incidence pouvant aller jusqu'à 100% (Lanz et al. 1982, Ackerman et al. 1989, Vedrenne et al. 1991, Borgeat et al. 1992, Chaney 1995, Kendrick et al. 1996, Choi et al. 2000). Son incidence semble être moindre avec certains agonistes kappa (butorphanol) ou mu partiels (buprénorphine), comparativement aux agonistes purs mu (morphine, fentanyl) (Ackerman et al. 1989). Le prurit est plus difficile à diagnostiquer chez les animaux et se manifeste parfois par des comportements comme des plaintes, des gémissements, du léchage, du mordillage ou du grattage (Coombs et al. 1994, Wagner et al. 1996, Jacobson 2000, Ko et al. 2000, Wetmore et al. 2000).

D'autres effets indésirables, comme les nausées et le vomissement, bien que fréquemment rapportés chez l'humain après l'administration épidurale de morphine (Cousins et al. 1984, Gustafsson 1990), le sont peu chez le chien. Ces effets seraient dus à la migration crâniale de la morphine jusqu'au centre du vomissement, migration facilitée par les propriétés hydrophiles de la molécule favorisant son séjour prolongé dans le LCR (Gustafsson 1990).

Les préparations de morphine destinées à l'usage parentéral contiennent différents agents de conservation, tels que l'alcool benzylique, le chlorbutanol, le méthylhydroxybenzoate, le méthylparabène, le bisulfite et le métabisulfite de sodium, l'EDTA sodique, le formaldéhyde et le phénol. Certains de ces agents sont potentiellement neurotoxiques, comme le formaldéhyde et le phénol (Du Pen et al. 1987). D'autres, comme le chlorbutanol, le bisulfite et le métabisulfite de sodium ou encore l'EDTA sodique, ne semblent pas neurotoxiques aux concentrations utilisées cliniquement (King et al. 1984, Du Pen et al. 1987, Sjöberg et al. 1992, McMurphy 1993). Ces problèmes sont évités en utilisant une formulation de morphine spécialement conçue pour l'administration épidurale et dépourvue d'agent de conservation.

De nombreuses observations cliniques chez le chien font état d'une diminution de la repousse du poil au niveau de la région lombo-sacrée rasée pour l'injection épidurale (Troncy et al. 2002, Kästner 2003). Il n'est pas clair si ce phénomène est lié aux substances injectées ou uniquement au rasage et au brossage stérile. La seule étude expérimentale ayant évalué l'effet de l'injection épidurale sur la repousse du poil (Savas et al. 1998) n'a cependant pas trouvé d'association significative entre l'alopecie et l'injection épidurale. Le faible nombre de cas dans cette étude n'a toutefois pas permis de conclure. De plus, la morphine ne faisait pas partie des substances évaluées.

Contrairement à ce qui est rapporté avec les anesthésiques locaux, en particulier la bupivacaïne, les opioïdes n'entraînent pas de perturbation hémodynamique significative après une administration épidurale (Bromage et al. 1980, Craft et al. 1982, Valverde et al. 1991, Keegan et al. 1995, Rockemann et al. 1995, Troncy et al. 2002). Le blocage nerveux sensitif sélectif causé par les

opioïdes est le principal avantage associé à leur utilisation par voie épidurale (Cousins et al. 1984). Le maintien de la pression artérielle est dû à l'absence de blocage orthosympathique. Aucun effet dépresseur significatif n'a été observé après l'administration épidurale de morphine chez des chiens anesthésiés à l'isoflurane (Keegan et al. 1995) ou à l'halothane (Valverde et al. 1991), ou encore chez des chats éveillés (Tung et al. 1982) ou anesthésiés avec l'isoflurane (Golder et al. 1998), en particulier lorsque la concentration d'isoflurane était ajustée à la baisse pour tenir compte de l'effet potentialisateur de la morphine (diminution de la CAM) .

## **1.4. MÉCANISMES DE LA DOULEUR ET IMPLICATIONS THÉRAPEUTIQUES**

### **1.4.1. Définitions reliées à la douleur**

La définition de la douleur, selon l'IASP (International Association for the Study of Pain) est la suivante : "expérience sensorielle et émotionnelle déplaisante, associée à un dommage tissulaire réel ou potentiel, ou bien décrite comme telle" (Muir 2002). Bien qu'originellement formulée pour l'humain, cette définition, qui fait intervenir la composante émotionnelle et psychologique de la douleur, s'applique sans doute, au moins partiellement, aux animaux. Néanmoins, la composante émotionnelle, fondamentalement associée à la notion de douleur, motive certaines personnes à affirmer que les animaux inférieurs ne peuvent pas ressentir la douleur (Stevens 2004). Une définition de la douleur par Zimmermann, plus adaptée aux animaux et faisant référence à des caractéristiques physiologiques et comportementales, a été élaborée : "expérience sensorielle d'aversion causée par une blessure réelle ou potentielle suscitant des réactions de protection motrices et végétatives, résultant en un comportement d'évitement appris, et pouvant modifier les comportements spécifiques d'espèce, incluant le comportement social" (Gentle 1992).

Un terme probablement plus approprié que "douleur" pour les animaux serait "nociception" (Stevens 2004), bien qu'il ne fasse aucun doute que les animaux supérieurs comme le chien puissent ressentir des émotions. La nociception est la perception d'informations sensorielles nocives par l'organisme, indépendamment de leur perception consciente et de leur intégration au niveau

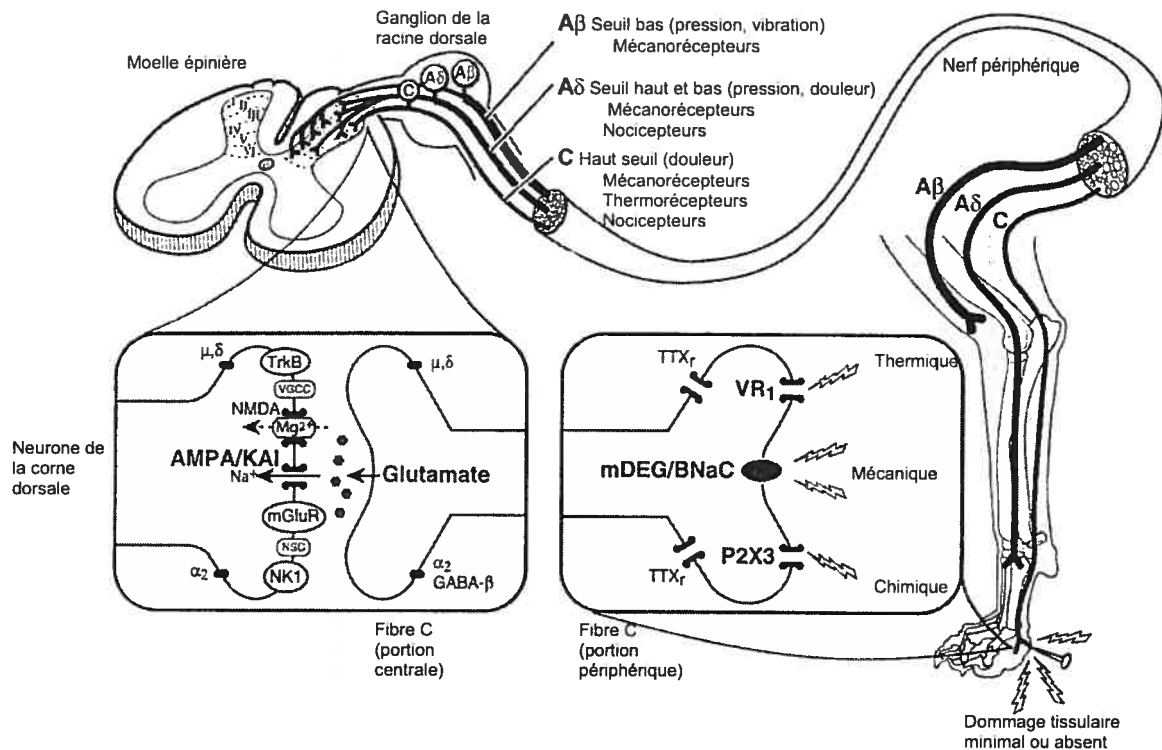
des structures corticales et sous-corticales cérébrales. Elle consiste en la transduction, la conduction et le traitement, au niveau du système nerveux central (SNC), des signaux nerveux générés par la stimulation des nocicepteurs (des récepteurs sensoriels spécialisés activés par des stimuli nocifs, mécaniques, chimiques ou thermiques). Un autre aspect fondamental et d'importance clinique majeure concernant la douleur est qu'elle est associée à une perception consciente de la nociception. Par conséquent, toute technique, physique ou chimique, entraînant la perte de conscience peut théoriquement abolir la douleur et ainsi procurer de l'analgésie.

L'analgésie (préfixe privatif "an" pour "absence de" et "algos" pour "douleur") est l'absence de douleur, mais cela ne garantit en rien l'absence de nociception, qui est le véritable objectif à atteindre. Ainsi, un animal sous anesthésie générale peut ne pas ressentir de douleur tout en ayant de la nociception. L'impact clinique d'une prévention ou d'un traitement inadéquats de la nociception, en dépit de la présence d'analgésie (procurée par la narcose), chez les animaux anesthésiés sera vu plus loin en relation avec les phénomènes de sensibilisations périphérique et centrale et la douleur pathologique. Ainsi, le terme "antinociception" (absence de nociception) serait plus approprié que "analgésie" (absence de douleur) chez les animaux, au moins inférieurs (Stevens 2004). De même, un médicament ou une technique procurant l'antinociception sont préférables à d'autres procurant uniquement l'analgésie. Même si la différence semble insignifiante au premier abord, elle revêt pourtant une importance clinique fondamentale. Toutefois, les termes "douleur" et "analgésie" restent encore largement employés dans la communauté médicale, même aux sens de "nociception" et "anti-nociception", c'est pourquoi ils le sont aussi dans ce mémoire par souci de simplification.

### 1.4.2. Notions d'hypersensibilité et de plasticité neuronales

La douleur physiologique est un mécanisme de défense et de protection de l'organisme conduisant un individu exposé à des stimuli nocifs à réagir de manière à éviter des dommages tissulaires (figure 9). Elle est très localisée, en général transitoire et provoque souvent des réponses réflexes de retrait de la source de l'agression (Muir et al. 2001, Shafford et al. 2001, Muir 2002).

**Figure 9. Douleur physiologique, protectrice, transitoire**



Adapté d'après Muir et al. 2001

Légende de la figure 9 : les stimuli associés à des lésions minimales ou nulles sont transformés par des nocicepteurs thermiques, mécaniques ou chimiques. Les signaux électriques en résultant sont transmis vers la corne dorsale de la moelle épinière par des fibres nerveuses de type A $\delta$  et C. Ces fibres libèrent, à leur extrémités centrale, du glutamate (neurotransmetteur excitateur du SNC). Le glutamate active des neurones récepteurs de la corne dorsale, provoquant des réponses réflexes et de la douleur transitoire. VR<sub>1</sub> = récepteur vanilloïde (chaleur); mDEG/BnaC = canal sodique dégénérine/épipithéliale (mécanique); P2X3 = récepteur purine (chimique); TTX<sub>r</sub> = canal sodique résistant à la tétrodotoxine;  $\mu$  et  $\delta$  = récepteurs opioïdes  $\mu$  et  $\delta$ ;  $\alpha_2$  = récepteur adrénergique  $\alpha_2$ ;



GABA- $\beta$  = récepteur de l'acide  $\gamma$ -aminobutyrique- $\beta$ ; TrkB = récepteur de la tyrosine kinase B; VGCC = canal sodique voltage-dépendant; NMDA = récepteur de l'acide N-méthyl-D-aspartate; AMPA/KAI = récepteurs de l'acide  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazolepropionique et du kainate; mGluR = récepteur métabotrope du glutamate; NSC = canaux cationiques non spécifiques; NK<sub>1</sub> = récepteur de la neurokinine.

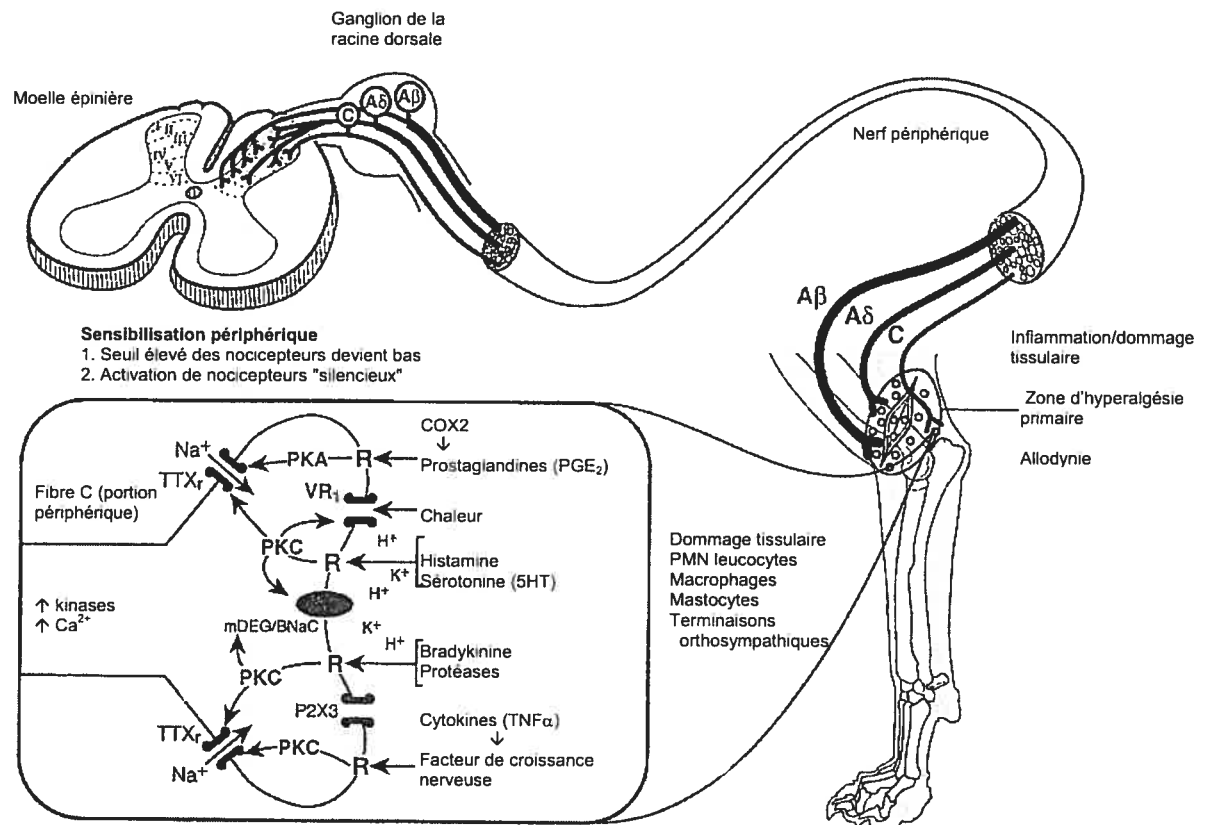
En l'absence de dommage tissulaire ou lors de dommage faible, la douleur due aux nocicepteurs est considérée comme physiologique, avertissant l'animal de stimuli potentiellement délétères. Toutefois, des dommages tissulaires importants peuvent conduire à de la douleur pathologique, qui n'est plus bénéfique à l'individu et peut persister bien au-delà de la disparition des stimuli nociceptifs. L'exposition à des stimuli intenses ou prolongés peut conduire à des anomalies dans la transduction périphérique ou dans la modulation centrale médullaire du message nociceptif.

L'hypersensibilité (ou sensibilisation) neuronale (diminution du seuil de dépolarisation suite à une stimulation nociceptive) se traduit par de la douleur dite pathologique, dont les principales caractéristiques cliniques sont l'hyperalgésie (réaction exagérée à une stimulation nociceptive donnée), l'allodynie (douleur causée par un stimulus normalement indolore) et la résistance aux traitements analgésiques (Muir et al. 2001, Shafford et al. 2001, Muir 2002). L'hyperalgésie peut être primaire (douleur exagérée présente au site de la lésion, résultat de la sensibilisation neuronale périphérique principalement) ou secondaire (douleur exagérée présente au-delà du site de la lésion, résultat de la sensibilisation neuronale centrale principalement).

La sensibilisation périphérique (figure 10) se traduit par une diminution du seuil de dépolarisation des neurones impliqués dans la nociception (fibres A $\delta$  et C). Ce phénomène est déclenché par différentes substances sensibilisantes ou

activante libérées par les cellules endommagées, des cellules inflammatoires (lymphocytes, neutrophiles, mastocytes, macrophages) ou encore les terminaisons nerveuses sensibles :  $H^+$ ,  $K^+$ ,  $PGE_2$ , leukotriènes, bradykinine, sérotonine, histamine, substance P, facteur de croissance nerveuse, cytokines (interleukines-1 et 6, facteur de nécrose tumorale  $\alpha$ ) (Muir 2002).

**Figure 10. Douleur pathologique : sensibilisation périphérique**

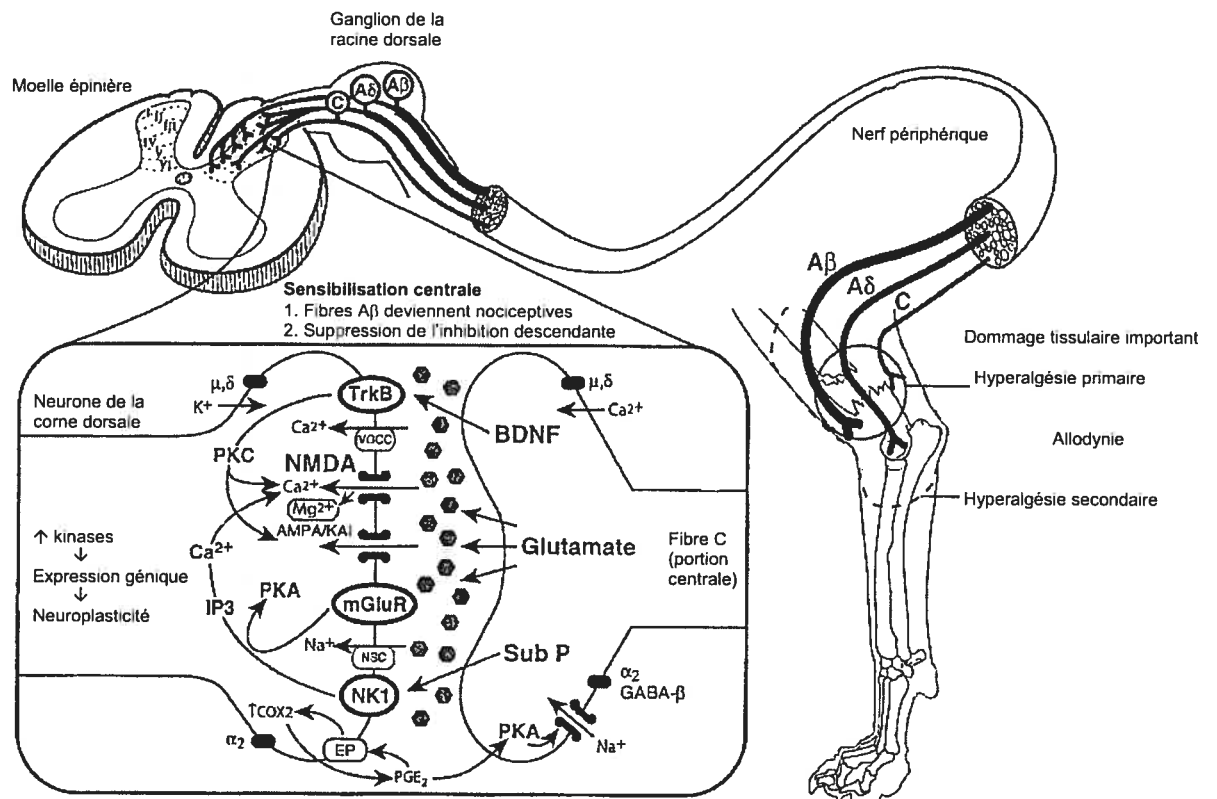


Adapté d'après Muir et al. 2001

Légende de la figure 10 : l'inflammation et les dommages tissulaires induisent la production de substances sensibilisantes, incluant des prostaglandines, l'histamine, la sérotonine, la bradykinine, des cytokines, des protéases, la noradrénaline et le facteur de croissance nerveuse. Ces substances augmentent la concentration en  $Ca^{2+}$  intra-cellulaire et activent plusieurs cascades de signaux intra-cellulaires. Ces signaux transforment des nocicepteurs à haut seuil de dépolarisation en nocicepteurs à bas seuil de dépolarisation et activent des nocicepteurs "silencieux". Tout cela résulte en de l'hyperalgésie primaire et de l'allodynie. R = récepteur; PKC = protéine kinase A; TNF $\alpha$  = facteur de nécrose tumorale  $\alpha$ ; COX2 = cyclo-oxygénase-2.

La sensibilisation centrale (figure 11) implique les neurones de la corne dorsale de la substance grise médullaire et est associée à une augmentation de l'excitabilité de neurones sensitifs normalement pas impliqués dans la nociception (fibres A $\beta$  pour le toucher, les pressions et vibrations), à l'activation de cellules gliales ainsi qu'à une diminution des actions inhibitrices descendantes provenant du cerveau.

**Figure 11. Douleur pathologique : sensibilisation centrale et neuroplasticité**



Adapté d'après Muir et al. 2001

Légende de la figure 11 : des stimulations nociceptives intenses et prolongées résultent en la sommation temporelle des potentiels d'action et en la dépolarisation cumulative des neurones de la corne dorsale, induisant la sensibilisation centrale. La libération de glutamate et de divers récepteurs membranaires. Cette activation conduit à l'augmentation de la concentration intracellulaire en Ca<sup>2+</sup> et l'activation de cascades de signaux intra-cellulaires dans les neurones de la corne dorsale. Le résultat de tout cela est l'amplification des réponses et l'expression génique

(entraînant la neuroplasticité). BDNF = facteur neurotrophe cérébral; Sub P = substance P; IP3 = inositol triphosphate; EP = récepteur prostanoïde.

Cette modification neuronale, qui cause une altération du traitement de l'information douloureuse au niveau de la moelle épinière, n'est pas seulement fonctionnelle. L'expression de certains gènes (c-fos, c-jun) et la production de facteurs de croissance neuronale sont responsables d'une altération structurale à long terme dans le SNC, parfois appelée neuroplasticité (Amantea et al. 2000, Dupont et al. 2001, Wolpaw et al. 2001).

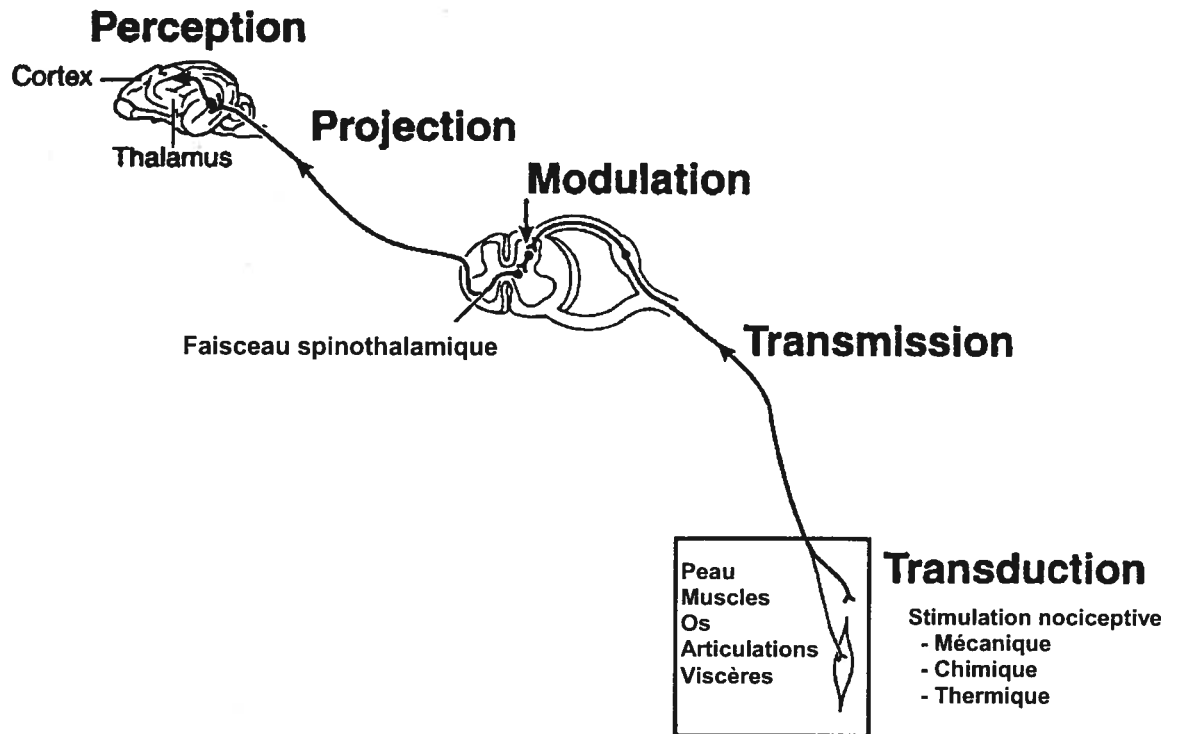
### **1.4.3. Implications cliniques: analgésies préventive et multimodale**

Il est démontré que la douleur pathologique, une fois la sensibilisation installée, est difficile à traiter. Tous les changements dans le traitement périphérique et central de l'information nociceptive mentionnés auparavant ne constituent pas un problème pour le bien-être de l'animal tant que celui-ci est inconscient, par exemple sous anesthésie générale à un niveau suffisamment profond pour le type de stimulations auxquelles il est soumis. Ainsi, comme il a été discuté auparavant, l'analgésie peut être procurée chez un patient qui ne perçoit pas consciemment les influx nociceptifs amplifiés. Des agents anesthésiques peuvent donc avoir des propriétés analgésiques sans pour autant être anti-nociceptifs, et la douleur pathologique perçue au réveil peut être difficile à traiter et engendrer une réponse de stress marquée.

L'administration d'analgésie avant la genèse des influx nociceptifs, appelée analgésie préventive, est plus efficace pour atténuer voire bloquer les influx

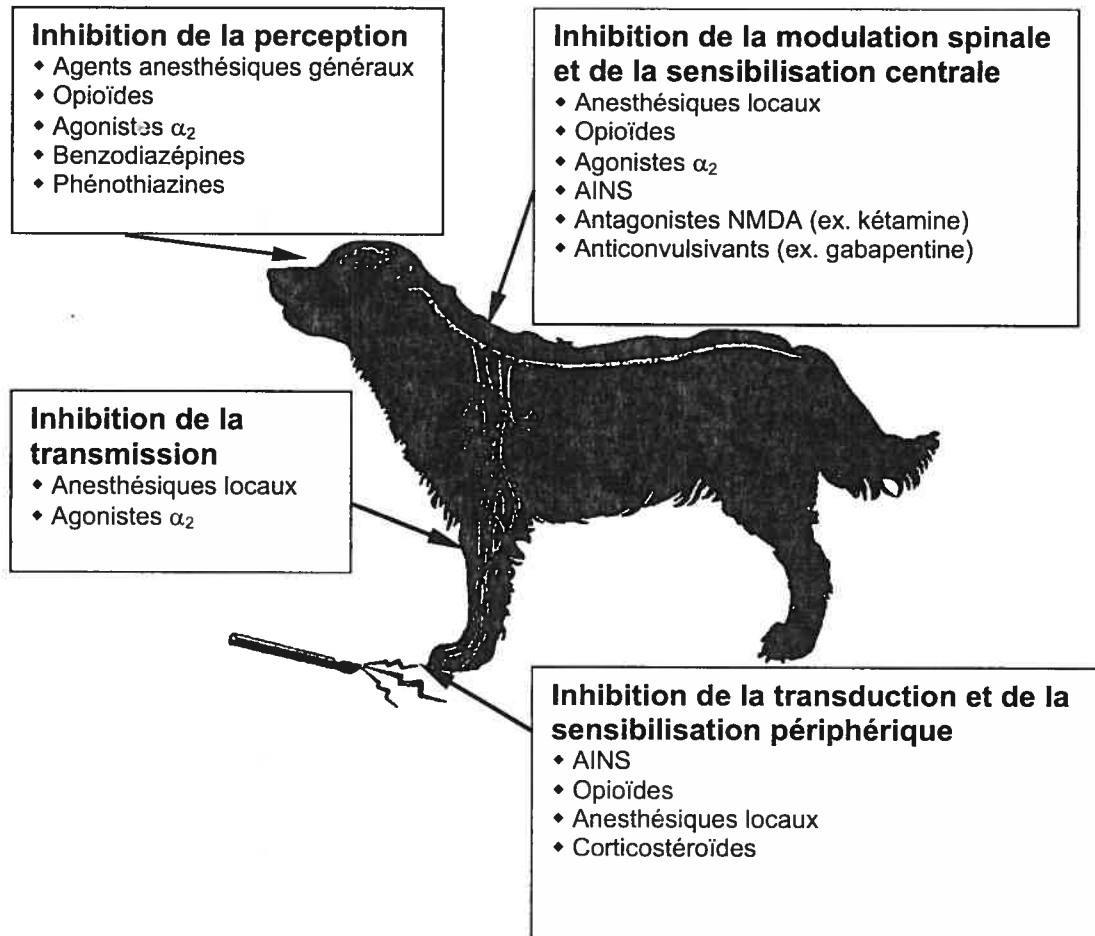
douloureux (Kundra et al. 1998, Subramaniam et al. 2000, Shafford et al. 2001), malgré certains résultats contradictoires (Dahl et al. 1992a). Ces contradictions dans l'évaluation de l'analgésie préventive dépendent en grande partie des conditions expérimentales (Kissin 1996). L'administration d'analgésie par voie épidurale, bien que pouvant se faire à différents moments de la période péri-opératoire, sera donc théoriquement plus efficace si elle a lieu avant la chirurgie. Une manière d'améliorer encore davantage la qualité de l'analgésie est de combiner des agents agissant à des niveaux différents de la voie nociceptive, car il n'existe pas de molécule entièrement efficace contre toutes les modalités de traitement de l'information douloureuse (Muir et al. 2001). C'est ce qu'on appelle l'analgésie multimodale. La figure 12 représente schématiquement les différentes voies impliquées dans la sensation de douleur et la figure 13 indique à quels niveaux agissent les différentes classes d'agents analgésiques.

Figure 12. Synthèse schématique des voies nerveuses impliquées dans la nociception et la douleur



Adapté d'après Muir et al. 2001

**Figure 13. Sites d'action des principales classes d'agents analgésiques**



Adapté d'après Lamont et al. 2001

## 1.5. EFFETS NEURO-ENDOCRINIENS DE LA DOULEUR

### 1.5.1. La réponse de stress

Le stress est la réponse biologique d'un individu destinée à lui permettre de surmonter une perturbation de son homéostasie. Les facteurs agressants peuvent être d'origines multiples, somatiques (physiques ou chimiques) ou psychologiques. Parmi les facteurs somatiques de stress présents durant la période péri-opératoire, la douleur a une place prépondérante, bien que l'anesthésie seule puisse également induire une réponse de stress (Taylor 1999a et b, Benson et al. 2000). La réponse de stress se traduit par la production de plusieurs hormones hypothalamique, hypophysaires, corticosurréaliennes et pancréatique (tableau IV).

**Tableau IV. Réponse neuro-humorale au stress**

Glande endocrine	Hormone
Hypothalamus	CRF (facteur de relâche de la corticotropine)
Hypophyse	ACTH (corticotropine) GH (somatotropine) ADH (vasopressine) TSH (thyrotropine)
Cortex surrénalien	Cortisol Aldostérone Catécholamines
Pancréas	Glucagon

Adapté d'après Muir 2002



### 1.5.2. Valeur de la cortisolémie comme indicateur de stress

Le cortisol est un glucocorticoïde synthétisé dans la couche fasciculée du cortex surrénalien et dont la sécrétion endocrinienne augmente en particulier lors de situations de stress pour l'individu (stress somatique ou psychologique). La sécrétion lors de stress se superpose à la libération cyclique circadienne influencée par le rythme de sécrétion de l'ACTH par l'hypophyse (Domzal et al. 1983). L'importance du rôle joué par le cortisol dans la survie en période de stress est connue. Le taux de mortalité est plus élevé chez les animaux incapables de maintenir une cortisolémie normale (Muir 2002). Le cortisol stimule la gluconéogenèse, la protéolyse et la lipolyse en vue de la production d'énergie, facilite l'action cardiovasculaire des catécholamines et possède des propriétés anti-inflammatoires.

La corrélation positive existant entre la cortisolémie et le niveau de douleur est connue et démontrée depuis plusieurs années, malgré des résultats parfois contradictoires (Domzal et al. 1983, Adrián et al. 1988, Smith et al. 1996, McMeekan et al. 1998, Sutherland et al. 1999). Malgré tout, la cortisolémie est fréquemment utilisée comme critère objectif de douleur dans les études portant sur l'analgésie. D'autres paramètres biochimiques sanguins moins souvent évalués peuvent avoir un certain degré de corrélation avec la douleur, comme certaines catécholamines (adrénaline, noradrénaline), les endorphines  $\beta$  ou encore le glucose.

## **1.6. DONNÉES CLINIQUES ET EXPÉRIMENTALES SUR L'USAGE D'OPIOÏDES ET D'ANESTHÉSQUES LOCAUX PAR VOIE ÉPIDURALE**

L'administration épidurale d'agents analgésiques est devenue une pratique de plus en plus commune depuis de nombreuses années chez l'humain et les animaux. Elle est notamment utilisée pour procurer de l'analgésie au niveau des membres pelviens et du bassin chez plusieurs espèces animales. Plusieurs combinaisons d'opioïdes et d'anesthésiques locaux ont été étudiées dans le passé, l'une de ces combinaisons, qui a gagné en popularité, est l'association morphine/bupivacaïne. La littérature fournit de nombreuses références d'études ayant évalué l'efficacité de l'administration épidurale d'opioïdes, principalement la morphine et l'oxymorphone, et d'anesthésiques locaux, principalement la bupivacaïne et la lidocaïne, seuls ou en combinaison. Les combinaisons étaient souvent supérieures à chacune des classes d'agents séparément (Cullen et al. 1985, Akerman et al. 1988, Valverde et al. 1991, Tejwani et al. 1992, Hendrix et al. 1996, Quandt et al. 1998, Torske et al. 1998, Torske et al. 1999, Nishiyama et al. 2000, Troncy et al. 2002). Plusieurs autres études ont fourni des résultats contradictoires quant à l'efficacité de la combinaison opioïde-anesthésique local, mais il y avait beaucoup de variabilité dans les agents administrés ainsi que les doses et volumes, le moment de l'administration (pré- ou post-opératoire), le type de procédure chirurgicale. Certains auteurs ont montré que l'addition de la bupivacaïne à l'opioïde (morphine, fentanyl) n'améliorait pas l'analgésie (Logas et al. 1987, Douglas et al. 1988, Badner et al. 1991 et 1992, Kehlet et al. 1993).

D'autres ont montré que l'addition de morphine à la bupivacaïne n'entraînait pas de changement significatif sur l'analgésie procurée (Jørgensen et al. 2001). Le niveau d'activité au moment de l'évaluation de la douleur semblait aussi être un facteur important, par exemple présence ou absence de douleur au repos, lors de toux ou d'exercice, après une chirurgie abdominale (Dahl et al. 1992b, Barzoi et al. 2000).

L'analgésie multimodale, comme il a été mentionné précédemment, réfère à la co-administration de deux agents analgésiques ou davantage, ayant des mécanismes d'action différents. Une telle combinaison résulte souvent en un effet additif voire synergique, tel que démontré par des analyses isoblographiques (Maves et al. 1992, Penning et al. 1992, Wang et al. 1993, Kaneko et al. 1994). Des chercheurs ont démontré, chez le rat et la souris, l'effet potentialisateur de la bupivacaïne et de la lidocaïne sur l'action analgésique de la morphine lors d'injection sous-arachnoïdienne (Akerman et al. 1988, Tejwani et al. 1992). L'amplitude et la durée de l'effet antinociceptif étaient plus importantes après l'administration de la combinaison morphine/bupivacaïne (Akerman et al. 1988, Tejwani et al. 1992) ou morphine/lidocaïne (Akerman et al. 1988), par comparaison avec chaque agent seul. Tejwani et al. (1992) ont démontré, au moyen des interactions entre la naloxone et différents agonistes opioïdes radio-actifs, que la potentialisation de l'effet antinociceptif de la morphine causée par la bupivacaïne pourrait être associée à un changement dans la conformation des récepteurs opioïdes spinaux. Ce changement serait induit par la bupivacaïne et faciliterait la liaison de la morphine avec ses récepteurs, en particulier les récepteurs kappa (Tejwani et al. 1992). Il a été démontré que l'administration épidurale d'oxymorphone, un autre opioïde, seule ou combinée à la bupivacaïne, diminuait

efficacement la dépression cardiovasculaire induite par l'halothane. Cette diminution était due à une réduction du niveau d'anesthésique volatil nécessaire (Torske et al. 1999).

Hendrix et al. ont montré la supériorité de la combinaison morphine/bupivacaïne sur la morphine, la bupivacaïne ou la saline seules, pour l'analgésie post-opératoire après des chirurgies orthopédiques chez des chiens anesthésiés avec l'isoflurane (Hendrix et al. 1996). Dans cette étude cependant, l'injection épidurale était réalisée en phase post-opératoire, avant l'arrêt de l'anesthésie. Ceci pourrait expliquer la faible performance de la morphine seule. La morphine n'était pas supérieure au placebo, ce qui semble en contradiction avec l'impression clinique et les résultats d'autres études (Weddel et al. 1981, Valverde et al. 1989a, Valverde et al. 1991, Golder et al. 1998, Kiffer et al. 2001). Puisque l'administration épidurale était réalisée après la chirurgie, il n'était pas possible d'évaluer son effet sur le besoin en agent anesthésique volatil (l'isoflurane dans ce cas). L'absence d'analgésie épidurale préventive, associée à l'absence de prémédication, a probablement influencé l'évaluation post-opératoire de l'efficacité analgésique des différents protocoles. Curieusement, toutes les concentrations de cortisol se situaient dans l'intervalle normal et les différences entre les groupes n'étaient pas jugées cliniquement importantes (Hendrix et al. 1996). Plus tard, Quandt et al. ont montré la supériorité analgésique de la combinaison morphine/lidocaïne sur la morphine, la lidocaïne et la saline seules, lorsque administrées par voie épidurale chez le chien (Quandt et al. 1998). Dans cette étude, les injections épidurales étaient réalisées en phase pré-opératoire afin d'évaluer la capacité à réduire la concentration alvéolaire minimale (CAM) de l'isoflurane. Néanmoins la bupivacaïne n'était pas utilisée, de plus l'efficacité

analgésique post-opératoire n'était pas évaluée. Dans une autre étude, Torske et al. (1998) ont comparé l'administration épidurale pré-opératoire de bupivacaïne, seule ou combinée à l'oxymorphone, avec l'injection intraveineuse (IV) d'oxymorphone, chez des chiens subissant une chirurgie du bassin ou d'un membre pelvien. L'effet des différents agents et voies d'administration sur le besoin d'halothane a été évalué, de même que l'effet sur le besoin d'analgésie post-opératoire. Le besoin d'halothane n'était pas significativement différent entre les groupes de traitements. Cependant, le besoin d'analgésie post-opératoire était significativement diminué dans le groupe épidural oxymorphone-bupivacaïne. La morphine n'était toutefois pas étudiée dans cette étude et il n'y avait pas d'évaluation de l'opioïde seul par voie épidurale. Finalement, Troncy et al. (2002), dans leur étude rétrospective, ont montré que l'administration pré-opératoire de morphine par voie épidurale chez des chiens et des chats procurait une analgésie supérieure à l'administration systémique d'un opioïde, l'oxymorphone, et d'un AINS (anti-inflammatoire non-stéroïdien), le kétoprofène. Ils ont aussi trouvé que cette analgésie était encore supérieure en intensité et en durée lorsque la morphine était combinée à la bupivacaïne.

Cette revue de la littérature jusqu'à tout récemment n'a pas permis de mettre en évidence d'étude comparative évaluant, chez le chien, l'efficacité analgésique per- et post-opératoire de la morphine, de la combinaison morphine-bupivacaïne et de la saline comme contrôle, lorsque administrées par voie épidurale et ce avant des chirurgies orthopédiques, avec l'isoflurane comme agent anesthésique volatil.

## **1.7. OBJECTIFS ET HYPOTHÈSES**

### **1.7.1. Objectifs**

L'objectif principal de la présente étude était de comparer les effets analgésiques per- et post-opératoires de l'administration épidurale de morphine, de la combinaison morphine-bupivacaïne et de la saline isotonique chez des chiens anesthésiés avec l'isoflurane et devant subir une chirurgie orthopédique élective.

L'objectif secondaire était de déterminer si l'ajout de la bupivacaïne au protocole épidural était associé à une pression artérielle significativement différente de celle rencontrée avec les autres traitements, en particulier de l'hypotension.

### **1.7.2. Hypothèses**

La première hypothèse, associée à l'objectif principal, était que la combinaison morphine-bupivacaïne administrée par voie épidurale s'avérerait supérieure, du point de vue analgésique et dans les conditions de l'étude, à la morphine seule, qui était elle-même supérieure à la saline isotonique.

La deuxième hypothèse était que l'ajout de la bupivacaïne entraînait une diminution de pression artérielle par rapport à la morphine ou à la saline.

## **DEUXIÈME CHAPITRE**

### **MÉTHODOLOGIE**

## 2.0. SÉLECTION DES ANIMAUX

Les animaux de ce projet étaient des chiens admis au centre hospitalier universitaire vétérinaire (CHUV) pour y subir uniquement une chirurgie élective unilatérale du membre pelvien (correction de rupture de ligament croisé crânial par la technique de Flo [RLCC]) ou du bassin (exérèse de la tête et du col fémoraux [ETCF], triple ostéotomie pelvienne [TPO]). Le nombre total d'animaux prévu était de 45, soit 15 par groupe de traitement. Le protocole a été accepté par le Comité d'Éthique de l'Utilisation des Animaux (CEUA) de la faculté de médecine vétérinaire de l'Université de Montréal (numéro d'acceptation du protocole : 99-Rech-726). Un formulaire de consentement était signé par les propriétaires. Les critères d'exclusion du projet étaient les suivants: une dermatose au site de ponction lombo-sacrée (qui constitue une contre-indication à l'administration épidurale), une coagulopathie (qui constitue une autre contre-indication à l'administration épidurale), un traitement avec des agents analgésiques (anti-inflammatoires ou autres, pouvant interférer avec l'évaluation de l'efficacité des traitements étudiés) moins de 24 heures avant l'anesthésie, un âge inférieur à 8 mois étant donné que les jeunes chiens ont tendance à être excessivement démonstratifs envers la douleur, même si elle est légère (Mathews 2000). Les conditions traumatiques étaient également exclues afin de minimiser le niveau pré-opératoire de stress et de cortisol dû au traumatisme et à la douleur associée. Finalement, étaient exclus les animaux souffrant d'une condition représentant une contre-indication à l'utilisation d'une des composantes du protocole (par exemple l'acépromazine dans le cas d'un animal épileptique) ou nécessitant un traitement



pouvant interférer avec le protocole anesthésique et l'évaluation générale de l'animal (exemple animal épileptique recevant du phénobarbital ou du bromure de potassium).

## 2.1. PROTOCOLE D'ANESTHÉSIE GÉNÉRALE

Le protocole d'anesthésie générale était standard, tel que suit : prémédication intramusculaire (IM) avec la combinaison de 0,1 mg/kg d'oxymorphone (chlorhydrate d'oxymorphone, Numorphan<sup>MD</sup>, Dupont Pharma Inc., Mississauga, Ontario, Canada), 0,05 mg/kg d'acépromazine (maléate d'acépromazine, Atravet<sup>MD</sup>, Ayerst Laboratories Ltd, Montréal, Québec, Canada), et 0,01 mg/kg de glycopyrrolate (glycopyrrolate USP<sup>MD</sup>, Sabex Inc., Boucherville, Québec, Canada) ou bien avec la combinaison de 0,2 mg/kg d'hydromorphone (chlorhydrate d'hydromorphone, Hydromorphone USP<sup>MD</sup> Sabex Inc., Boucherville, Québec, Canada), 0,05 mg/kg d'acépromazine, et 0,01 mg/kg de glycopyrrolate. L'hydromorphone a été incluse afin de remplacer l'oxymorphone, dont la commercialisation a pris fin en cours de projet. Le dosage de l'hydromorphone et celui de l'oxymorphone sont censés être équipotents. Les données pharmacologiques disponibles indiquent que l'oxymorphone est environ 2,5 fois plus puissante que l'hydromorphone, avec une puissance équivalente à 10 fois celle de la morphine pour l'oxymorphone alors qu'elle est de 5 fois celle de la morphine pour l'hydromorphone (Branson et al. 2001). La dose d'hydromorphone est donc double de celle de l'oxymorphone. L'induction intraveineuse (IV) a été réalisée avec 10 mg/kg de thiopental, administré à effet (thiopental sodique, Pentothal<sup>MD</sup>, Abbott Laboratories Ltd, Montréal, Québec, Canada). L'entretien de l'anesthésie générale, après intubation orotrachéale, s'est fait avec l'isoflurane (Aerrane<sup>MD</sup>, Janssen Inc., Toronto, Ontario, Canada) dans l'oxygène. L'appareil d'anesthésie était une machine standard pour petits animaux, avec un système

circulaire ré-inspiratoire. L'isoflurane était délivré par un vaporisateur de précision hors du circuit. Une fluidothérapie IV était instaurée durant l'anesthésie avec une solution de lactate de Ringer (LRS), avec un débit ajustable de 10 ml/kg/h.

Une fois l'animal en chirurgie, le niveau du vaporisateur, réglé initialement à environ 2-2,5%, était diminué graduellement d'environ 0,25 à 0,5% toutes les 5 à 10 minutes, aussi longtemps que la profondeur de l'anesthésie était jugée satisfaisante. La ventilation était contrôlée mécaniquement chez tous les animaux afin de maintenir une pression partielle du CO<sub>2</sub> en fin d'expiration entre 30 et 40 mm Hg. Ceci minimisait l'effet de l'hypercapnie sur les paramètres hémodynamiques. En effet, une hypercapnie trop prononcée aurait pu fausser l'évaluation des paramètres cardiovasculaires tels que la fréquence cardiaque (FC) et la pression artérielle, par la libération de catécholamines qu'elle aurait provoquée. Une autre raison de la ventilation mécanique systématique était l'obtention de résultats continus et fiables par l'analyseur de gaz. Chez des animaux en ventilation spontanée, les mesures obtenues avec cet appareil auraient pu être erronées en cas de respiration irrégulière, à cause d'un mauvais échantillonnage. L'administration de glycopyrrolate à la dose de 0,005-0,01 mg/kg IV, soit la moitié de la dose IM, était prévue si la FC diminuait en dessous de 55 battements par minute tout en étant associée à une pression artérielle moyenne (PAM) directe inférieure à 60 mm Hg, durant cinq minutes consécutives (temps entre deux mesures). De la dobutamine (Dobutrex<sup>MD</sup>, chlorhydrate de dobutamine, Novopharm Limitée, Toronto, Canada) était administrée en perfusion IV à la dose de 1 à 5 µg/kg/min (ou davantage si nécessaire) si la PAM diminuait sous 60 mm Hg durant cinq minutes consécutives malgré une fréquence cardiaque normale.

## 2.2. PROTOCOLE D'ANESTHESIE EPIDURALE

### 2.2.1. Groupes expérimentaux

Trois groupes expérimentaux ont été étudiés, selon le traitement épidural :

**MB** : morphine (sulfate de morphine HP 25<sup>MD</sup>, sans agent de conservation, Sabex Inc., Boucherville, Québec, Canada) 0,2 mg/kg + bupivacaïne (Marcaïne<sup>MD</sup> 0,5%, Sanofi Canada Inc., Markham, Ontario, Canada) 1 mg/kg, pour un volume total de 0,21 ml/kg et un volume maximal de 6 ml.

**M** : morphine 0,2 mg/kg diluée dans de la saline isotonique (NaCl 0,9% sans agent de conservation, Astra, Mississauga, Ontario, Canada) pour un volume total de 0,21 ml/kg et un volume maximal de 6 ml.

**C** : contrôle, 0,21 ml/kg de solution saline isotonique pour un maximum de 6 ml.

Le volume maximal de 6 ml a été choisi pour minimiser la migration crâniale des médicaments. Les injections épidurales ainsi que les évaluations per- et post-opératoires ont été réalisées par le même investigateur (JJKB), qui n'était pas informé du contenu des seringues. Les seringues contenant les substances à l'étude étaient préparées juste avant l'administration épidurale par une technicienne en santé animale, laquelle ne participait pas à l'évaluation des sujets. Ces seringues, pour un animal d'un poids donné, contenaient le même volume quelle que soit la substance et ne portaient pas d'identification susceptible de briser le caractère aveugle de l'étude.

## 2.2.2. Technique d'injection épidurale

Chaque animal était placé en décubitus latéral pour l'injection mais le contexte clinique ne permettait pas toujours de laisser le membre affecté en position déclive durant quelques minutes suite à l'administration des substances à tester. Une zone centrée sur le site de ponction lombo-sacrée était rasée et brossée aseptiquement. Une ventroflexion était réalisée afin d'ouvrir l'espace lombo-sacré, dans lequel était insérée une aiguille épidurale de type Tuohy 17G 7,5 cm. En présence de sang, la substance à tester n'était pas injectée, l'aiguille était complètement retirée et rincée puis la procédure était reprise. En présence de LCR, la substance n'était pas injectée non plus, l'aiguille était légèrement retirée jusqu'à ce que le LCR ne dégoutte plus puis la procédure était reprise. La technique de la perte de résistance à l'injection de saline, combinée au passage facile d'un cathéter épidural (Portex<sup>®</sup> nylon epidural catheter, 20G closed end 3 eyes, SIMS Portex Inc., Keene, NH, USA), constituaient les critères de localisation de l'espace épidural. La perte de résistance à l'injection de saline 0,9% stérile au moyen d'une seringue de plastique à faible résistance (Pulsator<sup>MD</sup>, SIMS Portex Inc., Keene, NH, USA) confirmait la localisation épidurale, en l'absence de sang à l'aspiration ou de liquide céphalorachidien (LCR). Le passage du cathéter sans difficulté était également requis bien que sur certains chiens sa progression ne soit pas aisée même en cas de bonne localisation et de perte adéquate de résistance. En cas de difficulté à insérer le cathéter épidural, le patient était exclu du projet. Il a été suggéré que cette méthode pourrait être plus fiable que la seule perte de résistance pour confirmer l'emplacement épidural (Troncy et al. 2002). Malgré l'usage d'une méthode d'injection adéquate, un certain pourcentage d'échecs de la

technique épidurale a été rapporté dans différentes études, variant de 7% à 12% environ (Heath 1992, Troncy et al. 2002).

## 2.3. EVALUATION PRE-OPERATOIRE

### 2.3.1. Evaluation comportementale

Le comportement général et la tolérance durant la contention et la ponction veineuse pré-opératoires étaient évalués au moyen d'une grille d'évaluation subjective (tableau V) déjà décrite ailleurs (Pibarot et al. 1997, Grisneaux et al. 1999).

**Tableau V. Notes d'attitude générale et de coopération pré-opératoires**

<b>Critère comportemental</b>	<b>Note</b>
<u>Attitude générale</u>	
Apathique ou indifférent	1
Amical	2
Nerveux, soumis	3
Très nerveux, tente de fuir	4
Agressif	5
<u>Coopération lors de la ponction veineuse</u>	
Aucune objection	0
Conscient de la ponction, aucune résistance	1
Résistance mais ne mord pas	2
Mord, se débat violemment	3

### 2.3.2. Cortisolémie

Une mesure de la concentration du cortisol plasmatique, comme indicateur de stress et de douleur, était faite sur des échantillons prélevés avant l'anesthésie, afin d'avoir une valeur de base avant toute stimulation douloureuse. Ensuite, la cortisolémie était mesurée à différents temps de la période post-opératoire. Le sang était prélevé dans des tubes héparinés puis conservé durant un maximum de 2 heures au réfrigérateur avant centrifugation pour récupération du plasma. Les échantillons plasmatiques étaient congelés à  $-70^{\circ}\text{C}$  dans un délai de 2 heures en

attendant l'analyse. Durant ce délai les échantillons étaient entreposés dans un réfrigérateur standard. La conservation à  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$  se faisait durant un maximum de 11 mois. L'analyse a été réalisée au moyen de deux technologies : au laboratoire de diagnostic du CHUV avec un ensemble commercial standard utilisant la technologie du radio-immunodosage en phase solide (Coat-A-Count<sup>®</sup>, Diagnostic Products Corporation, 5700 West 96<sup>th</sup> Street, Los Angeles, CA 90045-5597, USA), ou bien dans un laboratoire privé avec une technique d'immunoenzymologie chimioluminescente compétitive à phase solide (Immulite<sup>®</sup>, Diagnostic Products Corporation, 5210 Pacific Concourse Drive, Los Angeles, CA 90045-6900, USA). La deuxième technologie a été utilisée pour les 8 derniers chiens à la place du radio-immunodosage car cette dernière technique n'était plus disponible vers la fin du projet.



## 2.4. EVALUATION PER-OPERATOIRE

### 2.4.1. Besoin en isoflurane

L'évaluation per-opératoire des traitements était effectuée par différents paramètres. La concentration de l'isoflurane en fin d'expiration dans les gaz respiratoires était mesurée au moyen d'un analyseur de gaz. Le but de cette mesure était d'évaluer l'effet du traitement épidural sur le besoin en isoflurane. La concentration en fin d'expiration constitue un reflet de la concentration alvéolaire, paramètre traditionnellement utilisé par le biais de la concentration alvéolaire minimale (CAM) pour l'évaluation de l'effet analgésique des gaz anesthésiques. Toutefois dans le cas présent aucune détermination de CAM n'a été effectuée car cela sortait du cadre clinique de l'étude. La mesure du niveau de gaz en fin d'expiration reflète mieux le besoin en agent anesthésique volatil que la simple lecture du vaporisateur car cette dernière peut différer beaucoup de la valeur alvéolaire. Deux analyseurs différents, mais fonctionnant avec la technologie de la spectroscopie infrarouge (IR), ont été utilisés en raison d'une dysfonction de l'appareil utilisé durant la première partie de la phase expérimentale et de l'incapacité de le remplacer par le même modèle. Le premier modèle était le Biochem 9100 ((Biochem 9100 Multigas Monitor<sup>®</sup>, Roxon Medi-tech Ltd, Ville-Saint-Laurent, Québec, Canada). Le second était le HP M1025B de Hewlett Packard.

### **2.4.2. Besoin en analgésie de secours**

A tout moment durant les phases per- et post-opératoire, si un animal démontrait des signes de douleur, un protocole d'analgésie de secours était prévu. Si durant la chirurgie, l'augmentation de la concentration en isoflurane n'atténuait pas les signes de stimulation chirurgicale, de l'oxymorphone ou de l'hydromorphone était administrée aux doses respectives de 0,05-0,1 mg/kg et 0,1-0,2 mg/kg IV. Les critères utilisés étaient une augmentation de la FC ou de la PAM jusqu'à une valeur de 30% supérieure à la valeur de base pré-opératoire, durant cinq minutes consécutives.

### **2.4.3. Paramètres hémodynamiques**

Les pressions artérielles directes (diastolique, moyenne et systolique) étaient mesurées au moyen d'un cathéter (Insyte-W<sup>MD</sup> 20G 2,5 ou 3 cm, Becton Dickinson Infusion Therapy Systems Inc., Sandy, UT, USA) inséré dans une artère métatarsienne dorsale, connecté à un transducteur de pression (Pressure monitoring kit with TruWave<sup>®</sup> disposable pressure transducer, Edwards Life Sciences, Baxter Corp., Mississauga, Ontario, Canada) et à un oscilloscope (Datascope 2000<sup>®</sup>, Datascope Corp., Paramus, NJ, USA). La FC était évaluée par le signal issu du transducteur de pression artérielle ainsi que par le tracé électrocardiographique obtenu avec des électrodes connectées à l'oscilloscope. En cas de dysfonction intra-opératoire du cathéter artériel, le patient était sorti du projet car la PAM directe était un paramètre clé dans l'évaluation des besoins d'isoflurane.

## **2.5. EVALUATION POST-OPERATOIRE**

### **2.5.1. Note de douleur**

L'évaluation post-opératoire des traitements se faisait durant 24 heures après la fin de la chirurgie, dont les 12 premières heures en continu. Les données étaient recueillies toujours dans le même ordre, du moins stimulant pour l'animal au plus stimulant. Dans un premier temps, les fréquences cardiaque et respiratoire ainsi que les pressions artérielles directes étaient évaluées. Par la suite, une évaluation comportementale était réalisée au moyen d'une charte (tableau VI) déjà décrite ailleurs (Pibarot et al. 1997, Grisneaux et al. 1999). Celle-ci permettait, avec les paramètres précédents, d'attribuer une note totale de douleur. Dans cette note totale de douleur, une note de manipulation était définie d'après la réponse de l'animal à un stimulus nociceptif d'intensité croissante. Il était déterminé par de légères pressions sur la plaie chirurgicale, suivies par de légères flexions et extensions de l'articulation affectée.

**Tableau VI. Grille d'évaluation de la douleur post-opératoire**

<b>Critère</b>	<b>Note</b>
<u>Vocalisation</u>	
Pas de vocalisation	0
Vocalisation cessant avec le réconfort de la voix ou des caresses	1
Vocalisation ne cessant pas avec le réconfort	2
<u>Agitation</u>	
Endormi ou calme; peu ou pas de mouvements; manifeste du contentement	0
Agitation légère; fréquents changements de position	1
Agitation modérée; mouvements très fréquents	3
Agitation marquée; mouvements brusques et violents	4
<u>Respiration</u>	
Normale	0
Légère assistance abdominale	1
Assistance abdominale marquée	2
<u>Fréquence cardiaque</u>	
< 10% d'augmentation par rapport à la valeur pré-opératoire	0
10-30% d'augmentation par rapport à la valeur pré-opératoire	1
31-50% d'augmentation par rapport à la valeur pré-opératoire	2
> 50% d'augmentation par rapport à la valeur pré-opératoire	3
<u>Manipulation de la plaie chirurgicale</u>	
Aucune réponse	0
Réponse minimale; essaie de se soustraire	1
Tourne la tête vers la manipulation; légère vocalisation	2
Tourne brusquement la tête vers la manipulation; vocalisation plus forte	3
Tourne la tête avec l'intention de mordre	4

### 2.5.2. Besoin en analgésie de secours

Une note totale de douleur supérieure à 5/15 justifiait l'administration IM ou IV d'oxymorphone ou d'hydromorphone aux doses précédentes. Si une note totale élevée était considérée comme étant attribuable à de la dysphorie (par exemple une note de 7/15 à cause d'une vocalisation et d'une agitation marquées malgré l'absence totale de réaction spécifique aux manipulations du membre opéré, c'est-à-dire une note de manipulation de 0/4) un tranquillisant était administré, soit de l'acépromazine 0,05 mg/kg IV ou du diazépam 0,2 mg/kg IV. A l'inverse, si une

note de manipulation était supérieure à 0/4 malgré une note totale égale ou inférieure à 5/15, de l'analgésie de secours était administrée.

### **2.5.3. Cortisolémie**

La concentration plasmatique du cortisol était mesurée sur des échantillons prélevés à différents temps de la période post-opératoire :  $T_0$ , correspondant à l'arrêt de l'anesthésie et au début de la phase post-anesthésique, puis à  $T_0 + 2$  heures,  $T_0 + 4h$ ,  $T_0 + 6h$ ,  $T_0 + 8h$ ,  $T_0 + 12h$  et  $T_0 + 24h$ .

## 2.6. ANALYSE STATISTIQUE

### 2.6.1. Paramètres évalués et tests statistiques

Le tableau VII donne la liste des différents paramètres évalués, ainsi que la nature des variables et des tests statistiques qui leur sont associés. Les comparaisons ont été effectuées entre les groupes de traitements épiduraux.

Le logiciel d'analyse statistique employé était la version 8.2 de SAS (SAS v. 8.2, Cary, NC, USA). La plupart des variables quantitatives continues ont été analysées au moyen du modèle linéaire général, dont l'ANOVA n'est qu'un cas particulier. Lorsqu'une différence significative était détectée et qu'il y avait plus de deux catégories, le test post-hoc de Tukey permettait de déterminer les différences significatives entre chacune des paires de catégories. Certaines variables quantitatives ordinales, telles que les différentes notes, ont aussi été analysées par le modèle linéaire lorsque le nombre de valeurs possibles était suffisamment élevé. Lorsque les variables étaient de type binaire, comme l'administration ou non d'un traitement analgésique, le modèle de régression logistique est envisageable. Néanmoins le faible nombre de cas n'a pas permis l'utilisation de ce type d'analyse et un test de Chi-carré exact a été utilisé à la place, tout comme pour les variables catégoriques ou quantitatives ordinales. L'analyse de survie a été utilisée pour comparer les délais écoulés avant que ne prenne fin la période de "confort" (c'est-à-dire la période durant laquelle l'analgésie de secours n'était pas jugée nécessaire). A ce moment-là de l'analgésie de secours était administrée. Les données ont été exprimées sous forme de moyenne  $\pm$  erreur-type, sauf indication contraire. Les résultats étaient considérés comme significatifs lorsque  $p < 0,05$ .

**Tableau VII. Paramètres comparés entre les groupes de traitements, types de variables associées et tests statistiques utilisés.**

<b>Paramètres comparés</b>	<b>Types de variables</b>	<b>Tests statistiques</b>
Age	Quantitative continue	Modèle linéaire
Masse corporelle		
Note d'attitude	Qualitative ordonnée	Chi-carré exact
Note de coopération		
Sexe	Qualitative binaire	
Type de chirurgie	Qualitative multiple	
Durée de la chirurgie	Quantitative continue	Modèle linéaire
Durée de l'anesthésie		
Délai entre l'injection épidurale et le drapé		
Délai entre l'injection épidurale et le réveil		
Concentration minimale d'isoflurane		
Temps requis pour atteindre la concentration minimale d'isoflurane		
Concentration maximale d'isoflurane		
Temps requis pour atteindre la concentration maximale d'isoflurane		
Délai requis pour l'utilisation d'un produit analgésique per-opératoire	Quantitative continue	Modèle de survie de Cox
Délai requis pour l'utilisation d'un produit analgésique post-opératoire		
Administration d'un produit analgésique per-opératoire	Qualitative binaire	Chi-carré exact (pas modèle de régression logistique car le nombre de cas était trop faible)
Administration d'un produit analgésique post-opératoire		
Nombre total de traitements analgésiques	Quantitative discontinue	Régression binomiale négative
Prévalence de la PAM minimale		
PAM per-opératoire	Quantitative continue	Modèle linéaire
PAM minimale		
Note totale de douleur durant les premières 12 heures post-opératoires	Qualitative ordonnée	Modèle linéaire à mesures répétées
Note de manipulation durant les premières 12 heures post-opératoires		
Note totale de douleur à 24 heures post-opératoires	Qualitative ordonnée	Modèle linéaire
Note de manipulation à 24 heures post-opératoires		
Cortisol préopératoire	Quantitative continue	Modèle linéaire
Cortisol en fonction du temps		Modèle linéaire à mesures répétées

## **TROISIÈME CHAPITRE**

### **ARTICLE DE RECHERCHE**

Soumis au J Am Vet Med Assoc le 25 mars 2006


Numéro de soumission : JAVMA-06-02-0065.R1



**THREE EPIDURAL PROTOCOLS (MORPHINE, MORPHINE-BUPIVACAINE  
AND SALINE) FOR DOG ORTHOPEDIC SURGERY  
UNDER PRE-EMPTIVE OPIOID ANALGESIA**

**Jean-Jacques Kona-Boun<sup>1</sup>, DVM; Sophie Cuvelliez<sup>1</sup> DVM, MSc, DipACVA,  
DipECVA; Eric Troncy<sup>2</sup>, DV, MSc, PhD, DUn**

Departments of <sup>1</sup>Clinical Sciences (Anesthesiology) and <sup>2</sup>Veterinary Biomedicine  
(Anesthesiology/Pharmacology), Faculty of Veterinary Medicine, Université de Montréal,  
Saint-Hyacinthe, Quebec, Canada

**Correspondence:** Jean-Jacques Kona-Boun, Faculté de médecine vétérinaire, Centre  
hospitalier universitaire vétérinaire, Département de sciences cliniques, Université de  
Montréal, 1525, rue des Vétérinaires, Saint-Hyacinthe, Québec, Canada, J2S 8H5  
Telephone: 450-778-8111  
Fax: 450-778-8110  


## STRUCTURED ABSTRACT

**Objective**—To contrast the analgesic efficacy of morphine, morphine-bupivacaine and placebo by epidural administration before orthopedic surgeries in dogs that received pre-emptive systemic opioids.

**Design**—Prospective randomized blinded clinical study.

**Sample Population**—36 healthy adult dogs admitted at the veterinary teaching hospital to undergo elective orthopedic surgeries of a pelvic limb.

**Procedure**—Each dog received one out of three epidural treatments before surgery: isotonic saline ( $n = 11$ ), morphine ( $n = 13$ ) and morphine-bupivacaine ( $n = 12$ ). The anesthetic and supportive care protocols were standardized. The surgical procedures, limited to cranial cruciate ligament repair and femoral head and neck excision, were randomly distributed in the three treatment groups. Intra-operative evaluation included respiratory and cardiovascular parameters as well as requirements in end-tidal isoflurane concentration and rescue analgesia. Analgesia was evaluated post-operatively using a multiparametric pain scoring system, rescue analgesia requirements, and cortisolemia.

**Results**—The morphine-bupivacaine combination was associated with lower values than morphine alone and saline for intra-operative arterial blood pressure ( $P = 0.0008$ ), minimum ( $P = 0.015$ ) and maximum ( $P = 0.008$ ) isoflurane requirements, post-operative pain scores ( $P \leq 0.009$ ), post-operative requirements in rescue analgesia ( $P = 0.005$ ) and post-operative plasma cortisol ( $P = 0.009$ ). Morphine could not differentiate from saline for most of these parameters.

**Conclusions and Clinical significance**—The morphine-bupivacaine combination was associated with a higher level of analgesia than morphine or saline. The hemodynamic depression associated with this combination was considered to be acceptable for healthy patients undergoing elective orthopedic surgeries. Epidural morphine-bupivacaine is a more attractive analgesic protocol than morphine given alone before the induction of anesthesia and should be favored in clinical settings.

## INTERPRETIVE SUMMARY

We studied healthy dogs that underwent elective orthopedic surgery and that received systemic opioids pre-operatively. Our results showed that the pre-operative epidural administration of morphine-bupivacaine combination was a better analgesia than morphine alone. Morphine alone did not differ from saline administration. This outcome was determined by the lower requirements in anesthetic agent (isoflurane) and rescue analgesia, during and/or after the surgery. The decrease in systemic blood pressure associated with bupivacaine, although significant, was considered to be clinically acceptable in healthy patients.

## Introduction

Multimodal analgesia consists of the co-administration of two or more analgesic drugs that act by different mechanisms, and ideally at different levels of the nociceptive pathway. Multimodal analgesia often results in an additive and sometimes a synergistic effect.<sup>1-4</sup> Epidural administration of analgesic agents is a common technique used in animals to alleviate pain, particularly in the pelvic limbs. Several combinations of opioids and local anesthetics have been studied, among which the morphine-bupivacaine combination has gained popularity. The literature provides numerous references to studies that evaluate the efficacy of the epidural administration of opioids, mainly morphine and oxymorphone, and of local anesthetics, mainly bupivacaine and lidocaine, alone or in combination.<sup>5-13</sup> The combinations were generally superior to each class of agents separately.<sup>5-13</sup> This was particularly true for experimental evaluations (rodent models for evaluation of efficacy)<sup>6,8,12</sup> and for pre-emptive epidural administration of the mixture.<sup>7,10,11,13,a</sup> For pre-emptive analgesia, analgesic drugs are administered before the initiation of the nociceptive stimulation. Several other studies give conflicting results on the efficacy of the opioid-local anesthetic combination.<sup>14-19</sup> Particular experimental conditions can explain this apparent discrepancy: timing of the epidural administration in the post-operative period;<sup>15-17,19,20</sup> after providing an intra-operative analgesia with epidural lidocaine or bupivacaine,<sup>15,16</sup> the concentrations of bupivacaine were low to minimize motor block;<sup>16,17</sup> the induced analgesia was tested in absence of mobilization of the operated region;<sup>14</sup> and the level of physical activity is important during the evaluation.<sup>21,22</sup> For post-operative analgesia following orthopedic surgeries in dogs anesthetized with isoflurane, Hendrix et al. demonstrated the superiority of the morphine-bupivacaine combination over morphine, bupivacaine or isotonic saline alone.<sup>9</sup> In this study however,

the epidural injection was performed post-operatively, just before the end of anesthesia.<sup>9</sup> This could explain the poor performance of morphine alone. Morphine was not superior to the placebo, which seems to be in contradiction with current clinical impression and results of other studies.<sup>7,13,23,24</sup> Because epidural was administered after surgery,<sup>9</sup> it was not possible to evaluate its effect on isoflurane requirements. Curiously, all cortisol concentrations were in the normal range and there was no clinically significant difference between groups.<sup>9</sup>

There are no comparative clinical studies<sup>9,10,13,a</sup> that contrast dogs anesthetized with isoflurane, the intra- and post-operative efficacy of saline, morphine alone or combined with bupivacaine, by epidural administration before orthopedic surgery. The objective of the present study was to compare the intra- and post-operative analgesic efficacy of these epidural protocols in dogs anesthetized with isoflurane and undergoing elective orthopedic surgery. Secondly, we wished to determine the degree of cardiovascular effects, such as hypotension, induced by the epidural administration, particularly in presence of bupivacaine.

## **Materials and Methods**

**Dogs**—Thirty-six dogs were randomly selected and enrolled who were admitted to the Centre Hospitalier Universitaire Vétérinaire (CHUV) to undergo femoral head and neck excision (FHNE) or cranial cruciate ligament repair (CCLR) by lateral suture stabilization (modified Flo technique). The study was approved by the institutional animal care and use committee of the Faculty of Veterinary Medicine and owners gave their informed consent. Criteria of exclusion were: dermatosis at the site of epidural injection; coagulopathy;

treatment with analgesics less than 24 hours before anesthesia; less than 8 months of age; traumatic conditions (so as to not interfere with the evaluation of stress and pain); conditions representing a contraindication to the use of any drug of the protocol (example: seizures versus acepromazine) or requiring any treatment that could interfere with the evaluation of the subjects (example: phenobarbital, antidepressants); failure of the epidural injection; and failure of the arterial catheterization.

**Experimental protocol**—The anesthetic protocol was standardized: intramuscular (IM) premedication with 0.1 mg/kg (0.045 mg/lb) oxymorphone hydrochloride<sup>b</sup> or 0.2 mg/kg (0.09 mg/lb) hydromorphone hydrochloride<sup>c</sup>, 0.05 mg/kg (0.022 mg/lb) acepromazine maleate<sup>d</sup>, and 0.01 mg/kg (0.0045 mg/lb) glycopyrrolate<sup>e</sup>. The intravenous (IV) induction used 10 mg/kg (4.54 mg/lb) sodium thiopental<sup>f</sup> to effect. After orotracheal intubation, anesthetic maintenance was performed with isoflurane<sup>g</sup> in oxygen, delivered by a precision vaporizer out of the circuit. Once in the operating room, the vaporizer setting of 2.0 to 2.5%, was gradually decreased by 0.25 to 0.5% every 5 to 10 minutes as long as anesthesia depth was deemed satisfactory according to cardiovascular evaluation and the assessment of mandibular muscle tone, loss of palpebral reflex and absence of response to surgical stimulus.

Supportive care procedures were standardized: ventilation was mechanically controlled in all animals to maintain an end tidal CO<sub>2</sub> partial pressure of 30–40 mm Hg. Fluid therapy consisted of lactated Ringer's solution at a flow of 5 to 10 ml/kg/h (2.27–4.54 ml/lb/h). Cardiovascular support consisted of IV glycopyrrolate (5 µg/kg [2.27 µg/lb]) or dobutamine<sup>h</sup> (1 to 5 µg/kg/min [0.45 to 2.27 µg/lb/min]), depending on the presence of

bradycardia or hypotension, respectively [heart rate (HR) <55 bpm and mean systemic arterial blood pressure (MAP) <60 mm Hg for more than 5 consecutive minutes].

Three experimental groups were studied, according to the epidural treatment:

MB: morphine sulfate<sup>h</sup> (0.2 mg/kg [0.09 mg/lb]) + bupivacaine hydrochloride<sup>i</sup> (1 mg/kg [0.45 mg/lb]) diluted in isotonic saline<sup>j</sup> for a total volume of 0.21 ml/kg (0.095 ml/lb) and a maximal volume of 6 ml.

M: morphine sulfate (0.2 mg/kg [0.09 mg/lb]) diluted in isotonic saline for a total volume of 0.21 ml/kg (0.095 ml/lb) and a maximal volume of 6 ml.

C: placebo control, 0.21 ml/kg (0.095 ml/lb) of isotonic saline for a maximal volume of 6 ml.

The same investigator (JJKB), blinded for the treatment, performed all the epidural injections as well as pre-, intra- and post-operative evaluations. The loss of resistance technique was used to locate the epidural space, with 3–4 ml isotonic saline in a low resistance syringe<sup>k</sup>, followed by the insertion of an epidural catheter<sup>l</sup> for confirmation only. It was then removed before the epidural injections. It has been suggested that this method is more reliable than the loss of resistance alone or the hanging drop technique.<sup>13</sup> In case of failure of the epidural injection (failure to detect the epidural space with the loss of resistance or failure to insert the epidural catheter), the animal was excluded from the study.

### **Pre-operative evaluation**

Behavior—Pre-operative general behavior and tolerance to restraint were evaluated at the time of the venipuncture by using a variation of a table (**Table 1**) described elsewhere.<sup>25,26</sup> Before venipuncture, the animals were assessed by simple visual

observation, before any manipulation (attitude score). Then they were evaluated when the blood sample was drawn (cooperation score).

**Plasma cortisol**—Measurement of plasma cortisol, as a non-specific indicator of stress and pain, was done on a sample taken pre-operatively, to give a basal value before any painful stimulation. Blood samples were drawn in 3-ml heparinized tubes before anesthesia (the time varied according to the availability of the dogs) and at different times thereafter. Samples were refrigerated for up to 2 hours before being frozen at  $-70^{\circ}\text{C}$  for up to 11 months. The analysis of cortisolemia was performed using two technologies: radioimmunoassay<sup>t</sup> and chemiluminescence<sup>u</sup> after the former technique had become unavailable.

#### **Intra-operative evaluation**

**Rescue analgesia**—With an increase in HR or MAP by more than 30% of the pre-operative value, the end-tidal isoflurane concentration was increased by increments of 0.25 to 0.5%. If the hemodynamic change was sustained for more than 5 minutes despite the increase in isoflurane, or when the signs were obviously caused by surgical stimulation (for example marked and sudden increase in HR and/or MAP, abdominal ventilation or movement), rescue analgesia consisting of IV hydromorphone (0.1–0.2 mg/kg [0.045–0.09 mg/lb]) or oxymorphone (0.05–0.1 mg/kg [0.022–0.045 mg/lb]) was administered.

**End-tidal isoflurane**—Isoflurane requirements were evaluated by measuring its end-tidal concentration with a gas analyzer<sup>m</sup>.

**Hemodynamics**—Invasive arterial blood pressures and particularly MAP were measured with a catheter<sup>p</sup> inserted in a dorsal pedal artery once in the operating room, before the draping and shortly after the induction of anesthesia and the connection to a transducer<sup>q</sup> and an oscilloscope<sup>r</sup>. Failure of the arterial catheterization was a criterion of exclusion from the study. Heart rate was derived from the ECG or the pulse pressure curve if the former was not accurate.

Other—End-tidal CO<sub>2</sub> partial pressure and respiratory rate (RR) were displayed by the gas analyzer. Pulse oximetry<sup>n</sup> was used when available and arterial blood gas analysis<sup>o</sup> was performed when necessary.

### **Post-operative evaluation**

Pain score—Post-operative evaluation of the treatments extended for 24 hours after the end of anesthesia: every hour for the first 12 hours, then at 24 hours. A pain scoring system (**Table 2**) described elsewhere<sup>25,26</sup> but modified with permission of the authors was used. Data were always harvested in the same sequence, from the less to the more stimulating: visual behavioral evaluation, RR, HR and MAP, and finally the rest of the behavioral evaluation involving physical interaction. The item number 5, “manipulation of the surgical wound”, was subsequently individually analyzed and was called manipulation score to differentiate from the total pain score. The manipulation score was used in an attempt to differentiate dysphoria from true pain.

Rescue analgesia—IM or IV hydromorphone or oxymorphone was administered at the same doses as intra-operatively for a pain score greater than 5/15. If a high total pain score was attributable to dysphoria (higher than 5/15 but with a score of 0 for the manipulation of the surgical wound), a tranquilizer was administered IV, acepromazine 0.05 mg/kg (0.022 mg/lb) or diazepam 0.2 mg/kg (0.09 mg/lb).

Plasma cortisol—Blood samples were drawn in 3-ml heparinized tubes at T<sub>0</sub> corresponding to the end of anesthesia (when the isoflurane vaporizer was turned off), then at T<sub>0</sub> + 2 hours, T<sub>0</sub> + 4 hours, T<sub>0</sub> + 6 hours, T<sub>0</sub> + 8 hours, T<sub>0</sub> + 12 hours and T<sub>0</sub> + 24 hours. They were processed and analyzed as described above.

**Statistical analysis**—The different parameters evaluated and their statistics are provided in the appendix. The software used for statistical analysis was SAS<sup>v</sup>. Most of the continuous quantitative variables were analyzed with the general linear model. When a



significant difference was detected with more than two categories, Tukey's post-hoc test was used to determine honest significant differences between pairs of categories. Some quantitative ordinal variables, such as scores, were also analyzed with the linear model when the possible number of values was sufficiently high. With binary variables, such as administration or not of rescue analgesia, due to the small number of cases an exact chi-square was used, and for the categorical or quantitative ordinal variables. Quantitative discontinuous variables were analyzed with negative binomial regression. Between treatment groups, survival analysis was used to compare delays before the time when rescue analgesia was deemed necessary. Results were considered significant when  $P < 0.05$ .

## Results

**Demographic data**—The total number of animals was 36: 22 females and 14 males randomly distributed in the treatment groups as follow: 12, 13 and 11 in the MB, M and C groups, respectively. The originally planned number of 15 per group was decreased because of clinical priorities and the exclusion of some animals. Exclusion was based on several reasons: a too small number of cases in one of the initially planned categories of surgeries; failure or uncertainty about the epidural technique; or failure of arterial catheterization. No significant association was found between treatments highlighting the success of the randomization and the homogeneity of the treatment groups for these parameters (**Table 3**).

**Temporal data (Table 4)**—There were no significant differences between treatments based on the duration of surgery ( $P = 0.62$ ), of anesthesia ( $P = 0.75$ ), the delay between the epidural injection and draping ( $P = 0.12$ ) or between the epidural injection and the recovery ( $P = 0.17$ ).

### Pre-operative evaluation

Behavior—There were no significant differences between treatments based on the attitude score ( $P = 0.96$ ) and the cooperation score ( $P = 0.73$ ).

Plasma cortisol (**Table 5**)—Baseline pre-operative plasma cortisol was identical between groups ( $P = 0.20$ ).

### **Intra-operative evaluation**

Rescue analgesia (**Table 6**)—The survival analysis revealed no differences among all treatments for the time required to use rescue analgesia intra-operatively ( $P > 0.11$ ). No association was found between the number of uses of intra-operative rescue analgesia and the treatments (1 for MB, 1 for M, 4 for C,  $P = 0.24$ ).

End-tidal isoflurane (**Table 6**)—A significant effect of the treatment on the volatile anesthetic requirements was demonstrated. The minimum end-tidal concentration of isoflurane was affected ( $P = 0.015$ ); it was lower with MB than with M and C (**Figure 1**). There was no difference between M and C. The longer the delay between the epidural injection and draping, the lower the minimum end-tidal concentration ( $P = 0.031$ ). This relationship was similar in all treatment groups ( $P = 0.87$ ).

There was a statistically significant treatment effect on the maximum end-tidal concentration ( $P = 0.008$ ). The maximum end-tidal concentration of isoflurane was lower with MB than with M and C (**Figure 2**). There was no significant difference between M and C. There was an inverse relationship between the delay between the epidural injection and draping and the maximum end-tidal concentration ( $P = 0.036$ ). This relationship was similar in all treatment groups ( $P = 0.55$ ).

Hemodynamics (**Table 7**)—A treatment effect was shown on MAP ( $P = 0.0008$ ), which was lower with MB than with M and C (**Figure 3**). There was no difference between groups for the minimum MAP ( $P = 0.15$ ), however there was a marginal effect of the group on the prevalence of periods with minimum MAP. Periods with minimum MAP were 8.1

times more likely with MB than with C ( $P = 0.0172$ ), whereas they were equally probable between M and C ( $P = 0.3238$ ) or between MB and M ( $P = 0.0996$ ). Three dogs required glycopyrrolate (one in the M group and two in the C group) and two others received dobutamine (both in the MB group).

### **Post-operative evaluation**

**Pain score (Table 6)**—A significant effect of the treatment on the total pain score ( $P = 0.009$ ) for the first 12 post-operative hours was detected (**Figures 4 and 5**). Total pain scores were lower with MB than with M and C. There was no difference between M and C. There was also a significant effect of the treatment on the manipulation score ( $P < 0.0001$ ) for the first 12 post-operative hours (**Figures 6 and 7**). The manipulation score changed with time during the post-operative period ( $P < 0.0001$ ). There was no effect of pre-operative attitude and cooperation scores ( $P = 0.66$  and  $0.41$ , respectively). Manipulation scores were lower with MB than with M and C, with no difference between M and C. The profile of change of the manipulation score with time varied between treatments ( $P = 0.001$ ). The manipulation score increased generally with time but less quickly with MB than with the others. No difference was detected at  $T_0 + 24$  hours for total pain and manipulation scores.

**Rescue analgesia (Table 6)**—The survival analysis revealed no differences among all treatments for the time required to use rescue analgesia post-operatively ( $P > 0.92$ ). Contrary to the intra-operative period, an association was shown in the post-operative period ( $P = 0.005$ ) for the number of post-operative uses of rescue analgesia. It was significantly lower with MB ( $n = 0$ ) than with M ( $n = 22$ ) and C ( $n = 20$ ), with no detectable difference between M and C.

**Plasma cortisol**—Post-operative plasma cortisol varied significantly with treatment ( $P = 0.009$ ) and time ( $P < 0.0001$ ) (**Figure 8**). At  $T_0$ , plasma cortisol was significantly lower

with MB than with M and C and significantly lower with M than with C (**Table 5**). The difference between MB and C persisted only until  $T_0 + 2$  hours whereas there was no difference between MB and M or between M and C after  $T_0$ .

## **Discussion**

The results of the present study are in agreement with data of the literature, particularly concerning the superior analgesic efficacy of the MB combination when administered by epidural. Nevertheless a surprising result is the apparent lack of efficacy of M alone. As reported in the study of Hendrix et al.,<sup>9</sup> epidural M was not significantly different from the placebo control of saline. The MB combination was superior for several reasons: minimum and maximum end-tidal concentrations of isoflurane; the number of doses of post-operative rescue analgesia; as total pain and manipulation scores during the first 12 post-operative hours; and plasma cortisol concentrations during the initial post-operative period. The synergistic action of opioids and local anesthetics, when co-administered by epidural or intrathecally, has already been demonstrated in several studies.<sup>1-4</sup> This synergistic effect could, at least partly, explain the better performance of the combination in the present study.

In the present study, five aspects of the experimental protocol could have contributed to the apparent poor performance of M compared to MB. The relatively low liposolubility of morphine that determines its pharmacokinetics, increases and also delays its duration of action by the epidural route for an optimal effect. Several figures are reported for this delay, which usually ranges from 45 to 90 minutes.<sup>27,28</sup> Thus, to benefit from an optimal analgesia a minimum time of 45 minutes is required between the epidural injection and the start of the nociceptive stimulation. If surgery begins too quickly, there is

a risk that analgesia has not yet reached its optimal intensity and efficacy will be partial or null. The shorter delay of bupivacaine compared to morphine (approximately 20 minutes), and the importance of inducing effective pre-emptive analgesia,<sup>29</sup> may explain initial perception of superior analgesia associated with the combination. Even with this pre-operation and operation difference between MB and M, in the post-operative period, morphine has already reached its maximum effect. Perhaps the incapacity to prevent nociceptive sensitization by epidural M is explained by the pharmacokinetic long delay and/or insufficient analgesic effect induced by the opioid receptor stimulation. Sensitization is the result of the exaggerated and uncontrolled influx of nociceptive messages to the dorsal horn of the spinal chord and is associated with an increase in the excitability of nociceptive neurons but also of sensitive neurons that normally play no role in pain and nociception (such as A $\beta$  fibers for touch, pressure and vibrations). Sensitization is also associated with the activation of glial cells and with a decrease in the descending inhibition from the brain. Nociceptive sensitization leads to pathologic pain, which is no longer protective and is exaggerated and difficult to control. Because pre-emptive analgesia was provided with oxymorphone or hydromorphone in the premedication, central sensitization is probably unlikely. Whether pre-emptive analgesic interventions are more effective than conventional regimens in managing acute post-operative pain remains controversial. Pre-emptive analgesia is a treatment that prevents establishment of the altered sensory processing that amplifies post-operative pain. The treatment should cover the entire duration of high-intensity noxious stimulation that can lead to establishment of central and peripheral sensitization caused by incision or inflammatory injuries (during surgery and the initial post-operative period). In the meta-analysis of Ong et al.<sup>30</sup> (66 studies), the outcome measures that were analyzed were pain intensity, supplemental analgesic consumption, and time to first analgesic. They found a pronounced pre-emptive effect with epidural analgesia,

peripheral local anesthetic infiltrations, and systemic NSAID administration. Most impressive were reductions (from 44% to 58%) in supplemental analgesic consumption at very high levels of statistical significance. With systemic opioids and NMDA receptor antagonists the results were equivocal. In the systematic review of 80 studies based on pre-emptive analgesia, Moiniche et al.<sup>31</sup> concluded that there was no potential clinical value of pre-emptive analgesia in the treatment of post-operative pain and that only reviews of systemic opioids always show a negative outcome regarding pre-emptive analgesia. This finding may be attributable to a phenomenon that counteracts the effect of pre-emptive analgesia: the development of acute tolerance to the analgesic effect of opioids. Thus, the advantage of the prevention of surgery-induced sensitization is lost because of the necessity of using larger doses of opioids to overcome acute tolerance.

In animals, pain sensation is estimated indirectly through the animal's pain behavior. Pain behavior (in contrast to pain sensation) has a psychomotor component in addition to a nociceptive component. It is possible that, in animals, the psychomotor (not nociceptive) component of pain behavior is a dominant factor in assessing the level of pain, creating a profound bias in the evaluation of analgesic efficacy. For example, we could hypothesize that the initial dose of hydromorphone or oxymorphone used in the pre-medication of all dogs in our study could hide the analgesic efficacy of tested epidural protocols by 1) decreasing efficiently the nociceptive sensitization induced by the surgical procedure; 2) inducing a behavioral sensitization leading to increased psychomotor activity accentuated by the subsequent epidural M administration and falsely leading to positive assessment of animal pain; and 3) by interference at the opioid receptor to reduce epidural M analgesic efficacy (real tolerance). In the MB group, the addition of local anesthetic helps to inhibit the nociceptive sensitization and the opioid tolerance that represents the theoretical basis of the multimodal approach to perioperative pain management: binding of

local anesthetic to sites on voltage-gated Na<sup>+</sup> channels prevents opening of the channels by inhibiting the conformational changes that underlie channel activation. This stops all nervous signals when sufficient numbers of Na<sup>+</sup> channels are blocked. The increase in intra-operative plasma concentrations of cortisol in the two groups receiving M and C before surgery suggests activation of an intra-operative nociceptive barrage sufficient to result in descending hypothalamic-pituitary secretion. Local anesthetic blockade of post-operative inflammatory pain input significantly attenuated the nociceptive barrage and cortisol release. These findings suggest that the maintenance of central sensitization leading to persistent pain and hyperalgesia is dependent on input from damaged peripheral tissue, a characteristic of the post-operative period. Before the induction of anesthesia epidural MB has definitively better analgesic efficacy than M alone and should be favored in clinical settings.

There may also be ethical concerns that have precluded the total lack of pre-emptive analgesia, resulting in all dogs receiving at least one dose of potent opioid in pre-medication. Moreover, this experimental design was closer to the usual clinical context. The approach of using a control group without any analgesic would be based on a study design comparing pre-operative analgesic treatment and no treatment groups. It was shown in the past that this approach favored the demonstration of a positive effect of the analgesic pre-treatment. It is more appropriate then, to talk about “preventive analgesia” and using the term “pre-emptive analgesia” only for the limited effect on sensitization by the part of preventive treatment that begins before surgery and does not include the post-operative period. Therefore, our study was designed to establish the analgesic efficacy of pre-emptive analgesia in clinical conditions and in comparison with the study of Hendrix et al.<sup>9</sup> The presence of effective pre-operative analgesia in all groups has attenuated the differences

between treatments and could be a reason for the lack of significant difference between M and C for several data.

The strength of the criteria that may be lacking sensitivity may also have decreased the apparent efficacy of M in the use of post-operative rescue analgesia. The low tolerance for post-operative pain, with a total pain score threshold of 5/15, could also have attenuated the differences in efficacy between the treatments in favor of C.

Potential bias could have falsely amplified the differences between MB and M. Indeed, blindness was more difficult to keep during the post-operative period, because of the paraparesis often seen with bupivacaine, and the recognition of the motor block effect could have influenced the blinded evaluator. A group with epidural bupivacaine alone was not planned because it would have increased the number of subjects required for the study without conferring an absolute blindness. The groups with B would have been more distinct from those without, but not differentiating M from C. A group with bupivacaine alone would have allowed for evaluation of the interactions between M and B and to determine if the pharmacodynamic combination of M and B is additive or synergistic in nature. However the determination of the exact mechanism of action of MB was not an objective of this study. The literature provides reports on this topic.<sup>6,8</sup>

The pain scoring system used in this study, based on a categorical numerical scale, was previously published.<sup>25,26</sup> The presence of a parameter evaluating specifically the response to palpation and mobilization of the operated limb is important to differentiate a high score due to nociceptive sensitization from one caused by stress of recovery, dysphoria or separation anxiety. Several animals had a total pain score greater than 5, thus justifying rescue analgesia, but did not respond to the palpation and mobilization of the operated limb (manipulation score of 0). Some authors have emphasized, in humans, the importance to evaluate post-operative pain not only at rest but also during mobilization.<sup>21,22</sup> At rest,



different analgesic protocols of unequal efficacy may seem identical, but appear different during a physical stress. Epidural MB and M did not seem to be different at rest but a difference was evident when the patients mobilized the operated region.<sup>21,22</sup> In our study, use of the manipulation score clearly demonstrates a superior analgesic effect of MB to M, but also allows for some differences in M and C. These differences were invisible in the total pain score or the amount of rescue analgesia for each group during the experiment.

The ability of local anesthetics to induce hypotension when administered by epidural or subarachnoid routes has been known for a long time.<sup>11,13,32-38</sup> Different strategies have been used to prevent this potentially detrimental hemodynamic effect: preliminary loading with IV fluids; limiting the maximal volume of drugs and the speed of injection to minimize migration into the cranium and outside the epidural canal, and therefore minimizing the effect on the thoracolumbar sympathetic ganglia; diluting the drug to decrease its effect on the type B autonomous nervous fibers; and using vasopressor drugs. In the present study, bupivacaine was associated with lower MAP. Nevertheless, it is not excluded that these lower MAP were caused by a better analgesic effect rather than solely by a depressant hemodynamic effect, particularly because we were working in standardized conditions of minimal general anesthesia. Determining the minimum end-tidal isoflurane concentrations allowed objective detection of the intra-operative analgesic effect, and minimizing the cardiovascular consequences of the volatile agent. It was not possible to determine the predominant effect. In spite of its possible negative hemodynamic effect, the sympatholytic action of local anesthetics may be beneficial in that it may limit the vasoconstriction and decreased tissue perfusion induced by the surgical stress response<sup>28</sup> that has inflammatory and immunological consequences.<sup>39</sup> Although MAP was significantly lower with MB ( $62.5 \pm 2.6$  mm Hg) than with M ( $69.6 \pm 2.4$  mm Hg) and C ( $74.8 \pm 2.7$  mm Hg), this hypotension stayed within acceptable limits and was easy to treat

with IV fluids, or dobutamine. We can conclude that MB is safe for healthy patients undergoing elective surgical procedures; however, caution is necessary for hemodynamically unstable patients.

It has been shown in humans<sup>40</sup> and in other animal species<sup>41-47</sup> that cortisolemia is a non-specific indicator of stress and pain. Independent of stress and pain, it is known that cortisol secretion follows a circadian rhythm, with peaks and troughs occurring in a cyclic pattern, even if this has been questioned in the dog.<sup>47,48</sup> Although it might have been better to draw samples always at same times of day, the clinical context precluded such standardization. It has also been demonstrated in humans that the level of pain varied significantly during the day.<sup>49</sup> A circadian variation of the therapeutic index of several drugs has also been reported in animals.<sup>50</sup> Nonetheless, most surgeries were performed during the morning and thus the first part of the post-operative period (until T<sub>0</sub> + 12) ended around 01h00 to 02h00 AM. Thus the evaluation of pain was measured during the afternoon and early evening for almost all cases. The present study confirmed that plasma cortisol concentrations were higher in patients with more pain. However this difference was very short, as in other studies.<sup>51,w</sup> The major differences were present only during the first 2 to 4 hours of the post-operative period, although the difference in pain lasted well beyond. These results that agree with those of Hendrix et al.,<sup>9</sup> confirm that plasma cortisol concentration is a sensitive marker of response to acute nociceptive input but not for the long-term evaluation of pain.

## **Conclusion**

The present study showed, for the first time, the analgesic superiority of the epidural MB combination over M alone when administered preventively in dogs before elective

orthopedic surgeries realized in clinical conditions including a pre-emptive opioid medication. These results are in accordance with experimental and clinical data of several studies that are human and veterinary.<sup>9,10,13,a</sup> Nevertheless, it was not possible to differentiate M alone from saline (C). This could be due to the particularities of the experimental protocol. Our results clearly establish a lack of objective demonstration of beneficial effects of epidural M alone in dogs operated after having received opioid in pre-medication. However, they do not preclude its use for optimizing our analgesic protocols. It suggests that it might be better to wait a longer time after the epidural injection of M before starting the surgery. Alternatives would be to combine morphine with another opioid having a shorter delay of action, such as fentanyl, or the use of combined spinal-epidural anesthesia using both opioid and local anesthetics.<sup>52</sup> Finally, the MB combination was considered to be safe from a hemodynamic viewpoint. This study clearly establishes the indication of pre-emptive and multimodal epidural administration of morphine and bupivacaine in clinical orthopedic surgeries in dogs with a high ratio of analgesic efficacy to side effects.

### **Acknowledgment**

The authors thank the surgeons of the small animal clinic of the CHUV for their excellent cooperation during the recruitment process; the veterinary technicians of the anesthesiology unit for their participation in the random allocation of the treatment groups and in the preparation of the drugs studied; G. Beauchamp for statistical analysis and the Académie de Médecine Vétérinaire du Québec (AMVQ) for its generous financial support.

## Footnotes

<sup>a</sup>Quandt DJ, Robinson EP, Hendrix PK. Effect of pre-operative epidural lidocaine, morphine, or their combination on isoflurane concentrations in dogs. *Proc Ann Mtg Am Coll Vet Anes, Orlando, FL* 1998.

<sup>b</sup>Numorphan™, Dupont Pharma Inc., Mississauga, Ontario, Canada.

<sup>c</sup>Hydromorphone USP™, Sabex Inc., Boucherville, Quebec, Canada.

<sup>d</sup>Atravet™, Ayerst Laboratories Ltd., Montreal, Quebec, Canada.

<sup>e</sup>Glycopyrrolate USP™, Sabex Inc., Boucherville, Quebec, Canada.

<sup>f</sup>Pentothal™, Abbott Laboratories Ltd., Montreal, Quebec, Canada.

<sup>g</sup>Aerrane™, Janssen Inc., Toronto, Ontario, Canada.

<sup>h</sup>Morphine sulfate HP 25™, preservative-free, Sabex Inc., Boucherville, Quebec, Canada.

<sup>i</sup>Marcaine™ 0.5%, Sanofi Canada Inc., Markham, Ontario, Canada.

<sup>j</sup>NaCl 0.9% preservative-free™, Astra, Mississauga, Ontario, Canada.

<sup>k</sup>Pulsator™, SIMS Portex Inc., Keene, NH, USA.

<sup>l</sup>Portex® nylon epidural catheter, 20G closed end 3 eyes, SIMS Portex Inc., Keene, NH, USA.

<sup>m</sup>Biochem 9100 Multigas Monitor®, Roxon Medi-tech Ltd., Ville-Saint-Laurent, Quebec, Canada.

<sup>n</sup>Datex-Ohmeda model 3800, Datex-Ohmeda, Louisville, CO, USA.

<sup>o</sup>Nova Stat Profile® M, Nova Biomedical, Waltham, MA, USA.

<sup>p</sup>Insyte-W™ 20 GA 1-1,16 in, Becton Dickinson Infusion Therapy Systems Inc., Sandy, UT, USA.

<sup>q</sup>Pressure monitoring kit with TruWave® disposable pressure transducer, Edwards Life Sciences, Baxter Corp., Mississauga, Ontario, Canada.

<sup>r</sup>Datascope 2000<sup>®</sup>, Datascope Corp., Paramus, NJ, USA.

<sup>s</sup>Dobutrex<sup>™</sup>, dobutamine hydrochloride, Novopharm Ltd., Toronto, Canada.

<sup>t</sup>Coat-A-Count<sup>™</sup>, Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, CA, USA.

<sup>u</sup>Immulite<sup>™</sup>, DPC, 5700 West 96<sup>th</sup> Street, Los Angeles, CA, USA.

<sup>v</sup>SAS v. 8.2, Cary, NC, USA.

<sup>w</sup>Ferreira X, Lambert L, Leblond A, et al. Comparison of analgesia and perioperative problems associated with the pre-operative use of ketoprofen and nimesulide in dogs. *Vet Anaesth Analg* 2001;28:207.

## References

1. Maves TJ, Gebhart GF. Antinociceptive synergy between intrathecal morphine and lidocaine during visceral and somatic nociception in the rat. *Anesthesiology* 1992;76:91–99.
2. Penning JP, Yaksh TL. Interaction of intrathecal morphine with bupivacaine and lidocaine in the rat. *Anesthesiology* 1992;77:1186–1200.
3. Wang C, Chakrabarti MK, Phil M, et al. Specific enhancement by fentanyl of the effects of intrathecal bupivacaine on nociceptive afferent but not on sympathetic efferent pathways in dogs. *Anesthesiology* 1993;79:766–773.
4. Kaneko M, Saito Y, Kiriwara Y, et al. Synergistic antinociceptive interaction after epidural coadministration of morphine and lidocaine in rats. *Anesthesiology* 1994;80:137–150.
5. Cullen ML, Staren ED, El-Ganzouri A, et al. Continuous epidural infusion for analgesia after major abdominal operations: a randomized, prospective, double-blinded study. *Surgery* 1985;98:718–727.
6. Akerman B, Arweström E, Post C. Local anesthetics potentiate spinal morphine antinociception. *Anesth Analg* 1988;67:943–948.
7. Valverde A, Dyson DH, Cockshutt JR, et al. Comparison of the hemodynamic effects of halothane alone and halothane combined with epidurally administered morphine for anesthesia in ventilated dogs. *Am J Vet Res* 1991;52:505–509.
8. Tejawani GA, Rattan AK, Mc Donald JS. Role of spinal opioid receptors in the antinociceptive interactions between intrathecal morphine and bupivacaine. *Anesth Analg* 1992;74:726–734.
9. Hendrix PK, Raffé MR, Robinson EP, et al. Epidural administration of bupivacaine, morphine, or their combination for post-operative analgesia in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1996;209:598–607.
10. Torske KE, Dyson DH, Pettifer G. End tidal halothane concentration and post-operative analgesia requirements in dogs: a comparison between intravenous oxymorphone and epidural bupivacaine alone or mixed with oxymorphone. *Can Vet J* 1998;39:361–369.
11. Torske KE, Dyson DH, Conlon PD. Cardiovascular effects of epidurally administered oxymorphone and oxymorphone-bupivacaine combination in halothane-anesthetized dogs. *Am J Vet Res* 1999;60:194–200.
12. Nishiyama T, Hanaoka K. The effects of epidural bupivacaine, morphine, and their combination on thermal nociception with different stimulus intensity in rats. *Anesth Analg* 2000;91:652–656.
13. Troncy E, Junot S, Keroack S, et al. Results of preemptive epidural administration of morphine with or without bupivacaine in dogs and cats undergoing surgery: 265 cases (1997–1999). *J Am Vet Med Assoc* 2002;221:666–672 (erratum in *J Am Vet Med Assoc* 2002;221:1149).

14. Logas WG, El-Baz N, El-Ganzouri A, et al. Continuous thoracic epidural analgesia for post-operative pain relief following thoracotomy: a randomized prospective study. *Anesthesiology* 1987;67:787–791.
15. Douglas MJ, McMorland GH, Janzen JA. Influence of bupivacaine as an adjuvant to epidural morphine for analgesia. *Anesth Analg* 1988;67:1138–1141.
16. Badner NH, Reimer EJ, Komar WE, et al. Low-dose bupivacaine does not improve post-operative epidural fentanyl analgesia in orthopedic patients. *Anesth Analg* 1991;72:337–341.
17. Badner NH, Komar WE. Bupivacaine 0.1% does not improve post-operative epidural fentanyl analgesia after abdominal or thoracic surgery. *Can J Anaesth* 1992;39:330–336.
18. Kehlet H, Dahl JB. The value of “multimodal” or “balanced analgesia” in post-operative pain treatment. *Anesth Analg* 1993;77:1048–1056.
19. Jørgensen H, Fomsgaard JS, Dirks J, et al. Effects of epidural bupivacaine vs combined epidural bupivacaine and morphine on gastrointestinal function and pain after major gynaecological surgery. *Br J Anaesth* 2001;87:727–732.
20. Torda TA, Hann P, Mills G, et al. Comparison of extradural fentanyl, bupivacaine and two fentanyl-bupivacaine mixtures for pain relief after abdominal surgery. *Br J Anaesth* 1995;74:35–40.
21. Dahl JB, Rosenberg J, Hansen BL et al. Differential analgesic effects of low-dose epidural morphine and morphine-bupivacaine at rest and during mobilization after major abdominal surgery. *Anesth Analg* 1992;74:362–365.
22. Barzoi G, Carluccio S, Bianchi B, et al. Morphine plus bupivacaine vs morphine peridural analgesia in abdominal surgery: the effects on post-operative course in major hepatobiliary surgery. *HPB Surgery* 2000;11:393–399.
23. Valverde A, Dyson DH, McDonell WN. Epidural morphine reduces halothane MAC in the dog. *Can J Anaesth* 1989;36:629–632.
24. Kiffer F, Joly A, Wodey E, et al. The effect of pre-operative epidural morphine on post-operative analgesia in children. *Anesth Analg* 2001;93:598–600.
25. Pibarot P, Dupuis J, Grisneaux E, et al. Comparison of ketoprofen, oxymorphone hydrochloride, and butorphanol in the treatment of post-operative pain in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1997;211:438–444.
26. Grisneaux E, Pibarot P, Dupuis J, et al. Comparison of ketoprofen and carprofen administered prior to orthopedic surgery for control of post-operative pain in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1999;215:1105–1110.
27. Valverde A, Dyson DH, Mc Donell WN, et al. Use of epidural morphine in the dog for pain relief. *Vet Comp Orthop Traumatol* 1989;2:55–58.
28. Troncy E. Epidural analgesia in the dog and the cat [in French]. *Le Médecin Vétérinaire du Québec* 1998;28:24–32.

29. Muir WW, Woolf CJ. Mechanisms of pain and their therapeutic implications. *J Am Vet Med Assoc* 2001;219:1346–1356.
30. Ong CK-S, Lirk P, Seymour RA, Jenkins BJ. The efficacy of preemptive analgesia for acute postoperative pain management: a meta-analysis. *Anesth Analg* 2005;100:757–773.
31. Moiniche S, Kehlet H, Dahl JB. A qualitative and quantitative systematic review of preemptive analgesia for postoperative pain relief. *Anesthesiology* 2002;96:725–741.
32. Bromage PR. Physiology and pharmacology of epidural analgesia. *Anesthesiology* 1967;28:592–622.
33. Persson F. Epidural analgesia in dogs with special reference to the intraarterial blood pressure. *Acta Vet Scand* 1970;11:186–196.
34. Hallworth D, Jellicoe JA, Wilkes RG. Hypotension during epidural anaesthesia for caesarean section. *Anaesthesia* 1982;37:53–56.
35. Lewis M, Thomas P, Wilkes RG. Hypotension during epidural analgesia for caesarean section. *Anaesthesia* 1983;38:250–253.
36. Nolte I, Watney GCG, Hall LW. Cardiovascular effects of epidural blocks in dogs. *J Small Anim Pract* 1983;24:17–21.
37. Franquelo C, Toledo A, Manubens J, et al. Bupivacaine disposition and pharmacologic effects after intravenous and epidural administrations in dogs. *Am J Vet Res* 1995;56:1087–1091.
38. Ngan Kee WD, Khaw KS, Ng FF. Prevention of hypotension during spinal anesthesia for cesarean delivery. An effective technique using combination phenylephrine infusion and crystalloid cohydration. *Anesthesiology* 2005;103:744–750.
39. Kona-Boun JJ, Silim A, Troncy E. Immunologic aspects of veterinary anesthesia and analgesia. *J Am Vet Med Assoc* 2005;226:355–63.
40. Domzal T, Szczudlik A, Kwasucki J, et al. Plasma cortisol concentrations in patients with different circadian pain rhythm. *Pain* 1983;17:67–70.
41. Smith JD, Allen SW, Quandt JE, et al. Indicators of post-operative pain in cats and correlation with clinical criteria. *Am J Vet Res* 1996;57:1674–1678.
42. Smith JD, Allen SW, Quandt JE. Changes in cortisol concentration in response to stress and post-operative pain in client-owned cats and correlation with objective clinical variables. *Am J Vet Res* 1999;60:432–436.
43. Graham MJ, Kent JE, Molony V. Effects of four analgesic treatments on the behavioral and cortisol responses of 3-week-old lambs to tail docking. *Vet J* 1997;153:87–97.
44. McMeekan CM, Mellor DJ, Stafford KJ et al. Effects of local anaesthesia of 4 to 8 hours' duration on the acute cortisol response to scoop dehorning in calves. *Aust Vet J* 1998;76:281–285.



45. Sutherland MA, Mellor DJ, Stafford KJ, et al. Acute cortisol responses of lambs to ring castration and docking after the injection of lignocaine into the scrotal neck or testes at the time of ring application. *Aust Vet J* 1999;77:738–741.
46. Thornton PD, Waterman-Pearson AE. Quantification of the pain and distress response to castration in young lambs. *Res Vet Sci* 1999;66:107–118.
47. Martin PA, Crump MH. The adrenal gland. In: Pineda MH, Dooley MP, eds. *McDonald's veterinary endocrinology and reproduction*. Iowa State Press, 2003, 5<sup>e</sup> edition, ch.6.
48. Kemppainen RJ. Principles of glucocorticoid therapy in nonendocrine diseases. In: Kirk RW, ed. *Current veterinary therapy: small animal practice IX*. Saunders, 1986:954–962.
49. Glynn CJ, Lloyd JW. The diurnal variation in perception of pain. *Proc Roy Soc Med* 1976;69:369–372.
50. Moore Ede MC. Circadian rhythms of drug effectiveness and toxicity. *Clin Pharmacol Ther* 1973;14:925–935.
51. Grøndahl-Nielsen C, Simonsen HB, Damkjer Lund J, et al. Behavioral, endocrine and cardiac responses in young calves undergoing dehorning without and with use of sedation and analgesia. *Vet J* 1999;158:14–20.
52. Novello L, Corletto F. Combined spinal-epidural anesthesia in a dog. *Vet Surg* 2006;35(2):191–197.

## Tables and figures

**Table 1-Pre-operative attitude and cooperation scores**

<u>Behavioral criteria</u>	<u>Score</u>
<u>General attitude</u>	
Apathetic or indifferent	1
Friendly	2
Nervous, submissive	3
Very nervous, tries to move away	4
Aggressive	5
<u>Cooperation during venipuncture</u>	
No objection	0
Recognizes injection, no complaint	1
Objects, but does not try to bite	2
Tries to bite, struggles violently	3

**Table 2-Post-operative pain scoring system**

<b>Criteria</b>	<b>Score</b>
<b><u>1-Vocalization</u></b>	
No crying	0
Crying, responds to calm voice	1
Crying, does not respond to calm voice	2
<b><u>2-Agitation</u></b>	
Asleep or calm	0
Mild agitation	1
Moderate agitation	3
Severe agitation	4
<b><u>3-Respiration</u></b>	
Normal	0
Mild abdominal assistance	1
Marked abdominal assistance	2
<b><u>4-Heart rate</u></b>	
< 10% increase relatively to the pre-operative value	0
10-30% increase relatively to the pre-operative value	1
31-50% increase relatively to the pre-operative value	2
> 50% increase relatively to the pre-operative value	3
<b><u>5-Manipulation of the surgical wound</u></b>	
No response	0
Minimal response, tries to move away	1
Turns head toward site, slight vocalization	2
Turns head toward site, loud vocalization	3
Turns head with intention to bite, howls	4

The evaluation rigorously used this standardized approach from item 1 to 5. For item 5, the value was defined as the response of the animal to stimuli of increasing intensity. They consisted in gentle pressures on the surgical wound followed by gentle flexions and extensions of the affected joint.

Table 3-Demographic data

	MB	M	C
<b>CCLR</b>	10 <sup>a</sup>	10 <sup>a</sup>	8 <sup>a</sup>
<b>FHNE</b>	2 <sup>a</sup>	3 <sup>a</sup>	3 <sup>a</sup>
<b>Age (months)</b>	58.69 ± 9.52 <sup>a</sup>	45.17 ± 9.17 <sup>a</sup>	51.27 ± 10.35 <sup>a</sup>
<b>Sex (M/F)</b>	5/7 <sup>a</sup>	6/7 <sup>a</sup>	3/8 <sup>a</sup>
<b>Body weight (kg)</b>	32.15 ± 2.24 <sup>a</sup>	37.14 ± 2.15 <sup>a</sup>	36.86 ± 2.43 <sup>a</sup>

<sup>a,b</sup>: indicate significantly different values.

Table 4-Temporal data

	MB	M	C
Duration of surgery (min)	120.43 ± 13.67 <sup>a</sup>	104.48 ± 13.12 <sup>a</sup>	109.70 ± 12.63 <sup>a</sup>
Duration of anesthesia (min)	228.20 ± 15.55 <sup>a</sup>	238.84 ± 13.96 <sup>a</sup>	239.19 ± 15.40 <sup>a</sup>
Delay epidural-draping (min)	39.76 ± 3.83 <sup>a</sup>	47.78 ± 3.75 <sup>a</sup>	39.55 ± 4.31 <sup>a</sup>
Delay epidural-recovery (min)	178.73 ± 5.21 <sup>a</sup>	187.23 ± 4.67 <sup>a</sup>	188.50 ± 5.25 <sup>a</sup>

<sup>a,b</sup>: indicate significantly different values.

Table 5-Plasma cortisol concentrations

	Preop	T <sub>0</sub>	T <sub>2</sub>	T <sub>4</sub>	T <sub>6</sub>	T <sub>8</sub>	T <sub>12</sub>	T <sub>24</sub>
<b>MB</b>	90.12 ± 22.95 <sup>a</sup>	70.98 ± 15.90 <sup>a</sup>	41.00 ± 15.90 <sup>a</sup>	55.61 ± 15.90 <sup>a</sup>	89.04 ± 15.90 <sup>a</sup>	96.78 ± 15.90 <sup>a</sup>	103.61 ± 15.90 <sup>a</sup>	105.61 ± 15.90 <sup>a</sup>
<b>M</b>	100.10 ± 22.14 <sup>a</sup>	133.22 ± 15.44 <sup>b</sup>	64.67 ± 15.44 <sup>ac</sup>	60.83 ± 15.44 <sup>a</sup>	93.70 ± 15.44 <sup>a</sup>	113.38 ± 15.44 <sup>a</sup>	91.12 ± 15.44 <sup>a</sup>	100.15 ± 15.89 <sup>a</sup>
<b>C</b>	55.18 ± 23.77 <sup>a</sup>	213.90 ± 17.45 <sup>c</sup>	110.42 ± 17.45 <sup>c</sup>	82.09 ± 17.45 <sup>a</sup>	107.05 ± 17.45 <sup>a</sup>	142.85 ± 17.45 <sup>a</sup>	129.49 ± 17.45 <sup>a</sup>	118.84 ± 17.45 <sup>a</sup>

Values of plasma cortisol in nmol/l. <sup>a, b, c</sup>: indicate significantly different values. Times are pre-operatively and at 0, 2, 4, 6, 8, 12 and 24 hours after the end of anesthesia.

**Table 6-Requirements in isoflurane and rescue analgesia**

	MB	M	C
Iso minimum (%)	0.70 ± 0.11 <sup>a</sup>	1.02 ± 0.10 <sup>b</sup>	1.03 ± 0.11 <sup>b</sup>
Time to iso minimum (min)	56.52 ± 13.34 <sup>a</sup>	75.57 ± 11.96 <sup>a</sup>	61.51 ± 13.44 <sup>a</sup>
Iso maximum (%)	1.17 ± 0.16 <sup>a</sup>	1.64 ± 0.14 <sup>b</sup>	1.70 ± 0.16 <sup>b</sup>
Time to iso maximum (min)	24.41 ± 11.37 <sup>a</sup>	50.15 ± 10.19 <sup>a</sup>	37.64 ± 11.45 <sup>a</sup>
Intra-operative rescue analgesia (number of administrations)	1 <sup>a</sup>	1 <sup>a</sup>	4 <sup>a</sup>
Post-operative rescue analgesia (number of administrations)	0 <sup>a</sup>	22 <sup>b</sup>	20 <sup>b</sup>
Total pain score (12 first hours)	1.64 ± 0.56 <sup>a</sup>	3.08 ± 0.49 <sup>b</sup>	3.23 ± 0.51 <sup>b</sup>
Total pain score (24 hours)	1.37 ± 0.66 <sup>a</sup>	2.07 ± 0.58 <sup>a</sup>	1.17 ± 0.59 <sup>a</sup>
Manipulation score (12 first hours)	0.26 ± 0.30 <sup>a</sup>	1.45 ± 0.26 <sup>b</sup>	1.69 ± 0.27 <sup>b</sup>
Manipulation score (24 hours)	0.73 ± 0.40 <sup>a</sup>	1.41 ± 0.35 <sup>a</sup>	0.85 ± 0.36 <sup>a</sup>

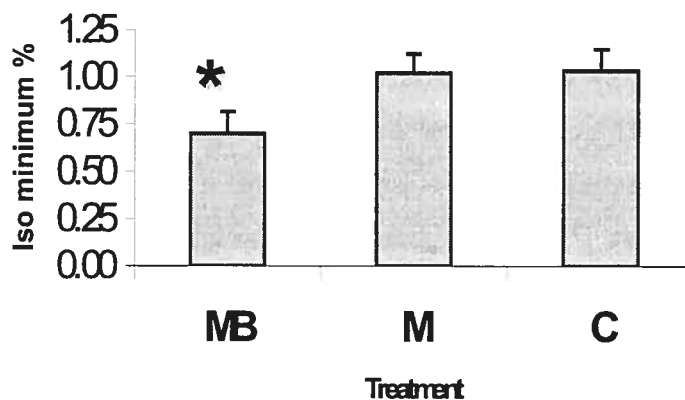
<sup>a,b</sup>: indicate significantly different values; iso = isoflurane.

**Table 7-Hemodynamic data**

	MB	M	C
Intra-operative MAP (mm Hg)	62.48 ± 2.66 <sup>a</sup>	69.62 ± 2.38 <sup>b</sup>	74.85 ± 2.68 <sup>b</sup>
Minimum MAP (mm Hg)	58.61 ± 2.19 <sup>a</sup>	62.00 ± 2.11 <sup>a</sup>	65.09 ± 2.38 <sup>a</sup>

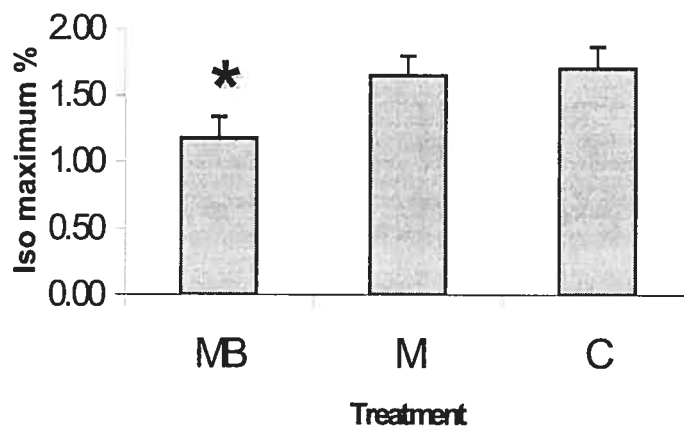
<sup>a,b</sup>: indicate significantly different values.

**Figure 1-Effect of epidural treatments on minimum end-tidal concentration (%) of isoflurane**



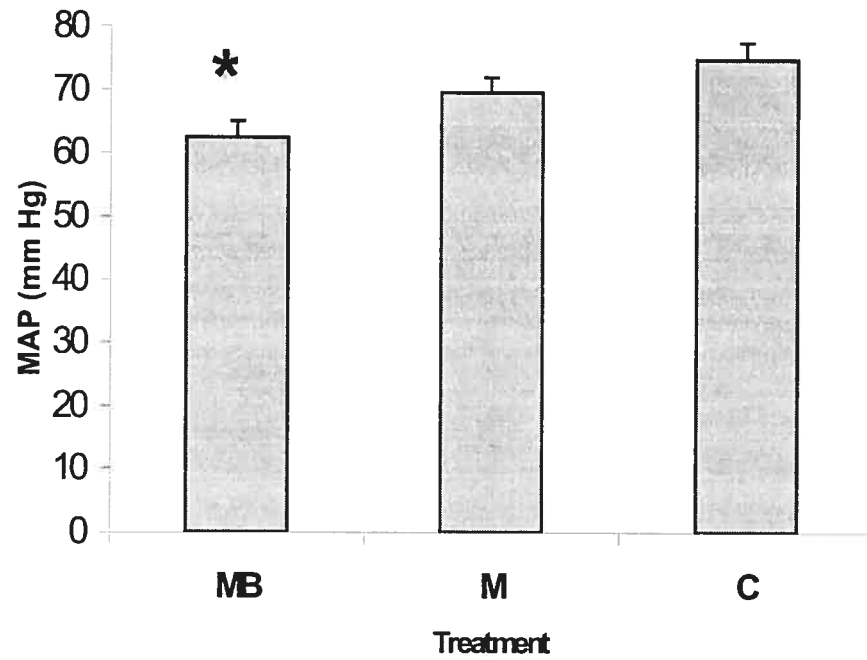
★ = significantly different from the other groups. Values are means ( $\pm$  SEM) of the minimum end-tidal concentrations established over the whole anesthetic period for each treatment group.

**Figure 2-Effect of the epidural treatments on the maximum end-tidal concentration (%) of isoflurane**



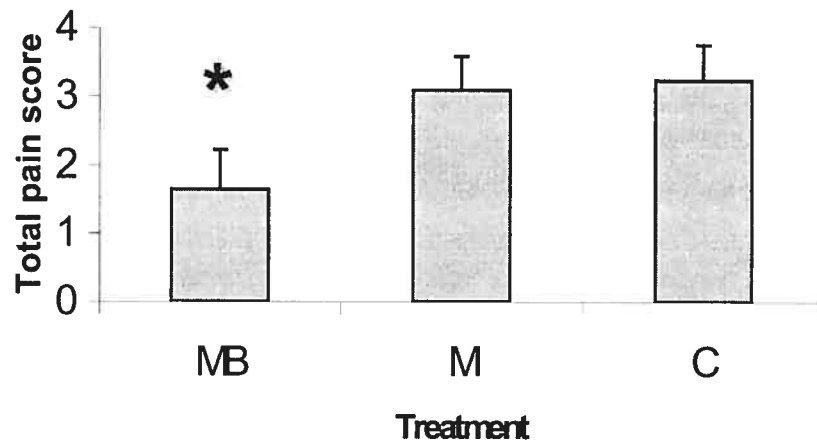
★ = significantly different from the other groups. Values are means ( $\pm$  SEM) of the maximum end-tidal concentrations established over the whole anesthetic period for each treatment group.

**Figure 3-Hemodynamic effect of the epidural treatments**



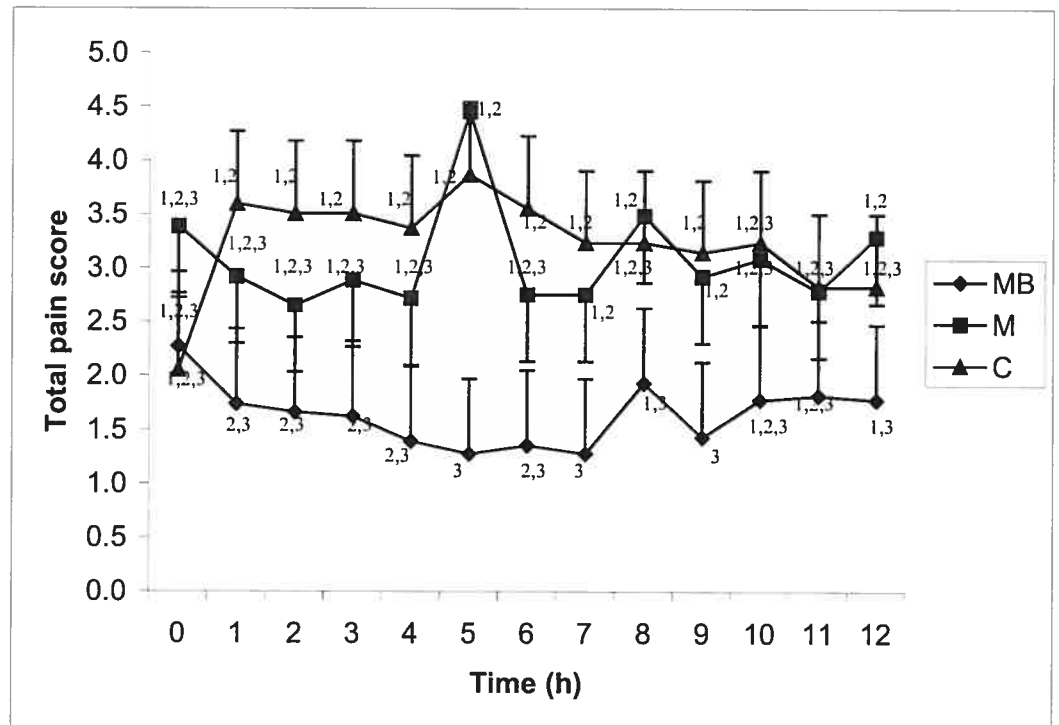
★ = significantly different from the other groups. Values are means ( $\pm$  SEM) of the MAP established over the whole anesthetic period for each treatment group.

**Figure 4-Total pain score during the 12 first post-operative hours**



★ = significantly different from the other groups. Values are means (± SEM) of the total pain scores established over the 12 first post-operative hours for each treatment group.

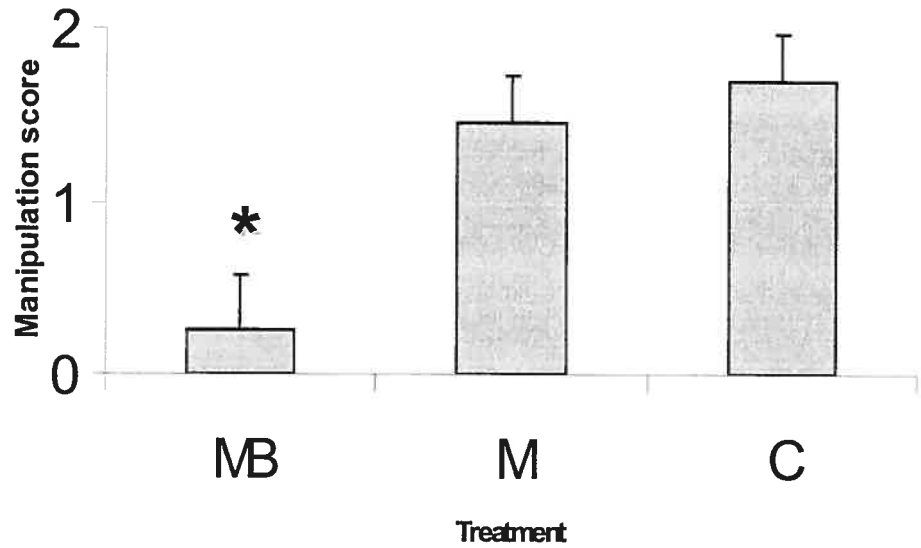
**Figure 5-Total pain score at each hour during the first 12 post-operative hours**



Values are means (± SEM) of the total pain scores established hourly during the 12 first post-operative hours for each treatment group. 1, 2, 3: different values indicate significant differences between groups: 1 = C; 2 = M; 3 = MB.

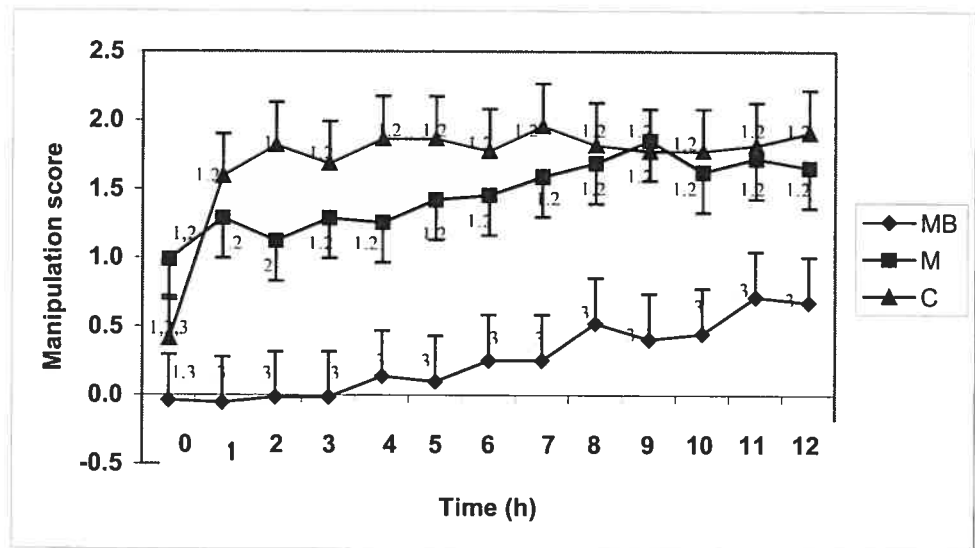


**Figure 6-Manipulation score during the 12 first post-operative hours**



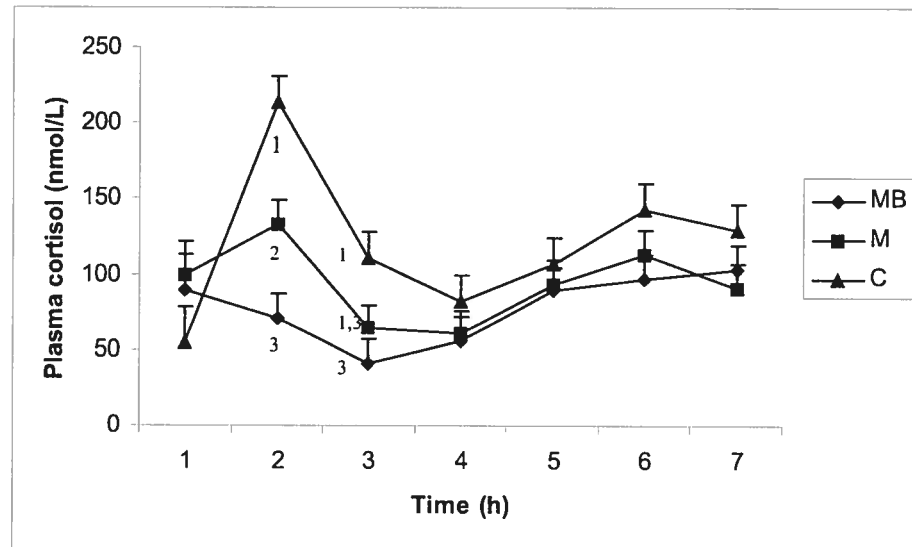
★ = significantly different from the other groups. Values are means (± SEM) of the manipulation scores established over the 12 first post-operative hours for each treatment group.

**Figure 7- Manipulation score at each hour during the first 12 post-operative hours**



Values are means (± SEM) of the manipulation scores established hourly during the 12 first post-operative hours for each treatment group. 1, 2, 3: different values indicate significant differences between groups: 1 = C; 2 = M; 3 = MB.

**Figure 8-Effect of the epidural treatments on cortisolemia**



Values are means ( $\pm$  SEM) of the plasma cortisol concentrations established at different times during the 12 first post-operative hours for each treatment group. P = pre-anesthetic value. 1, 2, 3: different values indicate significant differences between groups: 1 = C; 2 = M; 3 = MB.

## Appendix

**Parameters used: comparison of treatment groups, types of variables and associated statistical tests.**

Parameters	Types of variables	Statistical tests
Age	Quantitative continuous	Linear model
Body mass		
Duration of surgery		
Duration of anesthesia		
Delay epidural-draping		
Delay epidural-recovery		
Minimum end-tidal isoflurane concentration		
Time required to reach minimum end-tidal isoflurane concentration		
Maximum end-tidal isoflurane concentration		
Time required to reach maximum end-tidal isoflurane concentration		
Intra-operative MAP		
Minimum MAP		
Pre-operative cortisol		
Total pain score at 24 hours		
Manipulation score at 24 hours		
Post-operative cortisol	Quantitative continuous	Linear model with repeated measures
Total pain score during the first 12 post-operative hours	Qualitative ordinal	
Manipulation score during the first 12 post-operative hours		
Score of attitude	Qualitative ordinal	Exact chi-square
Score of cooperation		
Sex	Qualitative binary	
Administration of intra-operative analgesia		
Administration of post-operative analgesia		
Type of surgery	Qualitative multiple	
Delay for the use of intra-operative analgesia	Quantitative continuous	Survival analysis (model of Cox)
Delay for the use of post-operative analgesia		
Total number of analgesic doses	Quantitative discontinuous	Negative binomiale regression
Prevalence of minimum MAP		

## **QUATRIÈME CHAPITRE**

### **RÉSULTATS**

## 4.0. DONNÉES DEMOGRAPHIQUES ET TEMPORELLES

### 4.0.1. Données démographiques

Le nombre total d'animaux prévu était de 45, soit 15 par groupe de traitement. Néanmoins le nombre total de cas a dû être diminué à cause de priorités cliniques ainsi que de l'exclusion de plusieurs animaux (une dizaine) du projet. Les raisons d'exclusion concernaient le trop faible nombre de patients pour un type de chirurgie donné (groupe TPO, qui a finalement été retiré), l'incertitude ou l'échec relativement à la réalisation de la technique d'injection épidurale, ou encore l'échec du cathétérisme artériel. Le nombre final d'animaux a donc été de 36, soient 22 femelles et 14 mâles (tableau VIII).

Le test du chi-carré exact n'a révélé aucune association significative entre le rapport des sexes et le traitement ( $p = 0,70$ ). Le modèle linéaire n'a indiqué aucune différence significative entre les traitements quant à l'âge ( $p = 0,60$ ) ou la masse corporelle ( $p = 0,23$ ). Les valeurs moyennes pour l'âge et la masse corporelle étaient 3,5 ans (9 mois à 10 ans) et 29,1 kg (18 à 56 kg) respectivement. La répartition des sexes, des âges et des masses corporelles était donc homogène entre les groupes de traitements. Le nombre de cas dans les groupes MB, M et C était respectivement 12, 13 et 11. Le test du chi-carré exact n'a révélé aucune association significative entre le type de chirurgie et le traitement ( $p = 0,94$ ). La répartition des types de chirurgies était donc homogène entre les groupes de traitements.

Tableau VIII. Données démographiques

N	Race	Sexe	Age	Masse (kg)	Chirurgie
1	Lab.Reptr.	m.op.	1,5 an	28	RLCC
3	Gold.Reptr.	fem.op.	8 ans	37	RLCC
4	Rott.	fem.op.	2,5 ans	41	RLCC
5	Gold.Reptr.	fem.op.	9 mois	23	ETCF
6	croisée	fem.op.	8 ans	35	RLCC
8	Gold.Reptr.	fem.op.	5 ans	38	RLCC
9	Bouv.Bern.	mâle op.	2 ans	46	RLCC
10	Bouv.Bern.	mâle op.	18 mois	38	ETCF
11	Croisée	fem.op.	9,5 ans	37	RLCC
12	Braque All.	fem.op.	4 ans	25	RLCC
13	croisé	Mâle	1 an	30	RLCC
15	croisée	fem.op.	10 mois	25	ETCF
17	Gold.Reptr.	femelle	8 ans	38	RLCC
18	croisée	femelle	6 ans	18	RLCC
19	Lab.Reptr.	femelle	3 ans	30	RLCC
20	Bouv.Bern.	mâle op.	10 mois	34	ETCF
21	Lab.Reptr.	mâle op.	3,5 ans	38	RLCC
22	croisée	fem.op.	1 an	24	ETCF
23	Airedale	mâle op.	5 ans	48	RLCC
24	Lab.Reptr.	fem.op.	10 ans	30	RLCC
25	Bullmastiff	fem.op.	2 ans	56	RLCC
26	croisée	fem.op.	2 ans	39	RLCC
27	croisée	fem.op.	8,5 ans	36	RLCC
28	Boxer	mâle op.	7 ans	30	RLCC
29	Gold.Reptr.	fem.op.	6,5 ans	32,5	RLCC
30	Gold.Reptr.	fem.op.	6 ans	31	RLCC
32	Gold.Reptr.	mâle op.	6 ans	44	RLCC
33	croisée	fem.op.	4 ans	37	RLCC
34	Lab.Reptr.	mâle op.	2 ans	38	ETCF
35	Lab.Reptr.	mâle op.	6 ans	43,5	RLCC
36	croisé	mâle op.	7 ans	55	RLCC
37	Braque All.	mâle op.	5 ans	38	RLCC
38	Lab.Reptr.	femelle	3 ans	32	ETCF
39	Labernois	fem.op.	2 ans	38,5	ETCF
40	Lab.Reptr.	fem.op.	7 ans	38	RLCC
41	Croisé	mâle op.	6 ans	36	RLCC

Légende du tableau VIII : N = numéro attribué à chaque patient par ordre chronologique d'inclusion dans l'étude ; Lab. Retr. = Labrador Retriever ; Gold. Retriever = golden Retriever ; Rott. = Rottweiler ; Bouv. Bern. = Bouvier Bernois ; Braque All. = Braque Allemand ; fem. = femelle ; op. = stérilisé

#### 4.0.2. Données temporelles

La durée de la chirurgie et de l'anesthésie, ou encore le délai entre l'injection épidurale et le début de la stimulation nociceptive pouvaient avoir une influence sur l'efficacité du traitement. Ces données temporelles ont donc été évaluées (tableau IX). Le modèle linéaire n'a indiqué aucune différence significative entre les traitements quant à la durée de la chirurgie ( $p = 0,62$ ) et de l'anesthésie ( $p = 0,75$ ). De même, le modèle linéaire n'a indiqué aucune différence significative entre les traitements quant au délai entre l'injection épidurale et le drapé ( $p = 0,12$ ) ou entre l'injection épidurale et le réveil ( $p = 0,17$ ). Les délais entre l'injection épidurale et le drapé étaient 42,3 min (25-60), 50,4 min (35-80) et 43,1 min (25-60) pour C, M et MB respectivement.

Les délais requis pour l'atteinte de niveaux donnés d'isoflurane ou pour l'administration d'analgésie de secours ont aussi été analysés et sont décrits plus loin.

Tableau IX. Données temporelles

N	Tx	Durée anesth.	Durée chir.	Débit apid-to	Débit apid-To	% Iso minimal	Débit % Iso minimal	% Iso maximal	Débit % Iso maximal	Débit to-analg.	Débit To-analg.
1	MB	200	105	40	150	1,24	15	1,66	35	20	.
3	C	215	125	35	180	0,9	110	1,67	10	.	.
4	M	270	145	45	215	1,01	145	1,72	35	.	.
5	M	180	75	40	135	0,85	70	1,63	30	.	.
6	C	165	75	35	130	1,33	10	1,75	25	10	0
8	MB	170	95	25	140	0,94	85	1,56	30	.	.
9	M	300	175	35	245	1,02	145	1,81	20	.	30
10	C	225	115	35	175	0,82	100	1,85	50	.	.
11	MB	270	170	40	225	0,82	100	1,67	10	.	.
12	C	140	140	50	200	0,94	105	1,45	20	.	120
13	M	180	60	50	135	0,97	55	1,41	30	.	.
15	MB	190	75	40	150	0,54	20	1,11	10	.	.
17	C	225	115	50	170	1,25	120	1,81	30	20	120
18	MB	170	80	50	155	0,95	75	1,5	25	.	.
19	M	215	100	55	165	0,93	100	1,83	30	.	300
20	M	225	110	45	170	1,52	75	1,87	85	.	.
21	C	200	95	50	165	1,34	5	2	20	5	0
22	C	180	75	25	125	1,39	55	2,43	25	.	480
23	M	250	120	80	230	0,78	90	1,7	20	.	180
24	MB	205	110	50	170	0,98	55	1,91	95	.	.
25	C	290	185	60	270	0,74	185	1,78	60	.	.
26	C	235	135	35	195	1,41	5	2,63	90	.	.
27	M	240	125	55	200	1,14	130	2,69	85	.	0
28	MB	200	125	40	170	0,71	115	1,56	20	.	.
29	M	185	85	45	150	1,39	20	2	60	.	.
30	MB	225	160	30	200	0,5	125	1,25	20	.	.
32	M	170	95	45	160	0,7	105	1,05	15	25	0
33	MB	215	125	45	185	0,45	100	1	0	.	.
34	MB	180	75	45	135	0,25	60	0,75	5	.	.
35	C	195	65	45	165	0,95	15	1,05	5	25	60
36	M	215	75	75	205	0,45	80	1,15	15	.	60
37	MB	215	100	60	190	0,55	70	1,05	10	.	.
38	C	195	70	35	150	0,55	50	1,15	15	.	.
39	M	140	50	45	130	0,8	50	1,36	30	.	.
40	M	220	90	.	.	0,8	65	1,25	30	.	0
41	MB	255	155	50	240	0,4	80	1,25	15	.	.



Légende du tableau IX : les durées et délais sont exprimés en minutes. N = numéro attribué à chaque patient par ordre chronologique d'inclusion dans l'étude ; Tx = traitement épidural ; anesth. = anesthésie ; chir. = chirurgie ; épid. = épidurale ; iso = isoflurane ; perop. = per-opératoire ; postop. = post-opératoire ; délai épid.- $t_0$  = délai entre l'injection épidurale et le drapé ; délai épid.- $T_0$  = délai entre l'injection épidurale et la fin de l'anesthésie ; % iso minimal (maximal) = concentration minimale (maximale) d'isoflurane en fin d'expiration ; délai % iso minimal (maximal) = délai pour atteindre la concentration minimale (maximale) d'isoflurane en fin d'expiration ; délai  $t_0$ -analg. = délai entre le drapé et le 1<sup>er</sup> usage d'analgésie de secours per-opératoire ; délai  $T_0$ -analg. = délai entre la fin de l'anesthésie et le 1<sup>er</sup> usage d'analgésie de secours post-opératoire

## **4.1. RESULTATS PRE-OPERATOIRES**

### **4.1.1. Note comportementale**

Avant chaque chirurgie, les animaux étaient évalués pour leur niveau d'anxiété et de tolérance aux manipulations, car ces paramètres pouvaient avoir une influence significative sur l'évaluation comportementale de la douleur post-opératoire (tableau X). Le test du chi-carré exact n'a révélé aucune différence significative entre les traitements pour ce qui concernait la note d'attitude ( $p = 0,96$ ) et la note de coopération ( $p = 0,73$ ).

Tableau X. Note comportementale pré-opératoire

N	Attitude	Coopération	Chirurgie	Tx
1	2	0	RLCC	MB
3	2	2	RLCC	C
4	3	2	RLCC	M
5	2	0	ETCF	M
6	4	2,5	RLCC	C
8	2	0	RLCC	MB
9	2	0	RLCC	M
10	2	0	ETCF	C
11	1	0	RLCC	MB
12	4	2	RLCC	C
13	2	2	RLCC	M
15	2	2	ETCF	MB
17	1	0	RLCC	C
18	3	0	RLCC	MB
19	2	1	RLCC	M
20	2	1	ETCF	M
21	2	0	RLCC	C
22	2	0	ETCF	C
23	3	2	RLCC	M
24	2	0	RLCC	MB
25	2	1	RLCC	C
26	3	1	RLCC	C
27	1	0	RLCC	M
28	1	0	RLCC	MB
29	1	0	RLCC	M
30	4	2	RLCC	MB
32	4	2	RLCC	M
33	2	1	RLCC	MB
34	2	2	ETCF	MB
35	2	1	RLCC	C
36	2	1	RLCC	M
37	2	1	RLCC	MB
38	2	1	ETCF	C
39	3	1,5	ETCF	M
40	2	0	RLCC	M
41	3	0	RLCC	MB

#### 4.1.2. Cortisolémie

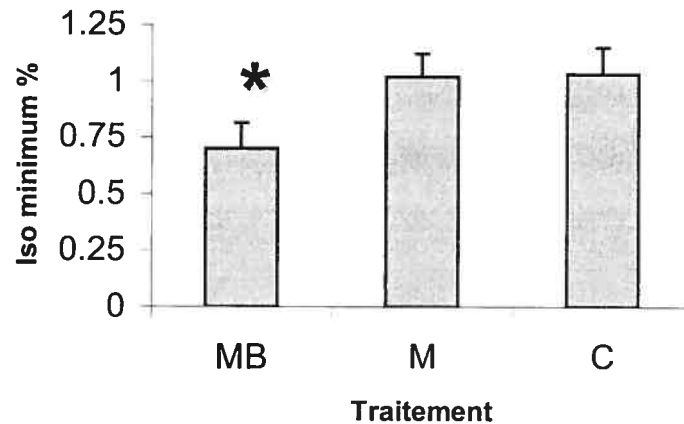
Le modèle linéaire n'a indiqué aucune différence entre les valeurs moyennes pré-opératoires de la concentration du cortisol des différents traitements ( $p = 0,20$ ).

## 4.2. RESULTATS PER-OPERATOIRES

### 4.2.1. Besoin en isoflurane

Le modèle linéaire a indiqué un effet significatif du traitement quant à la concentration minimale d'isoflurane ( $p = 0,015$ ). Les tests post-hoc de Tukey montraient que la concentration minimale était plus faible dans le traitement MB que dans les traitements M et C (figure 14). Il n'y avait pas de différence significative entre les traitements M et C. Plus le délai entre l'injection épidurale et le drapé était long et moins la concentration minimale était élevée ( $p = 0,031$ ). Cette relation était similaire entre les différents groupes de traitement ( $p = 0,87$ ). Il n'y avait pas d'effet de l'utilisation d'un produit analgésique durant la chirurgie ( $p = 0,75$ ), du type de chirurgie ( $p = 0,37$ ) et de la durée de la chirurgie ( $p = 0,55$ ). Le modèle linéaire n'a par contre indiqué aucun effet significatif du traitement quant au temps requis pour atteindre la concentration minimale d'isoflurane ( $p = 0,38$ ) (tableau IX). Il n'y avait pas d'effet de l'utilisation d'un produit analgésique durant la chirurgie ( $p = 0,14$ ), du type de chirurgie ( $p = 0,63$ ) et du délai entre l'injection épidurale et le drapé ( $p = 0,38$ ).

**Figure 14. Effet du traitement épidural sur la concentration minimale (%) d'isoflurane**

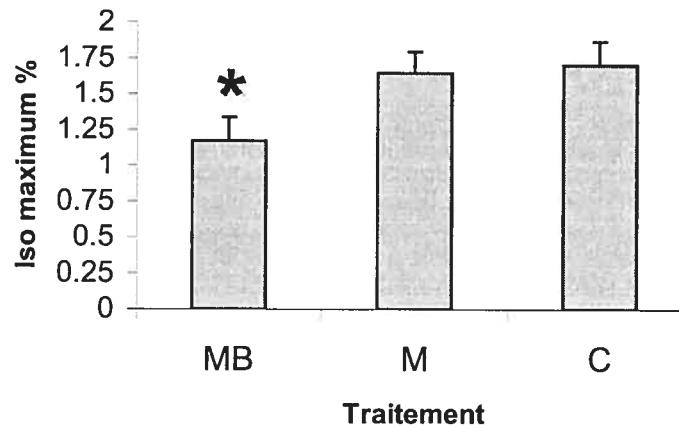


Légende de la figure 14 : ★ = significativement différent des autres groupes. Les valeurs indiquées sont les moyennes ( $\pm$  erreur-type) des concentrations minimales en fin d'expiration établies sur toute la durée de l'anesthésie pour chaque groupe de traitement.

Tout comme avec la concentration minimale d'isoflurane, le modèle linéaire a indiqué un effet significatif du traitement quant à la concentration maximale d'isoflurane ( $p = 0,008$ ). Les tests post-hoc de Tukey montraient que la concentration maximale était plus faible dans le traitement MB que dans les traitements M et C (figure 15). Il n'y avait pas de différence significative entre les traitements M et C. Plus le délai entre l'injection épidurale et le drapé était long et moins la concentration maximale était élevée ( $p = 0,036$ ). Cette relation était similaire entre les différents groupes de traitement ( $p = 0,55$ ). Il n'y avait pas d'effet de l'utilisation d'un produit analgésique durant la chirurgie ( $p = 0,18$ ), du type de chirurgie ( $p = 0,28$ ) et de la durée de la chirurgie ( $p = 0,73$ ). Le modèle linéaire n'a encore une fois indiqué aucun effet significatif du traitement quant au temps requis pour atteindre la concentration maximale d'isoflurane ( $p = 0,11$ ) (tableau IX). Il n'y

avait pas d'effet de l'utilisation d'un produit analgésique durant la chirurgie ( $p = 0,90$ ), du type de chirurgie ( $p = 0,72$ ), du délai entre l'injection épidurale et le drapé ( $p = 0,54$ ) et de la durée de la chirurgie ( $p = 0,46$ ).

**Figure 15. Effet du traitement épidural sur la concentration maximale (%) d'isoflurane**



Légende de la figure 15 : \* = significativement différent des autres groupes. Les valeurs indiquées sont les moyennes ( $\pm$  erreur-type) des concentrations maximales en fin d'expiration établies sur toute la durée de l'anesthésie pour chaque groupe de traitement.

#### 4.2.2. Besoin en analgésie de secours

Le modèle de survie de Cox n'a révélé aucune différence entre les traitements quant au temps requis pour utiliser un produit analgésique per-opératoire ( $p > 0,11$ ) (tableau IX). Le test du chi-carré exact n'a révélé aucune association significative entre l'utilisation d'un produit analgésique (utilisation = 1 si présente et 0 si absente) et le traitement ( $p = 0,24$ ) durant la période per-opératoire (tableau XI). Le nombre d'administrations d'analgésie per-opératoire a été de 1 pour MB, 1 pour M et 4 pour C (tableau XI).

Tableau XI. Données analgésiques

N	Tx	Analg. perop.	Analg. postop.	Analg. totale
1	MB	1	0	1
3	C	0	0	0
4	M	0	0	0
5	M	0	0	0
6	C	1	5	6
8	MB	0	0	0
9	M	0	1	1
10	C	0	0	0
11	MB	0	0	0
12	C	0	4	4
13	M	0	0	0
15	MB	0	0	0
17	C	1	1	2
18	MB	0	0	0
19	M	0	1	1
20	M	0	0	0
21	C	1	5	6
22	C	0	1	1
23	M	0	1	1
24	MB	0	0	0
25	C	0	0	0
26	C	0	0	0
27	M	0	2	2
28	MB	0	0	0
29	M	0	0	0
30	MB	0	0	0
32	M	1	5	6
33	MB	0	0	0
34	MB	0	0	0
35	C	1	4	5
36	M	0	6	6
37	MB	0	0	0
38	C	0	0	0
39	M	0	0	0
40	M	0	6	6
41	MB	0	0	0

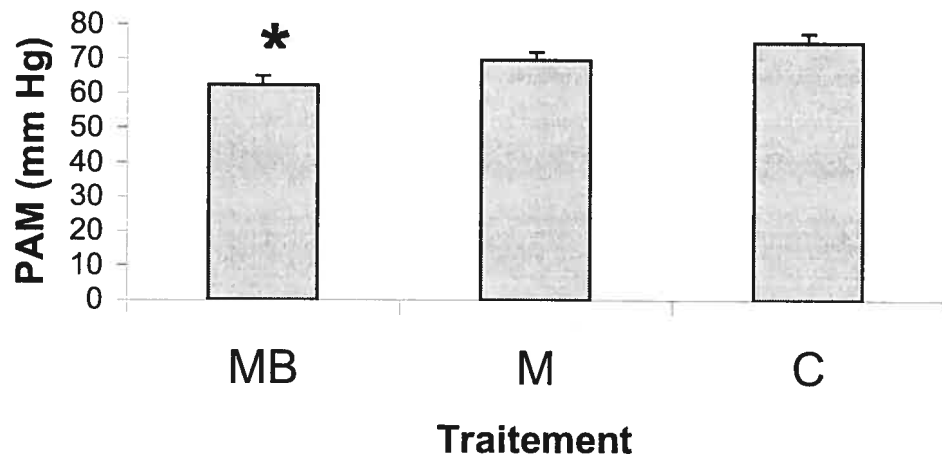
Légende du tableau XI: analg. perop. = nombre de doses d'analgésie de secours per-opératoire ; analg. postop. = nombre de doses d'analgésie de secours post-opératoire ; analg. totale = nombre total de doses d'analgésie de secours (per- et post-opératoire).

### 4.2.3. Données hémodynamiques

Le modèle linéaire a indiqué un effet significatif du traitement quant à la moyenne de la PAM durant la phase per-opératoire ( $p = 0,0008$ ). Il y avait aussi un effet du type de chirurgie ( $p = 0,004$ ). Il n'y avait pas d'effet de l'utilisation d'un produit analgésique durant la chirurgie ( $p = 0,24$ ), du délai entre l'injection épidurale et le drapé ( $p = 0,21$ ) et de la durée de la chirurgie ( $p = 0,57$ ). Les tests post-hoc de Tukey montraient que la PAM était moins élevée en moyenne dans le traitement MB que dans les traitements M et C (figure 16). Des informations concernant la PAM minimale atteinte ont été analysées. Il n'y avait aucune différence entre les groupes de traitements en ce qui concernait la valeur minimale de la PAM atteinte ( $p = 0,15$ ). Par la suite, une valeur minimale acceptable de 60 mm Hg a été déterminée pour la PAM et la prévalence des périodes de mesures durant lesquelles la PAM était égale ou inférieure à cette valeur a été analysée. Un effet marginal du traitement a été détecté : les périodes durant lesquelles la PAM était égale ou inférieure à la valeur minimale acceptable précédemment définie étaient 8,1 fois plus probables avec MB qu'avec C ( $p = 0,0172$ ). Par contre cette prévalence n'était pas significativement différente entre M et C ( $p = 0,3238$ ) et entre MB et M ( $p = 0,0996$ ).

La PAM était aussi moins élevée dans la chirurgie de type ETCF que dans la chirurgie de type RLCC.



**Figure 16. Effet hémodynamique du traitement épidural**

Légende de la figure 16 : ★ = significativement différent des autres groupes. Les valeurs indiquées sont les moyennes ( $\pm$  erreur-type) des PAM établies sur toute la durée de l'anesthésie pour chaque groupe de traitement.

## 4.3. RESULTATS POST-OPERATOIRES

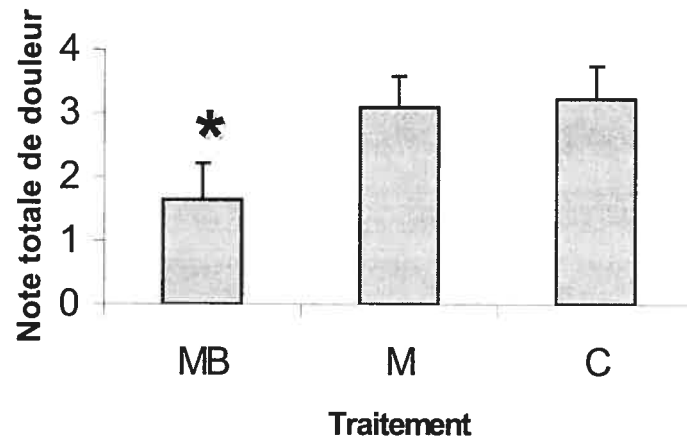
### 4.3.1. Note totale de douleur

L'évaluation comportementale post-opératoire, au moyen de la grille décrite précédemment, a permis de définir deux types de notes : une note totale, combinant des paramètres plus ou moins spécifiques de la douleur, ainsi qu'une note plus spécifique, à savoir la note de manipulation de la zone opérée, afin de différencier la dysphorie de la douleur réelle.

Le modèle linéaire à mesures répétées, avec le temps comme facteur répété, a indiqué un effet significatif du traitement sur la note totale ( $p = 0,009$ ) durant les 12 premières heures post-opératoires (figure 17). Il n'y avait pas d'effet de l'heure durant la phase post-opératoire ( $p = 0,72$ ), de l'utilisation d'un produit analgésique durant la phase per-opératoire ( $p = 0,15$ ), de la note d'attitude pré-opératoire ( $p = 0,28$ ) et de la note de coopération pré-opératoire ( $p = 0,17$ ). L'effet du traitement était similaire durant toute la phase post-opératoire jusqu'à 12 heures ( $p = 0,31$ ) (figure 18). Les tests post-hoc de Tukey montraient que la note était plus faible dans le traitement MB que dans les traitements M et C. Il n'y avait pas de différence entre les traitements M et C.

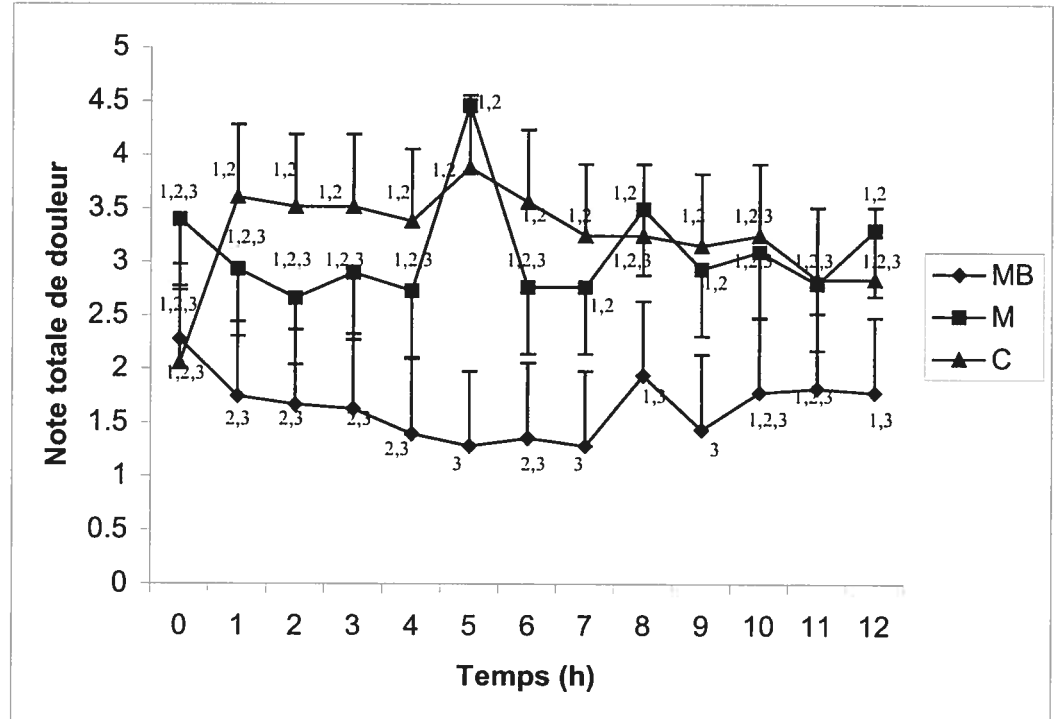
Le modèle linéaire n'a indiqué aucun effet significatif du traitement quant à la note totale à 24 heures ( $p = 0,34$ ). Il n'y avait pas non plus d'effet de l'utilisation d'un produit analgésique durant la phase per-opératoire ( $p = 0,20$ ), de la note d'attitude pré-opératoire ( $p = 0,99$ ) et de la note de coopération pré-opératoire ( $p = 0,34$ ).

Figure 17. Note totale de douleur durant les 12 premières heures post-opératoires



Légende de la figure 17 : ★ = significativement différent des autres groupes. Les valeurs indiquées sont les moyennes ( $\pm$  erreur-type) des notes totales de douleur établies sur les 12 premières heures post-opératoires pour chaque groupe de traitement.

**Figure 18. Note totale de douleur en fonction du temps durant les 12 premières heures post-opératoires**



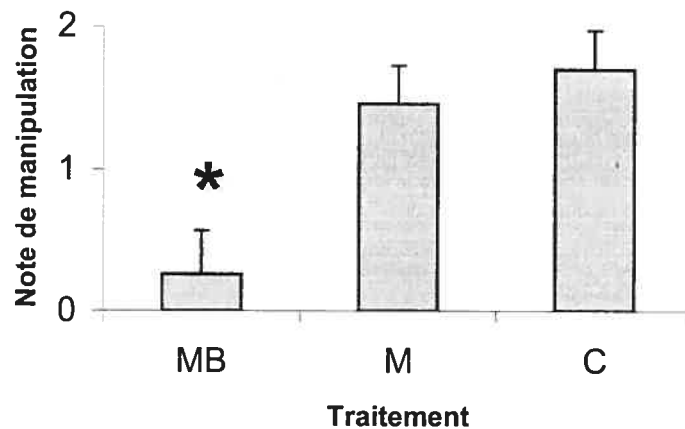
Légende de la figure 18 : Les valeurs indiquées sont les moyennes ( $\pm$  erreur-type) des notes totales de douleur établies à chaque heure durant les 12 premières heures post-opératoires pour chaque groupe de traitement. 1,2,3: des valeurs différentes indiquent des différences significatives entre les groupes: 1 = C, 2 = M, 3 = MB.

#### 4.3.2. Note de manipulation

Le modèle linéaire à mesures répétées, avec le temps comme facteur répété, a également indiqué un effet significatif du traitement sur la note de manipulation ( $p < 0,0001$ ) durant les 12 premières heures post-opératoires (figure 19). Il y avait aussi un effet de l'heure durant la phase post-opératoire ( $p < 0,0001$ ). Il n'y avait pas d'effet de l'utilisation d'un produit analgésique durant la phase per-opératoire ( $p = 0,21$ ), de la note d'attitude pré-opératoire ( $p = 0,66$ ) et de la note de coopération pré-opératoire ( $p = 0,41$ ). Les tests post-hoc de Tukey montraient que la note était plus faible dans le traitement MB que dans les traitements M et C. Il

n'y avait pas de différence entre les traitements M et C. Le profil de changement dans le temps de la note de manipulation variait d'un traitement à l'autre ( $p = 0,001$ ). La note de manipulation augmentait généralement dans le temps mais moins rapidement dans le traitement MB que dans les deux autres (figure 20).

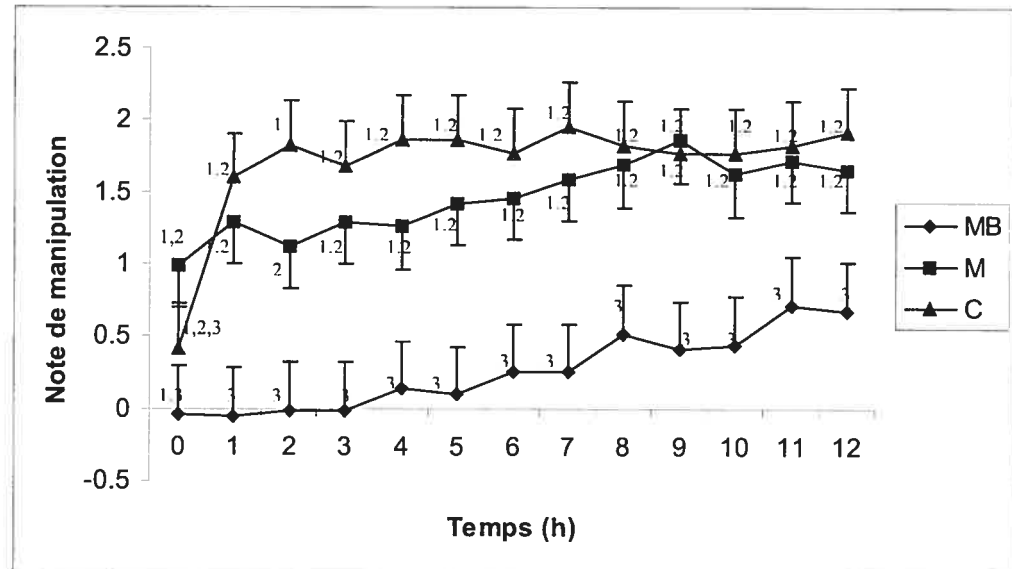
**Figure 19. Note de manipulation durant les 12 premières heures post-opératoires**



Légende de la figure 19 : \* = significativement différent des autres groupes. Les valeurs indiquées sont les moyennes ( $\pm$  erreur-type) des notes de manipulation établies sur les 12 premières heures post-opératoires pour chaque groupe de traitement.

Le modèle linéaire n'a pas indiqué d'effet significatif du traitement quant à la note de manipulation à 24 heures ( $p = 0,16$ ). Il n'y avait pas d'effet de l'utilisation d'un produit analgésique durant la phase per-opératoire ( $p = 0,24$ ), de la note d'attitude pré-opératoire ( $p = 0,73$ ) et de la note de coopération pré-opératoire ( $p = 0,36$ ).

**Figure 20. Note de manipulation en fonction du temps durant les 12 premières heures post-opératoires**



Légende de la figure 20 : Les valeurs indiquées sont les moyennes ( $\pm$  erreur-type) des notes de manipulation établies à chaque heure durant les 12 premières heures post-opératoires pour chaque groupe de traitement. 1,2,3: des valeurs différentes indiquent des différences significatives entre les groupes: 1 = C, 2 = M, 3 = MB.

#### 4.3.3. Besoin en analgésie de secours (tableau XI)

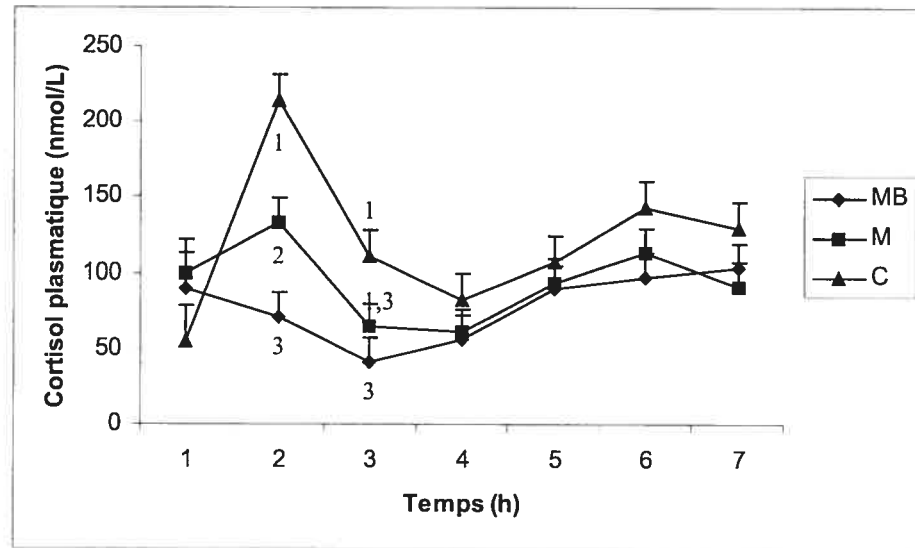
Le modèle de survie de Cox n'a révélé aucune différence entre les traitements quant au temps requis pour utiliser un produit analgésique post-opératoire ( $p > 0,92$ ). Le test du chi-carré exact a révélé une association significative entre l'utilisation d'un produit analgésique (utilisation = 1 si présente et 0 si absente) et le traitement durant la période post-opératoire ( $p = 0,005$ ). Les comparaisons deux à deux montraient que l'utilisation était significativement plus fréquente dans les traitements C (20) et M (22) que dans le traitement MB (0). Il n'y avait pas de différence entre les traitements C et M.

Le nombre total (per- et post-opératoire) d'administrations d'analgésie de secours a été analysé. La régression binomiale négative a révélé un effet significatif du traitement ( $p = 0,0007$ ), du type de chirurgie ( $p = 0,004$ ) mais aucun effet du délai entre l'injection épidurale et le drapé ( $p = 0,42$ ). Plus la durée de la chirurgie était longue et moins le nombre d'administrations était élevé ( $p = 0,015$ ). Les comparaisons multiples a priori ont montré que le nombre total d'administrations était moindre dans le traitement MB (1) que dans les traitements M (23) et C (24) et qu'il n'y avait pas de différence entre les traitements M et C. Le nombre total d'administrations était aussi moins élevé dans le type de chirurgie ETCF que dans le type RLCC.

#### **4.3.4. Cortisolémie**

Le modèle linéaire à mesures répétées a indiqué un effet significatif du traitement ( $p = 0,009$ ) et du temps ( $p < 0,0001$ ) sur la concentration moyenne du cortisol (figure 21).

**Figure 21. Effet du traitement épidural en fonction du temps sur la cortisolémie durant les 12 premières heures post-opératoires**



Légende de la figure 21 : Les valeurs indiquées sont les moyennes ( $\pm$  erreur-type) des concentrations plasmatiques de cortisol établies aux temps indiqués pour chaque groupe de traitement. P = valeurs de base pré-anesthésiques. 1,2,3: des valeurs différentes indiquent des différences significatives entre les groupes: 1 = C, 2 = M, 3 = MB.

L'effet du traitement variait selon le temps ( $p = 0,002$ ). Il n'y avait pas d'effet de la valeur pré-opératoire de cortisol ( $p = 0,22$ ) ni des notes de coopération ( $p = 0,91$ ) ou d'attitude ( $p = 0,41$ ). Les comparaisons post-hoc de Tukey montraient que, sur toute la période, la concentration moyenne était moins élevée dans le traitement MB que dans le traitement C. Il n'y avait pas de différence entre les traitements MB et M et entre les traitements M et C. Les contrastes a priori indiquaient qu'au temps  $T_0$ , correspondant au début de la période post-anesthésique, la concentration était significativement moins élevée dans le traitement MB que dans les traitements M et C et significativement moins élevée dans le traitement M que dans le traitement C. La différence entre les traitements MB et C a persisté jusqu'au temps  $T_0 + 2$  alors qu'il n'y avait plus de différence entre les traitements



MB et M et entre les traitements M et C après  $T_0$ . Les plus grandes différences étaient donc présentes dans les deux premières heures.

## **CINQUIÈME CHAPITRE**

### **DISCUSSION**

## **5.0. VALIDATION DES HYPOTHESES**

### **5.0.1. Supériorité analgésique de la combinaison morphine-bupivacaïne sur la morphine et la saline seules**

Les résultats de la présente étude sont en accord avec plusieurs données de la littérature ainsi qu'avec l'impression clinique en ce qui concerne l'efficacité analgésique supérieure de la combinaison morphine-bupivacaïne administrée par voie épidurale, comparativement à la morphine seule (Hendrix et al. 1996, Troncy et al. 2002). Cette supériorité était présente aussi bien durant la période per-opératoire que durant la période post-opératoire.

Les concentrations per-opératoires d'isoflurane étaient significativement plus faibles dans le groupe MB, par comparaison avec le groupe M et le groupe contrôle placebo. Un résultat intéressant relativement à la concentration d'isoflurane est que celle-ci était d'autant plus basse que le délai entre l'injection épidurale et le début de la chirurgie était long. Cette relation était similaire pour tous les groupes. Deux phénomènes permettent d'expliquer cet effet favorable du temps sur la baisse de la concentration d'isoflurane nécessaire. Tout d'abord, une durée plus longue entre l'injection épidurale et l'incision chirurgicale permettait aux agents analgésiques administrés par voie épidurale d'agir plus efficacement, en relation avec leur délai d'action spécifique. Ensuite, il est possible qu'un temps plus long écoulé sous anesthésie générale avant le début de la chirurgie favorisait l'atteinte d'un équilibre des pressions partielles d'isoflurane. Cet équilibre conférait une certaine stabilité anesthésique en début de chirurgie qui n'aurait peut-être pas pu être atteinte si la procédure chirurgicale avait commencé trop peu de temps

après le début de l'anesthésie, à moins d'administrer des doses élevées d'isoflurane dès le début. Cette deuxième explication n'implique pas un quelconque effet analgésique des agents injectés par voie épidurale et permettrait d'expliquer pourquoi la relation inverse entre le délai épidurale-chirurgie et les concentrations d'isoflurane était aussi présente dans le groupe contrôle placebo, a priori dénué de propriété analgésique. Elle est confirmée par la pratique clinique courante de débiter l'anesthésie volatile avec des débits d'oxygène et des concentrations d'agent volatil plus élevées, afin d'atteindre rapidement des concentrations alvéolaires de niveau chirurgical. Ce même effet peut être obtenu avec des concentrations initiales plus faibles mais après un temps plus long.

Une autre preuve de la supériorité analgésique de la combinaison morphine-bupivacaïne sur la morphine résidait dans les notes de douleur. La note totale de douleur ainsi que la note de manipulation, jugée plus spécifique de la présence de douleur au niveau du membre opéré, étaient significativement plus basses dans le groupe MB, comparativement aux groupes morphine et contrôle placebo. Cette différence était présente au moins durant les douze premières heures de la période post-opératoire. Néanmoins il est important de noter que cette différence n'était plus présente 24 heures après la fin de l'anesthésie. De plus, bien que les notes totale de douleur et de palpation étaient plus basses dans le groupe MB durant les douze premières heures post-opératoires, la note de palpation augmentait avec le temps dans tous les groupes, bien que moins rapidement dans le groupe MB. La signification clinique de ce phénomène est importante pour une gestion appropriée de la douleur post-opératoire, suite à des chirurgies orthopédiques mais aussi de manière plus générale. On observe souvent une tendance à concentrer les administrations d'agents analgésiques

dans la première moitié de la nuit, souvent par convenance lorsqu'il n'y a pas de support permanent, afin de ne pas obliger du personnel à se déplacer au milieu de la nuit. Une fausse croyance qui contribue à ancrer cette pratique est que la nuit, les animaux sont sensés dormir et par conséquent sont moins conscients de leur douleur. Les résultats obtenus dans la présente étude reflétant l'évolution dans le temps de la note de palpation et de l'administration d'analgésie de secours montrent clairement que c'est bien plutôt durant la deuxième moitié de la nuit que les animaux opérés en après-midi sont les plus susceptibles d'avoir besoin d'analgésie, en particulier lorsqu'ils ont eu une injection épidurale qui leur assure une analgésie optimale durant les premières heures. Durant les douze premières heures post-opératoires, 38% (16/42) des administrations d'analgésie ont été réalisées entre la sixième et la douzième heure. Il est donc important de ne pas établir les protocoles d'analgésie post-opératoire en fonction de la convenance du personnel soignant mais plutôt en fonction des besoins réels des patients. Il faut éviter de concentrer les traitements analgésiques en fin de journée et début de nuit pour les patients opérés en après-midi, mais les prolonger durant toute la nuit puisque c'est surtout dans la deuxième moitié de la nuit que le besoin se fait le plus sentir.

Le signe le plus spectaculaire de la supériorité analgésique de la combinaison morphine-bupivacaïne réside dans le nombre d'administrations d'analgésie de secours durant les douze premières heures post-opératoires. Alors que celui-ci a été de 20 et 22 dans les groupes contrôle placebo et morphine respectivement, aucune administration d'agent analgésique n'a été nécessaire dans le groupe ayant reçu la combinaison.

### 5.0.2. Echec apparent de de la morphine

Un résultat surprenant de la présente étude est l'absence d'efficacité analgésique de la morphine seule par voie épidurale. Curieusement, et tout comme dans l'étude de Hendrix et al. (1996), le traitement épidural avec la morphine ne s'est pas démarqué significativement du groupe contrôle placebo de saline, pour ce qui était des concentrations minimales et maximales d'isoflurane, des notes de douleur (totale et manipulation) durant les douze premières heures post-opératoires, ainsi que du nombre d'administrations d'analgésie de secours en période post-opératoire. Ceci est en désaccord avec l'impression clinique répandue ainsi qu'avec de nombreuses études expérimentales (Valverde et al. 1989a et b, Kiffer et al. 2001) selon lesquelles la morphine administrée par voie épidurale procurait une analgésie efficace. La morphine est un opioïde relativement peu liposoluble, comparativement à d'autres, comme le butorphanol ou le fentanyl. Cette propriété physico-chimique a pour conséquence d'augmenter la durée d'action mais également le délai nécessaire pour atteindre l'effet optimal. Plusieurs valeurs sont rapportées pour ce délai d'action, variant avec les auteurs. Un délai d'action analgésique initiale d'au moins 20 minutes et un délai d'action analgésique maximale relativement long de 40-90 minutes ont été rapportés chez l'humain par Sjöström et al. (1987). D'autres études ont rapporté un délai d'action de 30-90 minutes chez l'humain (Bromage et al. 1980, Cousins et al. 1984, Rockemann et al. 1995) et le chat (Tung et al. 1982). Ainsi, un minimum de temps est requis idéalement entre l'injection épidurale et le début de la stimulation chirurgicale, afin d'avoir une couverture analgésique optimale. Si jamais la chirurgie commence rapidement, avant le délai minimal requis pour l'effet optimal

de la morphine par voie épidurale, il est possible que l'analgésie n'ait pas atteint un niveau suffisant. L'efficacité du traitement semble alors partielle voire nulle (Tanaka et al. 1991). Dans la présente étude, aucune différence significative n'a été détectée entre les traitements quant au délai entre l'injection épidurale et le drapé ou encore entre l'injection épidurale et le réveil. Les délais entre l'injection épidurale et le drapé étaient 42,3 min (25-60), 50,4 min (35-80) et 43,1 min (25-60) pour les groupes C, M et MB respectivement. Ces délais étaient certainement suffisants pour l'atteinte de l'effet optimal de la bupivacaïne mais possiblement trop courts dans certains cas pour la morphine. La bupivacaïne a un délai d'action plus court que celui de la morphine, soit d'une quinzaine de minutes (Leighton et al. 1989, Dobromylskyj et al. 2000), il est donc raisonnable de penser que, dans le groupe de la combinaison, l'efficacité analgésique initialement perçue en chirurgie est due surtout à l'anesthésique local. Il faudrait probablement attendre plus longtemps après l'injection épidurale de morphine avant de commencer la chirurgie ou bien réaliser l'injection plus tôt. Une alternative serait de combiner à la morphine un autre opioïde à court délai d'action, tel que le fentanyl, même si son effet est de moins longue durée, car la morphine prendrait ensuite le relais (Leighton et al. 1989, Tanaka et al. 1991). Même si cette hypothèse du délai d'action permet d'expliquer les différences entre la morphine et la combinaison morphine-bupivacaïne initialement et possiblement durant la totalité de la chirurgie, elle le fait plus difficilement durant la période post-opératoire. En effet, la morphine à ce moment a eu le temps d'atteindre son pic d'action. Néanmoins, il est aussi possible que l'analgésie insuffisante du départ, causée par un délai inapproprié pour la morphine, ait causé de la sensibilisation du SNC et que par conséquent la douleur post-opératoire ait été plus difficile à contrôler. Le manque d'efficacité

similaire de la morphine épidurale dans l'étude réalisée par Hendrix et al. (1996) est probablement à mettre aussi sur le compte du moment de l'injection épidurale, en période post-opératoire. Cette particularité du protocole expérimental excluait la possibilité d'une analgésie préventive, d'autant plus qu'aucun agent analgésique n'était administré en prémédication. Or il a été démontré que le caractère préventif de l'analgésie épidurale déterminait son efficacité (Kundra et al. 1998). Certains auteurs (Dahl et al. 1992a) ont démontré que le caractère préventif de l'analgésie épidurale avec la combinaison morphine-bupivacaïne ne changeait pas significativement son efficacité, au repos ou lors de mobilisation, par rapport à l'administration post-opératoire chez l'humain. Toutefois il faut considérer l'existence dans leur protocole d'une analgésie de fond, consistant en une perfusion épidurale continue d'agents analgésiques (morphine et bupivacaïne) durant la période post-opératoire. Cette analgésie basale, administrée systématiquement chez tous les patients, pourrait avoir atténué les différences entre les groupes.

Certains aspects du protocole expérimental de la présente étude permettent d'expliquer, au moins partiellement, la faible performance de la morphine. Des considérations éthiques ont exclu l'absence d'analgésie en prémédication, ce qui aurait amené à avoir un groupe placebo absolu avec la saline. Les niveaux importants de douleur per- et post-opératoires anticipés excluaient la possibilité de ne pas administrer d'analgésie préventive basale. De plus, l'expérimentation devait se faire dans le contexte clinique dans lequel l'administration épidurale est couramment réalisée. La présence d'analgésie pré-opératoire dans tous les groupes, y compris le groupe contrôle placebo de saline, a probablement diminué l'amplitude des différences entre les traitements. L'absence de différence



significative entre les groupes M et C pour plusieurs données pourrait avoir été en partie causée par cet effet. Un autre point qui a pu diminuer l'efficacité apparente de la morphine par rapport à la saline était la rigueur dans le critère de traitement analgésique post-opératoire. La faible tolérance vis-à-vis de la douleur potentielle, avec un maximum de 5/15 accepté pour la note totale et 0/4 pour la note de manipulation, pourrait aussi avoir atténué les différences d'efficacité entre les traitements, en faveur de C.

### **5.0.3. Effets hémodynamiques associés à la combinaison morphine-bupivacaïne**

Comme il avait été mentionné dans la deuxième hypothèse, la présence de la bupivacaïne dans le protocole épidural était associée à une pression artérielle plus basse. La capacité des anesthésiques locaux à causer de l'hypotension systémique lorsqu'ils sont administrés par voie épidurale ou sous-arachnoïdienne est connue depuis longtemps et diverses stratégies ont été utilisées afin de prévenir cet effet hémodynamique potentiellement néfaste.

L'administration préalable de fluides par voie IV permet d'augmenter la volémie afin de contrer la vasodilatation, et par conséquent l'hypotension, causée par l'effet orthosympatholytique de l'anesthésique local (Chan et al. 1997, Kee et al. 2005).

Etant donné que l'hypotension est causée par de la vasodilatation, il est logique de penser qu'un agent vasopresseur puisse rétablir la pression artérielle. Le traitement avec de la phényléphrine (Kee et al. 2005), combiné avec une dose de charge de fluides IV a aussi été utilisé avec succès pour prévenir l'hypotension

causée par la bupivacaïne administrée par voie épidurale chez des patientes subissant des césariennes électives. Malgré les résultats positifs obtenus dans cette étude, une certaine réserve doit néanmoins être émise concernant l'impact possiblement délétère sur le débit cardiaque et la perfusion tissulaire. En effet, seule la pression artérielle systolique par une méthode non envahissante était mesurée, sans aucune évaluation du débit cardiaque, de la résistance vasculaire ou encore de la perfusion tissulaire. La phényléphrine est un agoniste adrénergique  $\alpha_1$ , dont l'impact principalement vasculaire est la vasoconstriction. La pression artérielle systémique est le produit du débit cardiaque et de la résistance vasculaire. Par conséquent, une augmentation de cette résistance sera associée en général à une augmentation de la pression artérielle, voire même à de l'hypertension. Toutefois, le débit cardiaque risque d'être en réalité diminué à cause de l'augmentation marquée de la post-charge, qui entraîne une diminution de l'éjection cardiaque systolique et une bradycardie réflexe à l'hypertension. La perfusion tissulaire s'en trouve affectée, d'autant plus que les lits vasculaires tissulaires sont aussi moins ouverts. Cet effet est connu et démontré pour d'autres agonistes adrénergiques  $\alpha$  que la phényléphrine : les agonistes adrénergiques  $\alpha_2$ , tels que la xylazine ou la médétomidine (Rand et al. 1996, Pypendop et al. 1998). Un autre agent vasopresseur, l'éphédrine, a aussi été utilisé dans le but de prévenir l'hypotension causée par les anesthésiques locaux administrés par voie sous-arachnoïdienne (Engberg et al. 1978, Chan et al. 1997, Di Roio et al. 1997, Kee W et al. 2000, Vercauteren et al. 2000). L'éphédrine est un vasoconstricteur, agoniste adrénergique  $\alpha$  et  $\beta$ . Elle agit par un effet direct ainsi que par un effet indirect dû à la libération de noradrénaline qu'elle stimule. Les effets

hémodynamiques observés sont, entre autres, une augmentation des débits cardiaque, sanguins coronaire, cérébral et musculaire, alors qu'on observe plutôt une diminution au niveau rénal et splanchnique. La pression artérielle systolique est augmentée et, dans une moindre mesure, la pression artérielle diastolique.

L'un des facteurs déterminant la progression rostrale d'une substance injectée par voie épidurale est le volume de cette substance (Harthoorn et al. 1954, Bromage 1962, Burn et al. 1973, Johnson et al. 1996, Lopez et al. 1997, Lee et al. 2001, Lansdowne et al. 2005). Par conséquent, l'administration d'un volume limite maximal d'anesthésique local par cette voie peut minimiser la migration crâniale trop prononcée du médicament et, par la même occasion, le risque de blocage des ganglions de la chaîne orthosympathique thoraco-lombaire.

L'hypothèse a été émise par certaines personnes que la diminution de la dose de bupivacaïne pourrait théoriquement diminuer l'intensité de son effet sur la pression artérielle. Il est possible que l'argumentation sous-jacente à cette hypothèse provienne du fait que la dilution de la solution de bupivacaïne de 0,5% à 0,25% ou même 0,125% diminue significativement l'intensité du blocage moteur (Janowsky 1990, Brodner et al. 1999, Lee et al. 1999). Le blocage sensitif, bien que diminué, reste tout de même efficace si l'anesthésique local est combiné à un opioïde (Brodner et al. 1999, Lee et al. 1999). Pour cette raison, la nouvelle dose de 0,5 mg/kg diluée dans le même volume total (0,2 ml/kg) qu'avec la dose antérieure de 1 mg/kg, a été adoptée pour le chien au CHUV de l'Université de Montréal. La nouvelle concentration obtenue est 0,25%. Comme ce changement de pratique s'est fait alors que la phase expérimentale de la présente étude était déjà entamée, la dose de 1 mg/kg a été conservée. L'hypothèse à l'origine de ce changement de pratique a été confirmé dans un cadre expérimental (Lee et al.

1999) et des concentrations de bupivacaïne aussi basses que 0,1%, en association avec un opioïde, sont administrées par voie épidurale chez l'humain (Lee et al. 1999). Il est permis malgré tout de douter d'un quelconque effet hémodynamique significativement bénéfique de la dilution à 0,25% de la bupivacaïne. La raison pour laquelle la dilution de la bupivacaïne permet un blocage moteur faible malgré un blocage sensitif adéquat est que les fibres motrices sont de type  $A\alpha$ , c'est-à-dire de grand diamètre, soit 12-20  $\mu\text{m}$  (Skarda 1991) et fortement myélinisées. Elles sont donc plus résistantes à l'action des anesthésiques locaux que les fibres responsables de la nociception, dont une proportion importante est de type C, c'est-à-dire de faible diamètre (0,3-1,3  $\mu\text{m}$ ) et non myélinisées, ainsi que de type  $A\delta$ , c'est-à-dire de faible diamètre (2-5  $\mu\text{m}$ ) et faiblement myélinisées (Skarda 1991). Or les fibres autonomes responsables du tonus basal orthosympathique sont de type B, de faible diamètre (1-3  $\mu\text{m}$ ) et non myélinisées, donc très proches des fibres C et  $A\delta$  (Skarda 1991). Par conséquent, il est probable que les fibres B et les fibres C soient affectées de la même manière par des concentrations identiques d'anesthésiques locaux. Il serait intéressant de comparer les effets analgésiques de différentes concentrations de bupivacaïne et de les mettre en relation avec leurs effets hémodynamiques.

Bien que de l'hypotension soit souvent associée à la bupivacaïne épidurale à cause d'un effet orthosympatholytique, il n'est pas à exclure que la PAM plus basse observée dans la présente étude dans le groupe MB ait aussi reflété une absence d'augmentation face à la stimulation nociceptive, grâce à son effet analgésique supérieur. Il est malheureusement impossible de déterminer quelle était la part de chacun de ces mécanismes. En dépit des possibles effets

hémodynamiques négatifs, l'action orthosympatholytique des anesthésiques locaux par voie épidurale ou sous-arachnoïdienne est considérée comme étant bénéfique car elle limite la vasoconstriction présente lors de la réponse de stress en chirurgie, laquelle peut nuire à la perfusion tissulaire (Troncy 1998). Bien que la PAM per-opératoire était significativement plus basse avec la combinaison ( $62,5 \pm 2,6$  mm Hg) qu'avec la morphine ( $69,6 \pm 2,4$  mm Hg) et la saline ( $74,8 \pm 2,7$  mm Hg), cette hypotension restait dans la limite clinique acceptable et demeurait assez facile à corriger avec l'administration IV de cristalloïdes isotoniques de remplacement (LRS), la dobutamine ou le glycopyrrolate. Il est raisonnable de conclure que la combinaison MB est sûre pour des patients en bonne santé subissant des procédures chirurgicales électives. Par contre la prudence est de mise lors de l'utilisation de la bupivacaïne à la concentration et au volume utilisés dans la présente étude, chez des patients dont la fonction hémodynamique est altérée.

## 5.1. CRITIQUE DU PROTOCOLE EXPERIMENTAL

### 5.1.1. Sélection des cas cliniques

Le nombre initial minimal de cas à inclure dans l'étude a été estimé à 15 animaux par groupe de traitement, soit 45 au total, dans le but d'obtenir une puissance statistique de 0,8 avec un seuil de signification  $\alpha$  de 0,05. Néanmoins, plusieurs contraintes de natures diverses ont obligé à réduire ce nombre.

Tout d'abord, l'une des catégories de chirurgies initialement prévues a dû être exclue en raison du trop faible nombre de patients qu'elle contenait à la fin de la période expérimentale. Ainsi le groupe TPO, ne contenant que deux cas, a été exclu rétrospectivement. Dans le même ordre d'idée, la technique de TPLO (nivellement du plateau tibial et ostéotomie) a aussi été exclue du groupe RLCC en cours de période d'expérimentation, faisant par la même occasion perdre un cas du projet. En effet, le niveau de douleur associé à cette technique avait été jugé significativement plus élevé qu'avec les chirurgies de RLCC par la technique de Flo ou même qu'avec les ETCF.

Des contraintes d'ordre purement technique ont également contribué à diminuer le nombre de patients inclus dans l'étude et déjà en phase expérimentale. La réalisation de la partie expérimentale reposait en grande partie sur la réussite de deux techniques : l'injection épidurale et le cathétérisme artériel. Plusieurs animaux ont dû être exclus du projet en raison de l'échec d'une de ces techniques. Cette exclusion a aussi dû s'appliquer à plusieurs cas à cause d'incertitudes entourant la réalisation de la technique épidurale, lorsque tous les critères de confirmation de l'entrée dans l'espace épidural n'étaient pas satisfaits.

Malgré le nombre de cas plus faible que celui estimé initialement, l'homogénéité des groupes a pu être assurée relativement à l'âge, au sexe, à la masse corporelle et au type de chirurgie.

### **5.1.2. Protocole d'analgésie systémique**

Il n'a malheureusement pas été possible d'assurer l'homogénéité du protocole anesthésique et analgésique à cause de l'indisponibilité de l'oxymorphone survenue en cours de période expérimentale. Cet opioïde faisait partie du protocole de prémédication ainsi que de l'analgésie de secours per- et post-opératoire. Le choix de l'agent de rechange s'est porté sur l'hydromorphone, à cause de ses caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques très similaires à celles de l'oxymorphone (Pascoe 2000, Pettifer et al. 2000), ainsi que de sa puissance relative connue et donc la possibilité d'estimer la dose équianalgésique par rapport à l'oxymorphone. De plus, l'injection IV d'hydromorphone ne pose pas le problème de libération d'histamine associée à une dégranulation mastocytaire que l'on peut observer dans certaines circonstances avec la morphine, laquelle aurait pu aussi constituer une alternative.

### **5.1.3. Technique d'injection épidurale**

Etant donné que l'étude portait sur l'analgésie épidurale, il était primordial de s'assurer que la technique était effectuée de manière appropriée. Le succès de cette technique est conditionné principalement par l'aptitude à détecter l'entrée de l'aiguille dans l'espace épidural, c'est-à-dire la capacité de détecter la pression subatmosphérique qui y règne. Bien que la technique de l'aspiration de la goutte

soit très utilisée comme seul critère, il arrive parfois que l'aspiration ne soit pas détectable même si la pointe de l'aiguille est au bon endroit. Dans ce cas, l'absence de résistance à l'injection de saline au moyen d'une seringue à faible résistance spécialement conçue à cet effet permet souvent de confirmer que l'espace épidural a bien été pénétré, en l'absence d'aspiration de sang ou de LCR. Une confirmation supplémentaire est obtenue si l'insertion d'un cathéter épidural peut se faire sans problème. Il a d'ailleurs été suggéré que cette méthode pourrait être plus fiable que la seule perte de résistance pour confirmer l'emplacement épidural (Troncy et al. 2002). Toutefois la progression d'un tel cathéter peut être parfois difficile même s'il est bien dans l'espace épidural. Finalement, un niveau supérieur de confirmation aurait permis d'assurer avec presque 100% de certitude l'emplacement épidural : l'injection de milieu de contraste et l'observation en fluoroscopie, ce qui serait revenu à réaliser un épидurogramme. Bien que cette technique ait déjà été utilisée dans certains protocoles expérimentaux, il ne s'agissait pas de recherche clinique. Le contexte clinique ainsi que les impératifs d'ordre temporel excluaient la possibilité de réaliser cette étape dans la présente étude. De plus, rien ne permet d'assurer qu'il n'y aurait eu aucun effet du milieu de contraste sur l'action des substances étudiées, injectées juste après l'épidurogramme.

#### **5.1.4. Besoin en isoflurane**

Le critère le plus précis et reconnu comme étant l'étalon standard lorsqu'il s'agit d'évaluer la potentialisation d'un médicament sur l'effet d'un agent anesthésique volatil, est la CAM, ou concentration alvéolaire minimale. La CAM



représente la concentration alvéolaire, estimée par la concentration de l'agent anesthésique volatil en fin d'expiration, nécessaire pour que la moitié d'un groupe de sujets soumis à une stimulation nociceptive standardisée (incision cutanée, pincement de la queue, passage d'un courant électrique transcutané) ne démontre aucune réponse. La CAM est utilisée pour représenter la puissance des agents anesthésiques volatils, c'est aussi une autre manière d'exprimer la dose efficace médiane ( $DE_{50}$ ) pour cette catégorie particulière de médicaments. Des variations du concept de la CAM sont utilisées afin d'évaluer la puissance des agents anesthésiques volatils avec des stimuli de natures et d'intensités variables :  $CAM_{\text{éveillé}}$ , correspondant à l'absence de réponse à une commande verbale et associé à de plus faibles concentrations en agents anesthésique que la  $CAM_{\text{incision}}$  nécessaire à l'absence de mouvement au moment de l'incision chirurgicale. Egalement, la  $CAM_{\text{intubation}}$ , correspondant à l'absence de réponse à l'intubation endotrachéale, est associée à de plus hautes concentrations que la  $CAM_{\text{incision}}$  (Koblin 2004).

Toutefois, à la différence de chez l'humain, le protocole de détermination de la CAM chez les animaux ne permet pas vraiment son application sur des cas cliniques (Eger 1974). Chez l'humain, la détermination de la CAM implique une seule mesure par sujet, au moment de l'incision chirurgicale (Koblin 2004). La CAM est donc déterminée, sur un grand nombre de sujets puisque chacun n'est évalué qu'à une concentration particulière d'agent anesthésique (Eger 1974). La méthodologie employée chez les animaux est différente par le fait que plusieurs mesures de concentration anesthésique sont faites sur chaque animal jusqu'à ce que la concentration associée à l'absence de mouvement soit atteinte (Hikasa et al. 1998, Mama et al. 1999, Grubb et al. 2003). Brièvement, les animaux sont

anesthésiés uniquement avec l'agent anesthésique volatil à l'étude et aucun autre, ce qui implique aucune prémédication et l'induction avec un masque. La concentration alvéolaire de l'agent anesthésique volatil est estimée par sa concentration en fin d'expiration. Après une période prédéterminée d'équilibration (en général un minimum de vingt minutes) à une concentration en fin d'expiration donnée de l'agent anesthésique, chaque animal est soumis à un stimulus nociceptif. Le stimulus est appliqué jusqu'à ce qu'une réaction de l'animal soit observée (par exemple mouvement de la tête ou des membres) ou jusqu'à ce qu'une durée limite soit atteinte, afin de ne pas causer de dommage tissulaire. En cas de réponse positive, le niveau d'anesthésie est augmenté afin d'atteindre une nouvelle concentration en fin d'expiration (en général une variation de 10 à 20% par rapport à la valeur précédente). Après la période d'équilibration, le stimulus est à nouveau appliqué. En l'absence de réponse, le niveau d'anesthésie est diminué dans les mêmes conditions. La CAM pour chaque individu est déterminée par la moyenne entre la plus basse concentration prévenant une réponse positive et la plus haute concentration permettant une réponse positive. Au moins deux mesures de CAM sont faites idéalement pour chaque sujet, dont on fait ensuite la moyenne. Finalement une moyenne globale sur le groupe d'animaux est ensuite calculée. Le paramètre évalué dans la présente étude était simplement la concentration d'isoflurane en fin d'expiration, en raison de la nature clinique de l'expérimentation.

L'homogénéité du protocole expérimental, n'a pas pu être parfaitement respectée en raison du changement de l'analyseur de gaz qui mesurait la concentration d'isoflurane en fin d'expiration. Le premier modèle était le Biochem 9100 ((Biochem 9100 Multigas Monitor<sup>®</sup>, Roxon Medi-tech Ltd, Ville-Saint-Laurent, Québec, Canada), qui a dû être remplacé par le modèle HP M1025B de Hewlett

Packard, en raison d'une dysfonction survenue en cours de projet. Malheureusement, aucune donnée n'est disponible sur la comparaison des deux appareils en ce qui concerne la mesure de l'isoflurane.

### **5.1.5. Caractère aveugle de l'évaluation post-opératoire**

Un biais possible pourrait avoir faussement amplifié les différences entre le groupe MB et les groupes M et C. Le caractère aveugle a été assuré lors de l'administration épidurale par le fait que la personne réalisant l'injection des traitements, toujours la même afin de standardiser la technique, ne connaissait pas le contenu des seringues. Celles-ci avaient été préparées à l'avance par une technicienne. Toutefois, le caractère aveugle a été plus difficile à conserver durant la période d'évaluation post-opératoire, en raison de la présence fréquente d'un signe non-équivoque causé par la bupivacaïne épidurale. Ce signe était la paraparésie, résultat du blocage des fibres nerveuses motrices. Malheureusement, il n'a pas été possible d'éliminer ce type de biais. Cela aurait nécessité l'engagement d'un évaluateur supplémentaire, indépendant et totalement ignorant des substances évaluées par le projet de recherche ainsi que des effets pharmacologiques de ces substances, en l'occurrence le blocage des fibres A $\alpha$  par la bupivacaïne entraînant la paraparésie. Cette option n'était pas envisageable pour diverses raisons : nécessité d'une disponibilité en tout temps de l'évaluateur à cause du caractère très aléatoire de l'inclusion des cas dans l'étude, temps nécessaire pour la formation de l'évaluateur, nécessité d'une rémunération éventuelle de l'évaluateur.

Un groupe B (bupivacaïne seule), bien que ne supprimant pas ce biais, aurait permis de créer une incertitude quant au traitement administré. Le protocole expérimental ne prévoyait toutefois pas de groupe B. Ce groupe supplémentaire n'aurait pas permis d'assurer un caractère aveugle absolu et n'aurait probablement fait que démarquer les groupes contenant de la bupivacaïne de ceux n'en contenant pas, sans forcément amener une différence entre la morphine et la saline. Il aurait aussi nécessité une augmentation du nombre d'animaux qui, même si elle était minime, n'était pas envisageable compte-tenu des impératifs temporels. Il est vrai que la présence de ce groupe aurait permis d'évaluer la nature des interactions entre la morphine et la bupivacaïne afin de déterminer si l'effet analgésique supérieur de la combinaison par rapport à la morphine était le résultat d'une interaction de type additif ou synergique. Toutefois, la détermination du mécanisme d'action de la combinaison ne figurait pas parmi les objectifs de la présente étude, même si cette analyse aurait certainement apporté des informations intéressantes. La littérature fournit d'ailleurs des éléments de réponse sur la nature de l'interaction entre la morphine et la bupivacaïne (Akerman et al. 1988, Tejwani et al. 1992).

#### **5.1.6. Cortisolémie**

Il a été démontré chez l'humain (Domzal et al. 1983) et chez d'autres espèces animales (Smith et al. 1996 et 1999, Graham et al. 1997, McMeekan et al. 1998, Sutherland et al. 1999, Thornton et al. 1999, Martin et al. 2003) que le cortisol était un indicateur non spécifique de stress de manière générale et en particulier de la douleur. Indépendamment du stress et de la douleur, il est reconnu

que la sécrétion de cortisol suit un rythme circadien, avec des pics et des creux survenant de manière cyclique. Cette caractéristique de la sécrétion de cortisol semble cependant être remise en question chez le chien (Kemppainen 1986, Martin et al. 2003). Bien qu'il aurait probablement été préférable d'effectuer les prélèvements de plasma toujours aux mêmes moments de la journée et aux mêmes stades d'hospitalisation, le contexte clinique (heures d'arrivée en clinique et d'hospitalisation des patients, heures de début et de fin des chirurgies) de l'étude excluait toute standardisation de cette sorte. Dans le même ordre d'idée, il a été démontré chez l'humain que le niveau de douleur rapportée par des patients souffrant de conditions douloureuses montrait une variation importante durant la journée (Glynn et al. 1976). Une variation circadienne de l'index thérapeutique de plusieurs médicaments a aussi été rapportée chez des animaux (Moore Ede 1973). Ceci pourrait avoir des implications sur les doses requises de ces médicaments à différents moments de la journée. L'homogénéité de la répartition des cas durant les différentes heures de la journée n'a pas pu être réalisée, pour des raisons pratiques cliniques, cependant la grande majorité des chirurgies ont été réalisées le matin, ce qui faisait terminer la première phase post-opératoire (jusqu'à  $T_0 + 12$ ) vers 01h00 à 02h00. L'évaluation de la douleur post-opératoire a donc été réalisée durant l'après-midi et le début de la nuit pour presque tous les cas. La présente étude a confirmé que le niveau de cortisol était plus élevé chez les patients ayant le plus de douleur. Néanmoins cette différence était de très courte durée, tout comme dans les études de Grøndahl-Nielsen et al. en 1999 ou bien de Ferreira et al. en 2001. Les plus grandes différences étant présentes durant les deux premières heures de la période post-opératoire, alors que la différence dans le niveau de douleur persistait bien au-delà. Ces résultats vont

dans le même sens que ceux de Hendrix et al. (1996) et indiquent que la cortisolémie n'est pas une méthode spécifique d'évaluation de la douleur aiguë chez le chien, d'autant plus que les variations individuelles peuvent être très marquées (Hielm-Björkman et al. 2003).

Les échantillons de plasma ont été rapidement congelés à une température de -70 °C pendant une durée variable, allant de quelques semaines à 11 mois avant les analyses. Les impératifs économiques et techniques ne permettaient pas de procéder aux analyses chaque fois qu'un cas était fini, il était nécessaire d'avoir un nombre minimal d'échantillons pour rentabiliser l'utilisation des techniques de mesures. L'irrégularité de l'acquisition des cas a donc nécessité de garder certains échantillons congelés plus longtemps que d'autres, pour atteindre un nombre suffisant pour les analyses. Néanmoins la stabilité du cortisol plasmatique à la température de conservation utilisée dans cette étude était suffisamment bonne pour ne pas altérer significativement la concentration dans les échantillons, d'après le laboratoire de pathologie clinique du CHUV.

Une faiblesse du protocole indépendante de la volonté des investigateurs relativement aux mesures du cortisol plasmatique résidait dans le changement de la technologie de mesure du cortisol, à cause de l'indisponibilité de la première technologie en cours de projet. Sur les 36 chiens de l'étude, les 28 premiers ont été testés avec le radio-immunodosage alors que les 8 derniers l'ont été avec la chimioluminescence. Toutefois, il a été démontré que les deux méthodes étaient semblables pour ce qui concerne le cortisol (référence : manuel d'utilisation d'Immulite<sup>®</sup>, 14/03/2005, page 16). Le test Immulite<sup>®</sup> (IML) a été comparé au test Coat-A-Count<sup>®</sup> (CAC) sur 83 échantillons, dont les concentrations de cortisol

s'échelonnaient entre 3,3 et 41 ng/ml. Par régression linéaire, les résultats suivants ont été obtenus : (IML) = 0,95 (CAC) + 3,2 µg/dl avec  $r = 0,988$ . Les moyennes obtenues étaient 14,6 µg/dl avec Immulite<sup>®</sup> et 15,0 µg/dl avec Coat-A-Count<sup>®</sup>.

## **5.1.7. Evaluation post-opératoire de la douleur**

### **5.1.7.1. Types d'échelles d'évaluation de la douleur**

La grille d'évaluation de la douleur post-opératoire utilisée dans la présente étude clinique était fondée sur une échelle numérique catégorique et avait déjà été publiée par des chercheurs du CHUV (Pibarot et al. 1997, Grisneaux et al. 1999). Il ne s'agit néanmoins que d'un exemple parmi un grand nombre de modèles d'échelles de douleur et il n'y a pas d'étalon standard d'échelle d'évaluation de la douleur, chez l'humain et chez les animaux, à l'heure actuelle. Le plus grand problème associé à l'évaluation de la douleur chez les animaux, en plus de leur incapacité à s'exprimer verbalement, est l'incapacité des évaluateurs à reconnaître les signes, parfois subtils, de la douleur. La principale faiblesse des échelles d'évaluation de la douleur réside dans la subjectivité, d'importance variable, de leur paramètres. C'est le cas en particulier des paramètres comportementaux. La spécificité des paramètres utilisés dans ces échelles est aussi un facteur influençant leur fiabilité. La tachycardie, la tachypnée ou la vocalisation ne sont pas des signes spécifique de douleur et peuvent être présents dans un grand nombre de situations sans rapport avec la douleur, comme la désorientation due à l'émergence de l'anesthésie générale, l'agitation causée par l'anxiété de séparation ou encore un tempérament hyperactif.

Plusieurs échelles d'évaluation de la douleur existent actuellement et peuvent être classées en fonctions de différents critères (tableau XII). Elles ne se prêtent pas toutes à l'évaluation de la douleur post-opératoire et il est important de choisir une échelle adaptée au type de douleur à évaluer (exemple : douleur chronique ostéo-arthritique par opposition à douleur aiguë post-opératoire).

**Tableau XII. Principales caractéristiques des échelles d'évaluation de la douleur les plus couramment rencontrées**

CRITÈRES UTILISÉS	TYPES D'ÉCHELLE
<b>Comportementaux</b>	SDS, VAS, NRS
Physiologiques	NRS
<b>Subjectifs</b>	PSS, SDS, VAS, NRS
Objectifs	NRS
<b>Echelle numérique (catégorique)</b>	NRS
Echelle analogique	VAS
<b>Note totale obtenue par sommation</b>	NRS

Légende du tableau XII : PSS = preemptive scoring system ; SDS = simple descriptive scale ; VAS = visual analog scale ; NRS = numerical rating scale.

Le système PSS (preemptive scoring system ou système de notation préventive) est un système subjectif de notation fondé sur le niveau de douleur anticipé par l'évaluateur, en fonction du type de chirurgie. Il utilise des variables de type uniquement qualitatif (ex. douleur absente, légère, modérée ou marquée), sans aucune valeur numérique attribuée. De par sa nature, il n'est pas conçu pour l'évaluation post-opératoire de la douleur.

Le système SDS (simple descriptive scale ou échelle descriptive simple) est un système subjectif très semblable au système PSS mais conçu pour l'évaluation



post-opératoire. Il n'estime pas le niveau de douleur a priori mais plutôt a posteriori, toujours avec des variables qualitatives (ex. douleur absente, légère, modérée ou marquée) sans aucune valeur numérique.

Le système VAS (visual analog scale ou échelle visuelle analogique) évalue de manière semi-objective la douleur post-opératoire au moyen d'une échelle qualifiée d'analogique, c'est-à-dire continue, sans divisions. Cette échelle consiste en une ligne droite horizontale de 100 mm sans graduations ni descripteurs d'intensité de douleur, avec pour seules valeurs les extrémités gauche et droite de la ligne, auxquelles sont assignées les valeurs 0 et 100 respectivement. La valeur 0 correspond à l'absence de douleur alors que la valeur 100 correspond à la plus haute intensité de douleur possible. L'évaluateur (et, chez l'humain, le patient lui-même éventuellement) trace un trait vertical sur la ligne au niveau qui correspond le mieux à la douleur estimée. La note de douleur correspond à la valeur numérique, en mm, de la distance entre l'extrémité gauche de la ligne (0 = absence de douleur) et le trait vertical.

Finalement, le système NRS (numerical scoring système ou système de notation numérique) combine les critères objectifs (ex. mesures de paramètres physiologiques tels que la fréquence cardiaque) et subjectifs (ex. paramètres comportementaux tels que l'agitation). Ces critères sont classés dans plusieurs catégories et une valeur leur est attribuée. Ces valeurs sont qualifiées de numériques, par opposition à analogiques (comme avec la VAS), c'est-à-dire qu'elles sont discontinues (catégorique). La sommation des valeurs numériques de chaque catégorie donne une note totale qui est la note de douleur. Un exemple de NRS est l'échelle de douleur de l'Université de Melbourne (University of Melbourne Pain Scale, ou UMPS) (Firth et al. 1999).

Les principaux avantages et inconvénients des différents systèmes d'évaluation de la douleur sont résumés dans le tableau XIII.

**Tableau XIII. Principaux avantages et inconvénients des systèmes d'évaluation de la douleur les plus fréquemment rencontrés**

TYPES D'ÉCHELLES	AVANTAGES	INCONVÉNIENTS
<b>PSS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>♦ Simple</li> <li>♦ Permet de planifier la stratégie analgésique péri-opératoire</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>♦ Subjectif</li> <li>♦ Évalue la procédure et non le patient</li> <li>♦ Pas pour l'évaluation post-opératoire de la douleur ou de la réponse au traitement analgésique</li> </ul>
<b>SDS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>♦ Simple</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>♦ Subjectif</li> <li>♦ Peu sensible (seulement 4 à 5 catégories)</li> </ul>
<b>VAS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>♦ Simple</li> <li>♦ Plus sensible que les autres échelles (controversé)</li> <li>♦ Intéressant probablement plus pour évaluer la variation de l'intensité de la douleur que sa valeur absolue</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>♦ Subjectif</li> <li>♦ Précision dépend de l'acuité visuelle de l'évaluateur, qui détermine l'emplacement du trait vertical sur la droite non graduée</li> <li>♦ Demande une bonne connaissance des signes de douleur ainsi qu'une interprétation de l'évaluateur plus marquée qu'avec NRS</li> </ul>
<b>NRS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>♦ Possiblement moins subjectif que les autres échelles</li> <li>♦ Évaluation plus approfondie</li> <li>♦ Nécessite moins d'interprétation de l'évaluateur qu'avec VAS</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>♦ Pas forcément adapté à des douleurs autres que les douleurs aiguës post-opératoires</li> <li>♦ Discontinuité des valeurs, pas de relation linéaire entre les valeurs numériques d'une même catégorie</li> <li>♦ La catégorisation réduit la finesse de l'évaluation par rapport à la VAS</li> </ul>

### 5.1.7.2. Choix de l'échelle d'évaluation : avantages et limitations

Le système d'évaluation de la douleur adopté dans la présente étude était une des nombreuses variantes du système NRS. Parmi les échelles d'évaluation post-opératoires, celles de type SDS et VAS étaient jugées trop subjectives. La VAS, bien que faisant davantage appel à la subjectivité de l'évaluateur et étant

associée à une grande variation entre les observateurs, est souvent considérée comme étant plus sensible que le NRS car elle permet de noter des différences plus fines entre des patients grâce à l'absence de catégorisation (Welsh et al. 1993, Firth et al. 1999). De plus une bonne corrélation a été démontrée entre la VAS et le NRS (Welsh et al. 1993, Lascelles et al. 1994). La VAS nécessite toutefois un évaluateur plus entraîné et expérimenté dans l'interprétation des signes de douleur, car elle représente un résumé, une vue d'ensemble des interprétations cumulatives de l'évaluateur, plutôt qu'une sommation de notes attribuées à différentes catégories de paramètres (Cambridge et al. 2000). Quelle que soit la méthode d'évaluation utilisée, NRS ou VAS, la présence d'une section évaluant spécifiquement la manipulation de la zone opérée et la mobilisation est très importante afin de différencier une note élevée causée par la douleur d'une note élevée résultant de la dysphorie ou encore de l'anxiété de séparation. Dans le cas de la VAS, on parle alors de DIVAS (Dynamic and Interactive Visual Analog Scale), la variante dynamique et interactive de la VAS (Lascelles et al. 1995, Cambridge et al. 2000). Plusieurs animaux de la présente étude ont eu une note totale supérieure à 5/15 (justifiant l'administration d'analgésie de secours), alors que la manipulation de la zone opérée (consistant en des flexions, extensions et pressions d'amplitude croissante au niveau de l'articulation opérée) ne suscitait aucune réaction supplémentaire (note de manipulation de 0/4). Certains auteurs ont souligné, chez l'humain, l'importance d'évaluer la douleur post-opératoire lors de mobilisation des patients suite à des chirurgies abdominales, et non juste au repos (Dahl et al. 1992b, Barzoi et al. 2000). Au repos, différents protocoles analgésiques d'efficacités inégales peuvent sembler identiques, mais lors de stress physique les plus efficaces peuvent se démarquer. Dans les études des équipes

de Dahl et de Barzoi, les traitements épiduraux avec la combinaison morphine-bupivacaïne et la morphine seule ne semblaient pas différer quant à l'analgésie procurée lorsque les patients étaient au repos mais une différence apparaissait lors d'une mobilisation qui faisait intervenir la région opérée (s'asseoir à partir du décubitus dorsal, tousser).

Une autre manière d'isoler les comportements dysphoriques de ceux associés à une réelle douleur consistait en l'évaluation comportementale pré-opératoire. Celle-ci permettait d'attribuer une note d'attitude générale après observation de l'animal en l'absence de manipulation de celui-ci, puis d'attribuer une note de coopération suite à la contention et à la ponction veineuse pour les analyses pré-anesthésiques. L'analyse statistique évaluait ensuite si le tempérament pré-opératoire influençait d'une quelconque manière la note totale de douleur et la note de manipulation. Il n'y avait pas de différence dans les notes d'attitude générale et de coopération entre les groupes de traitement. Il n'y avait pas non plus d'influence de ces notes sur les résultats de l'évaluation post-opératoire de la douleur. Dans le même esprit, pour conserver la rigueur du protocole, il aurait été souhaitable de réaliser également une évaluation pré-opératoire de la douleur, de la même manière qu'en période post-opératoire. Cela aurait permis d'avoir une image de référence, afin de voir si la réponse à l'évaluation post-opératoire pouvait être influencée par la condition pré-opératoire.

Une limitation importante dont il faut être conscient avec les échelles catégoriques est la discontinuité des valeurs et l'absence de constance ou encore de relation linéaire entre les différentes valeurs d'une même catégorie. Par exemple une note d'agitation de 2 n'a pas nécessairement une valeur double d'une note d'agitation de 1. De même, la différence d'intensité de la réponse à la

manipulation entre une note de 1 et une note de 2 n'est pas nécessairement identique à la différence d'intensité entre les notes de 2 et de 3. Ou encore, une note totale de 8 n'indique pas forcément une intensité de douleur deux fois plus forte qu'une note totale de 4. La connaissance de cette limitation évite des interprétations erronées sans pour autant diminuer l'utilité de ces échelles.

### **5.1.7.3. Techniques algométriques**

Bien qu'étant indispensables pour améliorer la spécificité de l'échelle d'évaluation, la manipulation et la palpation de la zone douloureuse sont tout de même dépendantes de variations liées à l'évaluateur. Ces variations concernent en particulier l'amplitude de la mobilisation de l'articulation et l'intensité de la force exercée lors de la palpation, de même que la surface d'application de cette force (un ou plusieurs doigts, un poing, la paume de la main ?). Une manière de diminuer, sans pour autant l'abolir, le caractère subjectif de la palpation manuelle serait d'utiliser un dispositif permettant d'appliquer une pression contrôlée, c'est-à-dire permettant de contrôler la force appliquée sur une surface constante de la zone à tester. Ce type de dispositif existe et a déjà été utilisé dans d'autres études (Sammarco et al. 1996, Slingsby et al. 2001). Il s'agit d'un instrument muni d'un système de mesure de la force exercée et d'un système de lecture donnant une valeur numérique, souvent en Newtons (l'unité de force d'après le système international d'unités, S.I.). Cette force, dont l'intensité doit avoir été déterminée au préalable, est appliquée au moyen d'une partie de l'instrument dont la surface est constante. Une autre approche serait d'exercer une force d'intensité croissante jusqu'à obtention d'une réponse du patient et de comparer les intensités.

D'autres techniques d'analyse de la douleur suite à des chirurgies orthopédiques consiste en l'analyse de la démarche filmée ou encore l'analyse des forces exercées au sol par les membres du sujet en mouvement. Ces analyses auraient probablement apporté des informations intéressantes. Elles n'auraient toutefois pas pu se faire avant à  $T_0 + 24h$ , car il aurait fallu attendre un réveil complet des animaux afin qu'ils puissent marcher. La disponibilité du personnel nécessaire pour faire marcher les animaux ou encore pour faire fonctionner le matériel limitait aussi l'utilisation de ces méthodes durant la soirée ou la nuit. Finalement, comme il a été discuté précédemment, la paraparésie d'intensité variable souvent observée chez les animaux ayant reçu de la bupivacaïne excluait toute analyse de mouvement et de force, dynamique aussi bien que statique.

#### **5.1.7.4. Notes critiques pour l'administration d'analgésie de secours post-opératoire**

La sensibilité d'une échelle d'évaluation de la douleur doit être la plus élevée possible car la présence de faux négatifs implique que des animaux en douleur risquent de ne pas recevoir le traitement analgésique dont ils ont besoin. Un grand soin a été apporté au suivi post-opératoire des patients et la douleur a été un souci constant de l'évaluateur impliqué dans ce suivi. Dans ce souci de minimiser le risque de ne pas traiter un animal dans le besoin, le seuil de tolérance a été fixé à une valeur relativement faible. Le note totale critique déterminant l'administration d'analgésie de secours était 5/15. Une note totale supérieure à cette valeur justifiait l'administration d'analgésie de secours, à moins d'une note de manipulation nulle (0/4). A l'inverse, dès que la note de manipulation était

supérieure à 0/4, l'analgésie de secours était procurée, même si la note totale ne dépassait pas 5/15. Un problème associé à l'augmentation de sensibilité d'une méthode d'analyse est qu'elle est en général associée à une baisse de la spécificité. Dans le cas du traitement de la douleur, étant donné le refus de laisser souffrir les animaux ainsi que le caractère relativement sûr des agents analgésiques (oxymorphone et hydromorphone) aux doses et par les voies d'administration utilisées, cette diminution de spécificité au profit de l'augmentation de sensibilité serait considérée comme un moindre mal. Ainsi, le risque de traiter un animal qui n'en aurait pas absolument besoin serait considéré comme très acceptable par comparaison au risque de le laisser souffrir. Il est possible que les faibles valeurs critiques des notes totale et de manipulation établies comme seuil pour l'administration d'analgésie de secours aient contribué à une diminution de la spécificité de la méthode d'évaluation de la douleur post-opératoire dans la présente étude. Cette diminution pourrait expliquer, en partie, que la morphine ne se soit pas démarquée de la saline durant la période post-opératoire, relativement à l'efficacité analgésique. Une note critique plus élevée, bien que diminuant probablement la sensibilité et augmentant par conséquent le risque de ne pas traiter adéquatement la douleur, aurait peut-être permis d'observer une différence, même mineure, entre la morphine et la saline en ce qui concernait le nombre d'administrations d'analgésie durant les douze premières heures post-opératoires. Par contre, cette modification du seuil pour l'administration d'analgésie de secours n'aurait rien changé à l'absence de différence significative entre la morphine et la saline pour ce qui était des notes de douleur, ni pour les concentrations d'isoflurane en période per-opératoire.

Une analyse rapide révèle que l'augmentation de la valeur critique de la note de manipulation de 0/4 à 1/4 (toujours avec une valeur critique de 5/15 pour la note totale) n'aurait pas changé le nombre d'administrations d'analgésie de secours dans le groupe morphine alors qu'il l'aurait baissé seulement de une dans le groupe contrôle placebo. De même, l'augmentation de la valeur critique de la note totale de 5/15 à 6/15 (toujours avec une note critique de 0/4 pour la note de manipulation) n'aurait changé le nombre d'administrations d'analgésie de secours dans aucun de ces deux groupes. Finalement, l'augmentation des valeurs critiques des notes totale et de manipulation de 5/15 à 6/15 et de 0/4 à 1/4, respectivement, n'aurait diminué le nombre d'administrations d'analgésie de secours que de une dans chacun des deux groupes. Par conséquent, il est probable que l'absence de différence entre les groupes M et C n'a pas été causée par un seuil trop bas pour la décision d'administrer l'analgésie de secours.



## **5.2. PERSPECTIVES DE RECHERCHE**

### **5.2.1. Evaluation de l'effet de la dilution de la bupivacaïne épidurale sur ses effets hémodynamiques**

Comme il a été discuté précédemment, l'action différentielle de la bupivacaïne sur les fibres motrices et sensibles peut encore être accentuée en diluant l'anesthésique local. Cette particularité pharmacodynamique a motivé certaines personnes à diluer la bupivacaïne avant son administration épidurale, dans le but d'atténuer aussi le blocage des fibres orthosympathiques. Il serait intéressant de comparer les effets analgésiques de différentes concentrations de bupivacaïne (par exemple 0,5%, 0,25% et 0,125% mais avec le même volume final) et de les mettre en relation avec leurs effets hémodynamiques. Une telle étude permettrait aussi de voir si les faibles dilutions des solutions de bupivacaïne assurent toujours la supériorité analgésique de celle-ci par rapport à la morphine.

### **5.2.2. Evaluation du traitement par la phényléphrine et l'éphédrine pour contrer l'hypotension due à la bupivacaïne épidurale**

Kee et al. (2005) ont montré que l'administration de phényléphrine (un agoniste adrénergique  $\alpha_1$  causant de la vasoconstriction), associée à une dose de charge en fluides IV, permettait de traiter efficacement l'hypotension causée par la vasodilatation résultant du blocage orthosympathique. D'autres équipes (Engberg et al. 1978, Chan et al. 1997, Di Roio et al. 1997, Kee W et al. 2000, Vercauteren et al. 2000) ont montré que l'éphédrine (un vasoconstricteur, agoniste

adrénergique  $\alpha$  et  $\beta$ ) permettait d'obtenir le même effet. En situation clinique, l'hypotension suite à l'administration épidurale ou sous-arachnoïdienne d'agents anesthésiques locaux est régulièrement observée et est souvent réfractaire aux traitements régulièrement institués en l'absence de réponse à la diminution du niveau de l'anesthésie générale. L'administration d'un agent inotrope positif comme la dobutamine est souvent sans résultat car l'amélioration de contractilité n'est pas suffisante pour compenser la diminution de résistance vasculaire et de pré-charge. De même, l'administration d'un agent chronotrope positif comme le glycopyrrolate, lors de bradycardie, est souvent inefficace pour améliorer la pression artérielle de manière significative et durable, malgré une augmentation de la fréquence cardiaque. Dans ce cas-ci, l'augmentation de débit cardiaque éventuellement obtenue n'est encore pas suffisante pour assurer une amélioration de la pression artérielle, en l'absence d'augmentation du tonus vasculaire. L'augmentation de la résistance vasculaire avec un agent vasoconstricteur pour augmenter la pression artérielle représente un danger potentiel de diminution du débit cardiaque et d'hypoperfusion tissulaire. Il serait intéressant d'évaluer les effets de la phényléphrine sur différents paramètres cardio-vasculaires en plus de la pression artérielle (par exemple résistance vasculaire périphérique, débit cardiaque, fraction de raccourcissement, flux sanguin tissulaire), qui n'est qu'un aspect limité de la fonction hémodynamique.

### **5.2.3. Comparaison des effets analgésiques des combinaisons morphine-fentanyl-bupivacaïne et morphine-bupivacaïne**

Le délai d'action analgésique relativement important de la morphine par voie épidurale est certainement responsable, au moins partiellement, du manque d'efficacité relativement à l'analgésie per- et post-opératoire. Il a été démontré que la combinaison de la morphine avec un opioïde plus liposoluble et à action plus rapide, tel que le fentanyl, diminuait ce délai et améliorait l'analgésie (Leighton et al. 1989, Tanaka et al. 1991). Il serait intéressant d'évaluer si l'ajout du fentanyl à la combinaison morphine-bupivacaïne augmente le taux de succès analgésique. Cette combinaison est stable du point de vue physico-chimique (Christie et al. 1992) et permettrait théoriquement de procurer un effet opioïde et anesthésique local dès les premiers temps de la chirurgie, au lieu de se limiter au seul effet anesthésique local initial lorsque la morphine est le seul opioïde combiné à la bupivacaïne.

## **CONCLUSION**

Le principe de l'analgésie multimodale est devenu un aspect important de l'anesthésie vétérinaire et le temps où un unique agent était administré pour soulager la douleur est révolu. L'incorporation de techniques d'anesthésie loco-régionale dans les protocoles analgésiques permet d'améliorer grandement la stabilité per-opératoire ainsi que le confort post-opératoire des patients. La technique de l'injection épidurale est relativement simple à pratiquer chez le chien et comporte un risque assez faible lorsqu'elle est réalisée dans les règles de l'art, en prenant les précautions requises et en tenant compte des contre-indications à sa réalisation. Son application nécessite tout de même un minimum de pratique afin d'acquérir une certaine aisance, néanmoins cette acquisition représente un investissement minime en temps et matériel. Malgré cela, elle est tout à fait à la portée des vétérinaires oeuvrant en pratique privée et désirant réaliser des procédures orthopédiques majeures des membres pelviens et du bassin, procédures dont la maîtrise nécessite d'ailleurs un investissement encore plus important en argent, en matériel et en temps.

La présente étude a permis de démontrer la supériorité analgésique de la combinaison morphine-bupivacaïne sur la morphine seule lors d'administration épidurale pré-opératoire chez des chiens devant subir des procédures chirurgicales orthopédiques électives. Les résultats obtenus sont en accord avec plusieurs données expérimentales et cliniques de la littérature humaine et vétérinaire. Par contre la morphine ne s'est pas vraiment démarquée du groupe contrôle placebo de saline épidurale. Ce résultat va à l'encontre de ce qui est généralement accepté et observé et est probablement dû, au moins en partie, aux particularités du protocole expérimental. Par conséquent, même si les résultats démontrent l'absence d'efficacité analgésique de l'administration épidurale

préventive de morphine chez des chiens subissant des chirurgies orthopédiques du membre pelvien ou du bassin, et ayant reçu de l'analgésie préventive systémique sous forme d'opioïdes en prémédication, il faut être prudent avant de conclure à l'inefficacité analgésique de la morphine par voie épidurale. Finalement l'administration épidurale de la combinaison morphine-bupivacaïne, par comparaison à la morphine seule, semble être une technique relativement sûre aux doses utilisées pour des patients en bonne condition hémodynamique.

## **BIBLIOGRAPHIE**

- Ackerman WE, Juneja MM, Kaczorowski DM, Colclough GW (1989) A comparison of the incidence of pruritus following epidural opioid administration in the parturient. *Can J Anaesth* 36, 388-391.
- Adrián JR, Sanz Lipúzcoa J, Sanz Fernández J, Olmos M, Ayesa MA, Arroyo JL (1988) Asociación bupivacaína-morfina por vía intratecal : correlación entre alivio del dolor y respuesta neuroendocrina postoperatoria. *Revista de Medicina de la Universidad de Navarra* 32(1), 35-39.
- Akerman B, Arweström E, Post C (1988) Local anesthetics potentiate spinal morphine antinociception. *Anesth Analg* 67, 943-948.
- Alexander J (2001) Analgesic drugs. In: Aitkenhead AR, Rowbotham DJ, Smith G *Textbook of anaesthesia*, 4<sup>e</sup> édition, Churchill Livingstone, 211-222.
- Amantea B, Gemelli A, Militano D, Salatino I, Caroleo S (2000) Neuronal plasticity and neuropathic pain (résumé, article en italien). *Minerva Anesthesiol* 66 (12), 901-911.
- Ashby MA, Rounsefell B, Bochner F et al. (1990) Myoclonus and central nervous system complications of high dose opioid administration. 1<sup>st</sup> congress of the European Association for Palliative Care, Paris 17-19 october 1990, program and summary of communications, p134.
- Badner NH, Komar WE (1992) Bupivacaine 0.1% does not improve postoperative epidural fentanyl analgesia after abdominal or thoracic surgery. *Can J Anaesth* 39 (4), 330-336.
- Badner NH, Reimer EJ, Komar WE, Mootte CA (1991) Low-dose bupivacaine does not improve postoperative epidural fentanyl analgesia in orthopedic patients. *Anesth Analg* 72, 337-341.
- Barzoi G, Carluccio S, Bianchi B, Vassia S, Colucci G, Mangiante GL (2000)



Morphine plus bupivacaine vs morphine peridural analgesia in abdominal surgery: the effects on postoperative course in major hepatobiliary surgery. *HPB Surgery* 11, 393-399.

- Benson GJ, Grubb TL, Neff-Davis C, Olson WA, Thurmon JC, Lindner DL, Tranquilli WJ, Vanio O (2000) Perioperative stress response in the dog: effect of pre-emptive administration of medetomidine. *Vet Surg* 29, 85-91.
- Bonath KH, Schaller G, Worm F (1985) New methods of peridural anesthesia in the dog (résumé). *Proc 2<sup>nd</sup> Int Cong Vet Anesth*, 153-154.
- Borgeat A, Wilder-Smith OHG, Saiah M, Rifat K (1992) Subhypnotic doses of propofol relieve pruritus induced by epidural and intrathecal morphine. *Anesthesiology* 76, 510-512.
- Branson KR, Tranquilli WJ, Ko JCH, Benson J, Thurmon JC (1993) Duration of analgesia induced by epidurally administered morphine and medetomidine in dogs. *J Vet Pharmacol Ther* 16, 369-372.
- Branson KR, Gross ME (2001) Opioid agonists and antagonists. In: Adams HR, *Veterinary pharmacology and therapeutics*, 8<sup>e</sup> édition, Iowa State University Press, 268-298.
- Brodner G, Mertes N, Van Aken H, Pogatzki E, Buerkle H, Marcus MA, Mollhoff T (1999) Epidural analgesia with local anesthetics after abdominal surgery: earlier motor recovery with 0.2% ropivacaine than 0.175% bupivacaine. *Anesth Analg* 88, 128-133.
- Bromage PR (1962) Spread of analgesic solutions in the epidural space and their site of action: a statistical study. *Br J Anaesth* 34, 161-178.
- Bromage PR (1967) Physiology and pharmacology of epidural analgesia. *Anesthesiology* 28 (3), 592-622.

- Bromage PR, Camporesi EM, Chestnut D (1980) Epidural narcotics for postoperative analgesia. *Anesth Analg* 59, 473-480.
- Bromage PR, Camporesi EM, Durant PAC, Nielsen CH (1982) Rostral spread of epidural morphine. *Anesthesiology* 56, 431-436.
- Burn JM, Guyer PB, Langdon L (1973) The spread of solutions injected into the epidural space. A study using epidurograms in patients with lumbosciatic syndrome. *Br J Anaesth* 45, 338-344.
- Cambridge AJ, Tobias KM, Newberry RC, Sarkar DK (2000) Subjective and objective measurements of postoperative pain in cats. *J Am Vet Med Assoc* 217(5), 685-690.
- Chan WS, Irwin MG, Tong WN, Lam YH (1997) Prevention of hypotension during spinal anaesthesia for caesarean section: ephedrine infusion versus fluid preload. *Anaesthesia* 52(9), 908-913.
- Chaney MA (1995) Side effects of intrathecal and epidural opioids. *Can J Anaesth* 42, 891-903.
- Choi H, Lee J, Bishop MJ (2000) Epidural naloxone reduces pruritus and nausea without affecting analgesia by epidural morphine in bupivacaine. *Can J Anesth* 47, 33-37.
- Christie JM, Jones CW, Markowsky SJ (1992) Chemical compatibility of regional anesthetic drug combinations. *The Annals of Pharmacotherapy* 26, 1078-1080.
- Coombs DW, Colburn RW, DeLeo JA, Hoopes PJ, Twitchell BB (1994) Comparative spinal neuropathology of hydromorphone and morphine after 9- and 30-day epidural administration in sheep. *Anesth Analg* 78, 674-681.

- Cousins MJ, Mather LE (1984) Intrathecal and epidural administration of opioids. *Anesthesiology* 61, 276-310.
- Craft JB, Bolan JC, Coaldrake LA, Mondino M, Mazel P, Gilman RM, Shokes LK, Woolf WA (1982) The maternal and fetal cardiovascular effects of epidural morphine in the sheep model. *Am J Obstet Gynecol* 142(7), 835-839.
- Cullen ML, Staren ED, El-Ganzouri A, Logas WG, Ivankovich AD, Economou SG (1985) Continuous epidural infusion for analgesia after major abdominal operations: a randomized, prospective, double-blinded study. *Surgery* 98 (4), 718-727.
- Cunningham JG (1992) The neuron. In: Cunningham JG, *Textbook of veterinary physiology*, 1<sup>ère</sup> édition, W.B. Saunders, 38-49.
- Curran MJA (1990) Epidural analgesia for labor and delivery. *Anesthesiol Clin North Am (Obstetric Anesthesia)* 8(1), 55-75.
- Dahl JB, Hansen BL, Hjortsø NC, Erichsen CJ, Moiniche S, Kehlet H (1992a) Influence of timing on the effect of continuous extradural analgesia with bupivacaine and morphine after major abdominal surgery. *Br J Anaesth* 69, 4-8.
- Dahl JB, Rosenberg J, Hansen BL et al. (1992b) Differential analgesic effects of low-dose epidural morphine and morphine-bupivacaine at rest and during mobilization after major abdominal surgery. *Anesth Analg* 74, 362-365.
- De Conno F, Caraceni A, Martini C, Hjortsø NC, Kehlet H (1991) Hyperalgesia and myoclonus with intrathecal infusion of high-dose morphine. *Pain* 47, 337-339.
- De Negri P, Ivani G, Tirri T, Modano P, Reato C, Eksborg S, Lonnqvist P (2004) A

comparison of epidural bupivacaine, levobupivacaine, and ropivacaine on postoperative analgesia and motor blockade. *Anesth Analg* 99, 45-48.

Dirig DM, Yaksh TL (1995) Differential right shifts in the dose-response curve for intrathecal morphine and sufentanil as a function of stimulus intensity. *Pain* 62, 321-328.

Di Roio C, Védrinne JM, Hoen JP, Magnin C, Lansiaux S, Bel JC, Motin J (1997) Prévention de l'hypotension artérielle au cours de la rachianesthésie par l'éphédrine intramusculaire chez la personne âgée. *Annales Francaises d'Anesthésie et de Réanimation* 16(5), 483-487.

Dobromylskyj P, Flecknell PA, Lascelles BD, Pascoe PJ, Taylor P, Waterman-Pearson A (2000) Management of postoperative and other acute pain. In: Flecknell PA, Waterman-Pearson A, Pain management in animals, WB Saunders, Toronto, 81-145.

Domzal T, Szczudlik A, Kwasucki J, Zaleska B, Łypka A (1983) Plasma cortisol concentrations in patients with different circadian pain rhythm. *Pain* 17, 67-70.

Douglas M.J, McMorland G.H, Janzen J.A (1988) Influence of bupivacaine as an adjuvant to epidural morphine for analgesia. *Anesth Analg* 67, 1138-1141.

Du Pen SL, Ramsey D, Chin S (1987) Chronic epidural morphine and preservative-induced injury. *Anesthesiology* 67, 987-988.

Dupont MC, Spitsbergen JM, Kim KB, Tuttle JB, Steers WD (2001) Histological and neurotrophic changes triggered by varying models of bladder inflammation. *J Urol* 166(3), 1111-1118.

Eger EI (1974) MAC. In: Eger EI, Anesthetic uptake and action, 1<sup>ère</sup> édition. Williams & Wilkins, 1-25.

- Engberg G, Wiklund L (1978) The use of ephedrine for prevention of arterial hypotension during epidural blockade. A study of the central circulation after subcutaneous premedication. *Acta Anaesthesiol Scand* 66(66) Suppl., 1-26.
- Engquist A, Jorgensen BC, Andersen HB (1981) Catatonia after epidural morphine. *Acta Anaesth Scand* 25, 445-446.
- Evron S, Samueloff A, Simon A, Drenger B, Magora F (1985) Urinary dysfunction during epidural analgesia with methadone and morphine in post-caesarean section patients. *Pain* 23, 135-144.
- Ferreira X, Lambert L, Leblond A, Troncy E (2001) Comparison of analgesia and perioperative problems associated with the preoperative use of ketoprofen and nimesulide in dogs (résumé). *Vet Anaesth Analg* 28 (4), 207.
- Firth AM, Haldane SL (1999) Development of a scale to evaluate postoperative pain in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 214(5), 651-659.
- Fletcher TF (1979) Spinal cord and meninges. In: Evans HE, Christensen GC, Miller's anatomy of the dog, 2<sup>e</sup> édition, WB Saunders, 935-971.
- Gentle MJ (1992) Pain in birds. *Anim Welfare* 1, 235-247.
- Glare P, Sheehan D, Smyth E et al. (1990) A pilot study of the side effects of morphine sulfate in advanced cancer. 1<sup>st</sup> congress of the European Association for Palliative Care, Paris 17-19 october 1990, program and summary of communications, p139
- Glavina MJ, Robertshaw R (1988) Myoclonic spasms following intrathecal morphine. *Anaesthesia* 43, 389-390.
- Glynn CJ, Lloyd JW (1976) The diurnal variation in perception of pain. *Proc Roy Soc Med* 69, 369-372.
- Golder FJ, Pascoe PJ, Bailey CS, Ilkiw JE, Tripp LD (1998) The effect of epidural

morphine on the minimum alveolar concentration of isoflurane in cats. *J Vet Anaesth* 25(1), 52-56.

Graham MJ, Kent JE, Molony V (1997) Effects of four analgesic treatments on the behavioral and cortisol responses of 3-week-old lambs to tail docking. *Vet J* 153, 87-97.

Grisneaux E, Pibarot P, Dupuis J, Blais D (1999) Comparison of ketoprofen and carprofen administered prior to orthopedic surgery for control of postoperative pain in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 215(8), 1105-1110.

Grøndahl-Nielsen C, Simonsen HB, Lund JD, Hesselholt M (1999) Behavioral, endocrine and cardiac responses in young calves undergoing dehorning without and with use of sedation and analgesia. *Vet J* 158, 14-20.

Grubb TL, Schlipf JW, Riebold TW, Cebra CK, Poland L, Zawadzakas X, Mailhot N (2003) Minimum alveolar concentration of sevoflurane in spontaneously breathing llamas and alpacas. *J Am Vet Med Assoc* 223(8), 1167-1169.

Gustafsson LL (1990) Systemic and local distribution of opioids after spinal administration: implications for their clinical use. In: Rawal N, Coombs DW, Current management of pain, Kluwer Academic Publishers, Boston, 33-43.

Guyton AC (1992) Membrane potentials and action potentials. In: Human physiology and mechanisms of disease, 5<sup>e</sup> édition, WB Saunders, Philadelphie, 44-54.

Hallworth D, Jellicoe JA, Wilkes RG (1982) Hypotension during epidural anaesthesia for cesarean section. *Anaesthesia* 37, 53-56.

Hansen BD (2001) Epidural catheter analgesia in dogs and cats : technique and review of 182 cases (1991-1999). *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 11 (2), 95-103.

- Harthoorn AM, Brass W (1954) Some practical aspects of epidural anaesthesia in the dog. *Vet Rec* 66(8), 117-119.
- Heath RB (1992) Lumbosacral epidural management. *Vet Clin North Am, Small Anim Pract* 22(2), 417-419.
- Hendrix PK, Raffe MR, Robinson EP, Felice LJ, Randall DA (1996) Epidural administration of bupivacaine, morphine, or their combination for postoperative analgesia in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 209(3), 598-607.
- Herperger LJ (1998) Postoperative urinary retention in a dog following morphine with bupivacaine epidural analgesia. *Can Vet J* 39, 650-652.
- Hielm-Björkman AK, Kuusela E, Liman A, Markkola A, Saarto E, Huttunen P, Leppäluoto J, Tulamo RM, Raekallio M (2003) Evaluation of methods for assessment of pain associated with chronic osteoarthritis in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 222(11), 1552-1558.
- Hikasa Y, Okuyama K, Kakuta T, Takase K, Ogasawara S (1998) Anesthetic potency and cardiopulmonary effects of sevoflurane in goats : comparison with isoflurane and halothane. *Can J Vet Res* 62, 299-306.
- Jacobson JD (2000) Communication personnelle (liste de discussion de l'American College of Veterinary Anesthesiologists).
- Janowsky EC (1990) Pharmacologic aspects of local anesthetic use. In: Benumof JL, Reisner LS, *Anesthesiol Clin North Am* 8(1), 1-25.
- Jones RS (2001) Epidural analgesia in the dog and cat. *The Veterinary Journal* 161, 123-131.
- Johnson RA, Lopez MJ, Hendrickson DA, Kruse-Elliott KT (1996) Cephalad distribution of three differing volumes of new methylene blue injected into the epidural space in adult goats. *Vet Surg* 25, 448-451.

- Jørgensen H, Fomsgaard JS, Dirks J et al. (2001) Effects of epidural bupivacaine vs combined epidural bupivacaine and morphine on gastrointestinal function and pain after major gynaecological surgery. *Br J Anaesth* 87(5), 727-732.
- Kalso E (1983) Effects of intrathecal morphine, injected with bupivacaine, on pain after orthopaedic surgery. *Br J Anaesth* 55(5), 415-422.
- Kaneko M, Saito Y, Kiriwara Y, Collins JG, Kosaka Y (1994) Synergistic antinociceptive interaction after epidural coadministration of morphine and lidocaine in rats. *Anesthesiology* 80, 137-150.
- Kästner S (2003) Communication personnelle, liste de discussion de l'ACVA (American College of Veterinary Anesthesiologists).
- Kee WDN, Khaw KS, Lee BB, Lau TK, Gin T (2000) A dose-response study of prophylactic intravenous ephedrine for the prevention of hypotension during spinal anesthesia for cesarean delivery. *Anesth Analg* 90(6), 1390-1395.
- Kee WDN, Khaw KS, Ng FF (2005) Prevention of hypotension during spinal anesthesia for cesarean delivery. An effective technique using combination phenylephrine infusion and crystalloid cohydration. *Anesthesiology* 103, 744-750.
- Keegan RD, Greene SA, Weil AB (1995) Cardiovascular effects of epidurally administered morphine and a xylazine-morphine combination in isoflurane-anesthetized dogs. *Am J Vet Res* 56(4), 496-500.
- Kehlet H, Dahl J.B (1993) The value of "multimodal" or "balanced analgesia" in postoperative pain treatment. *Anesth Analg* 77, 1048-1056.
- Kempainen RJ (1986) Principles of glucocorticoid therapy in nonendocrine



diseases. In: Kirk's current veterinary therapy in small animal practice IX, Saunders, 954-962.

Kendrick WD, Woods AM, Daly MY, Birch RF, DiFazio C (1996) Naloxone versus nalbuphine infusion for prophylaxis of epidural morphine-induced pruritus. *Anesth Analg* 82, 641-647.

Kiffer F, Joly A, Wodey E, Carre P, Ecoffey C (2001) The effect of preoperative epidural morphine on postoperative analgesia in children. *Anesth Analg* 93, 598-600.

King FG, Baxter AD, Mathieson G (1984) Tissue reaction of morphine applied to the epidural space of dogs. *Can Anaesth Soc J* 31(3), 268-271

Kissin I (1996) Preemptive analgesia. Why its effect is not always obvious? *Anesthesiology* 84, 1015-1019.

Ko MC, Naughton NN (2000) An experimental itch model in monkeys : characterization of intrathecal morphine-induced scratching and antinociception. *Anesthesiology* 92, 795-805.

Koblin DD (2004) Mechanisms of action. In: Miller RD, Miller's Anesthesia 6<sup>e</sup> édition, chapitre 4.

Kona-Boun JJ, Pibarot P, Quesnel A (2003) Myoclonus and urinary retention following subarachnoid morphine injection in a dog. *Vet Anaesth Analg* 30, 257-264.

Krames ES, Gershow J, Glassberg A, Kenefick T, Lyons A, Taylor P, Wilkie D (1985) Continuous infusion of spinally administered narcotics for the relief of pain due to malignant disorders. *Cancer* 56, 696-702.

Kundra P, Deepalakshmi K, Ravishankar M (1998) Preemptive caudal

bupivacaine and morphine for postoperative analgesia in children. *Anesth Analg* 87, 52-56.

Lacassie HJ, Columb MO, Lacassie HP, Lantadilla RA (2002) The relative motor blocking potencies of epidural bupivacaine and ropivacaine in labor. *Anesth Analg* 95, 204-208.

Lamont LA, Tranquilli WJ, Grimm KA (2000) Physiology of pain. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 30(4), 703-728.

Lansdowne JL, Kerr CL, Bouré LP, Pearce SG (2005) Epidural migration of new methylene blue in 0.9% sodium chloride solution or 2% mepivacaine solution following injection into the first intercoccygeal space in foal cadavers and anesthetized foals undergoing laparoscopy. *Am J Vet Res* 66(8), 1324-1329.

Lanz E, Theiss D, Riess W, Sommer U (1982) Epidural morphine for postoperative analgesia: a double-blind study. *Anesth Analg* 61, 236-240.

Lascelles BDX, Butterworth SJ, Waterman AE (1994) Postoperative analgesic and sedative effects of carprofen and pethidine in dogs. *Vet Rec* 134, 187-191.

Lascelles BDX, Cripps P, Mirchandani S, Waterman AE (1995) Carprofen as an analgesic for postoperative pain in cats: dose titration and assessment of efficacy in comparison to pethidine hydrochloride. *J Small Anim Pract* 36, 535-541.

Lee BB, Ngan Kee WD, Hung VYS, Wong ELY (1999) Combined spinal-epidural analgesia in labour: comparison of two doses of intrathecal bupivacaine with fentanyl. *Br J Anaesth* 83(6), 868-871.

Lee I, Soehartono RH, Yamagishi N, Tagushi K, Yamada H (2001) Distribution of

new methylene blue injected into the dorsolumbar epidural space in cows. *Vet Anaesth Analg* 28, 140-145.

Leighton BL, DeSimone CA, Norris MC, Ben-David B (1989) Intrathecal narcotics for labor revisited: the combination of fentanyl and morphine intrathecally provides rapid onset of profound, prolonged analgesia. *Anesth Analg* 69, 122-125.

Lewis M, Thomas P, Wilkes RG (1983) Hypotension during epidural analgesia for cesarean section. *Anaesthesia* 38, 250-253.

Logas WG, El-Baz N, El-Ganzouri A, Cullen M, Staren E, Faber LP, Ivankovich AD (1987) Continuous thoracic epidural analgesia for postoperative pain relief following thoracotomy: a randomized prospective study. *Anesthesiology* 67 (5), 787-791.

Lopez MJ, Johnson RA, Hendrickson DA, Kruse-Elliott KT (1997) Cranial migration of differing doses of new methylene blue injected into the epidural space after death of calves and juvenile pigs. *Am J Vet Res* 58(7), 786-790.

Martin PA, Crump MH (2003) The adrenal gland. In: Pineda MH, Dooley MP, McDonald's veterinary endocrinology and reproduction, 5<sup>e</sup> édition, Iowa State Press, chapitre 6 .

McMeekan CM, Mellor DJ, Stafford KJ, Bruce RA, Ward RN, Gregory NG (1998) Effects of local anaesthesia of 4 to 8 hours' duration on the acute cortisol response to scoop dehorning in calves. *Aust Vet J* 76(4), 281-285.

McMurphy RM (1993) Postoperative epidural analgesia. *Vet Clin North Am, Small Anim Pract* 23(4), 703-716.

Mama KR, Steffey EP (2001) Local anesthetics. In: Adams HR, *Veterinary*

pharmacology and therapeutics, 8<sup>e</sup> édition, Iowa State University Press, 343-359.

Mama KR (2002) Local anesthetics. In: Gaynor JS, Muir WW, Handbook of veterinary pain management, Mosby, Saint-Louis, 221-239.

Mama KR, Wagner AE, Parker DA, Hellyer PW, Gaynor JS (1999) Determination of the minimum alveolar concentration of isoflurane in llamas. *Vet Surg* 28, 121-125.

Mathews KA (2000) Pain assessment and general approach to management. *Vet Clin North Am, Small Anim Pract* 30(4), 729-755.

Maves TJ, Gebhart GF (1992) Antinociceptive synergy between intrathecal morphine and lidocaine during visceral and somatic nociception in the rat. *Anesthesiology* 76 (1), 91-99.

McMurphy RM (1993) Postoperative epidural analgesia. *Vet Clin North Am, Small Anim Pract* 124, 703-716

Molenaar GJ (1987) The nervous system. In: Dyce KM, Sack WO, Wensing CJG, Textbook of veterinary anatomy, Saunders, 255-327.

Moore Ede MC (1973) Circadian rhythms of drug effectiveness and toxicity. *Clin Pharmacol Ther* 14, 925-935.

Morgan M (1989) The rational use of intrathecal and extradural opioids. *Br J Anaesth* 63, 165-188.

Muir WW, Woolf CJ (2001) Mechanisms of pain and their therapeutic implications. *J Am Vet Med Assoc* 219 (10), 1346-1356.

Muir WW (2002) Physiology and pathophysiology of pain. In: Gaynor JS, Muir WW, Handbook of veterinary pain management, Mosby, Saint-Louis, 13-45.

Nishiyama T, Hanaoka K (2000) The effects of epidural bupivacaine, morphine,

- and their combination on thermal nociception with different stimulus intensity in rats. *Anesth Analg* 91, 652-656.
- Nolte I, Watney G.C.G, Hall L.W (1983) Cardiovascular effects of epidural block in dogs. *J Small Anim Pract* 24, 17-21.
- Parkinson SK, Bailey SL, Little WL, Mueller JB (1990) Myoclonic seizure activity with chronic high-dose spinal opioid administration. *Anesthesiology* 72, 743-745.
- Pascoe PJ (2000) Opioid analgesics. *Vet Clin North Am: Small Anim Pract* 30(4), 757-772.
- Penning J.P, Yaksh T.L (1992) Interaction of intrathecal morphine with bupivacaine and lidocaine in the rat. *Anesthesiology* 77, 1186-1200.
- Persson F (1970) Epidural analgesia in dogs with special reference to the intraarterial blood pressure. *Acta Vet Scand* 11, 186-196.
- Peters J, Breuksch E, Kousoulis L, Krossa M, Arndt JO (1988) Regional skin temperatures associated with total sympathetic blockade in conscious dogs. *Br J Anaesth* 61, 617-624.
- Peters J, Schlaghecke R, Thouet H, Arndt J.O (1990) Endogenous vasopressin supports blood pressure and prevents severe hypotension during epidural anesthesia in conscious dogs. *Anesthesiology* 73, 694-702.
- Petros JG, Bradley TM (1990) Factors influencing post-operative urinary retention in patients undergoing surgery for benign anorectal diseases. *Am J Surg* 159, 374-376.
- Pettifer G, Dyson D (2000) Hydromorphone: a cost-effective alternative to the use of oxymorphone. *Can Vet J* 41, 135-137.
- Philippe AC, Durant MD (1988) Intraspinal analgesia and urinary bladder

- dysfonction. *Acta Anaesth Belg* 39, 163-167.
- Pibarot P, Dupuis J, Grisneaux E, Cuvelliez S, Plante J, Beauregard G, Bonneau NH, Bouffard J, Blais D (1997) Comparison of ketoprofen, oxymorphone hydrochloride, and butorphanol in the treatment of postoperative pain in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 211(4), 438-444.
- Popilskis S, Kohn D, Laurent L, Danilo P (1993) Efficacy of epidural morphine versus intravenous morphine for post-thoracotomy pain in dogs. *J Vet Anaesth* 20, 21-25.
- Pypendop B, Verstegen JP (1998) Hemodynamic effects of medetomidine in the dog: a dose titration study. *Vet Surg* 27, 612-622.
- Quandt DJ, Robinson EP, Hendrix PK (1998) Effect of preoperative epidural lidocaine, morphine, or their combination on isoflurane concentrations in dogs. *Proc Ann Mtg Am Coll Vet Anes, Orlando, FL.*
- Rand JS, Reynolds WT, Priest J (1996) Echocardiographic evaluation of the effects of medetomidine and xylazine in dogs. *Aust Vet J* 73(2), 41-44.
- Rawal N, Möllefors K, Axelsson K, Lingardh G, Widman B (1983) An experimental study of urodynamic effects of epidural morphine and of naloxone reversal. *Anesth Analg* 62, 641-647.
- Rawal N, Sjöstrand UH (1986) Clinical application of epidural and intrathecal opioids for pain management. *Int Anesthesiol Clin* 24, 43-57.
- Rockemann MG, Seeling W, Brinkmann A, Goertz AW, Hauber N, Junge J, Georgieff M (1995) Analgesic and hemodynamic effects of epidural clonidine, clonidine/morphine, and morphine after pancreatic surgery – A double-blind study. *Anesth Analg* 80, 869-874.
- Saeki S, Yaksh TL (1993) Suppression of nociceptive responses by spinal mu

opioid agonists: effects of stimulus intensity and agonist efficacy. *Anesth Analg* 77, 265-274.

Sammarco JL, Conzemius MG, Perkowski SZ, Weinstein MJ, Gregor TP, Smith GK (1996) Postoperative analgesia for stifle surgery: a comparison of intra-articular bupivacaine, morphine, or saline. *Vet Surg* 25, 59-69.

Savas I, Saridomichelakis M, Galatos AD, Koutinas AF, Raptopoulos D (1998) Does epidural analgesia affect hair re-growth in the lumbosacral region? A controlled study in 19 dogs (preliminary results). *J Vet Anaesth* 25(1), 58-59.

Shafford HL, Lascelles BD, Hellyer PW (2001) Preemptive analgesia: managing pain before it begins. *Vet Med* June 2001, 478-491.

Sjöberg M, Karlsson PA, Nordborg C, Wallgren A, Nitescu P, Appelgren L, Linder LE, Curelaru I (1992) Neuropathologic findings after long-term intrathecal infusion of morphine and bupivacaine for pain treatment in cancer patients. *Anesthesiology* 76, 173-186

Sjöström S, Hartvig P, Persson MP, Tamsen A (1987) Pharmacokinetics of epidural morphine and meperidine in humans. *Anesthesiology* 67, 877-888.

Skarda RT (1991) Local anesthetics and local anesthetic techniques in horses. In: Muir WW, Hubbel JAE, *Equine anesthesia. Monitoring and emergency therapy*. Mosby, Toronto, 199-246.

Slingsby LS, Jones A, Waterman-Pearson AE (2001) Use of a new finger-mounted device to compare mechanical nociceptive thresholds in cats given pethidine or no medication after castration. *Res Vet Sci* 70(3), 243-246.

Smith JD, Allen SW, Quandt JE, Tackett RL (1996) Indicators of postoperative

- pain in cats and correlation with clinical criteria. *Am J Vet Res* 57(11), 1674-1678.
- Smith JD, Allen SW, Quandt JE (1999) Changes in cortisol concentration in response to stress and postoperative pain in client-owned cats and correlation with objective clinical variables. *Am J Vet Res* 60, 432-436.
- Stanek B, Schwartz M, Zimpfer M, Raberger G (1980) Plasma concentration of noradrenaline and adrenaline and plasma renine activity during extradural blockade in dogs. *Br J Anaesth* 52, 305-311.
- Stevens CW (2204) Opioid research in amphibians: an alternative pain model yielding insight on the evolution of opioid receptors. *Brain Res Review* 46, 204-215.
- Subramaniam B, Pawar DK, Kashyap L (2000) Pre-emptive analgesia with epidural morphine or morphine and bupivacaine. *Anaesth Intens Care* 28 (4), 392-398.
- Sutherland MA, Mellor DJ, Stafford KJ, Gregory NG, Bruce RA, Ward RN, Todd SE (1999) Acute cortisol responses of lambs to ring castration and docking after the injection of lignocaine into the scrotal neck or testes at the time of ring application. *Aust Vet J* 77(11), 738-741.
- Tammela T (1995) Postoperative urinary retention – Why the patient cannot void. *Scand J Urol Nephrol* 29 ( suppl.175 ), 75-77.
- Tanaka M, Watanabe S, Endo T, Okane M, Hamaya Y (1991) Combination of epidural morphine and fentanyl for postoperative analgesia. *Reg Anesth* 16, 214-217.
- Taylor PM (1999a) Effects of hypertonic saline infusion on the adrenocortical



response to thiopental-halothane anesthesia in sheep after premedication with acepromazine. *Vet Surg* 28, 77-82.

Taylor PM (1999b) Effects of plasma expansion on the pituitary-adrenocortical response to halothane anaesthesia in sheep. *J Vet Anaesth* 26(1), 32-37.

Tejwani G.A, Rattan A.K, Mc Donald J.S (1992) Role of spinal opioid receptors in the antinociceptive interactions between intrathecal morphine and bupivacaine. *Anesth Analg* 74, 726-734.

Thornton PD, Waterman-Pearson AE (1999) Quantification of the pain and distress response to castration in young lambs. *Res Vet Sci* 66, 107-118.

Torske K.E, Dyson D.H, Pettifer G (1998) End tidal halothane concentration and postoperative analgesia requirements in dogs: a comparison between intravenous oxymorphone and epidural bupivacaine alone or mixed with oxymorphone. *Can Vet J* 39, 361-369.

Torske K.E, Dyson D.H, Conlon P.D (1999) Cardiovascular effects of epidurally administered oxymorphone and oxymorphone-bupivacaine combination in halothane-anesthetized dogs. *Am J Vet Res* 60 (2), 194-200.

Troncy E (1998) Analgésie épidurale chez le chien et le chat. *Le Médecin Vétérinaire du Québec* 28 (1), 24-32.

Troncy E, Junot S, Keroack S, Sammut V, Pibarot P, Genevois JP, Cuvellez S (2002) Results of preemptive epidural administration of morphine with or without bupivacaine in dogs and cats undergoing surgery: 265 cases (1997-1999). *J Am Vet Med Assoc* 221 (5), 666-672 (erratum dans *J Am Vet Med Assoc* 2002 221 (8), 1149).

Tung AS, Yaksh TL (1982) The antinociceptive effects of epidural opiates in the

cat: studies on the pharmacology and the effects of lipophilicity in spinal analgesia. *Pain* 12, 343-356.

Valverde A, Dyson D.H, McDonnell W.N (1989a) Epidural morphine reduces halothane MAC in the dog. *Can J Anaesth* 36(6), 629-632.

Valverde A, Dyson D.H, Mc Donnell W.N, Pascoe P.J (1989b) Use of epidural morphine in the dog for pain relief. *Vet Comp Orthop Traumatol* 2, 55-58.

Valverde A, Dyson D.H, Cockshutt J.R, McDonnell WN, Valliant AE (1991) Comparison of the hemodynamic effects of halothane alone and halothane combined with epidurally administered morphine for anesthesia in ventilated dogs. *Am J Vet Res* 52(3), 505-509.

Vedrenne JB, Esteve M, Guillaume A (1991) Prévention par la naloxone des effets secondaires de l'analgésie péridurale par la morphine pour la douleur cancéreuse. *Ann Fr Anesth Réanim* 10, 98-103.

Vercauteren MP, Coppejans HC, Hoffmann VH, Mertens E, Adriaensen HA (2000) Prevention of hypotension by a single 5 mg dose of ephedrine during small dose spinal anesthesia in prehydrated cesarean delivery patients. *Anesth Analg* 90(2), 324-327.

Wagner AE, Dunlop CI, Turner AS (1996) Experiences with morphine injected into the subarachnoid space in sheep. *Vet Surg* 25, 256-260.

Wang C, Chakrabarti M.K, Phil M, Whitwam J.G (1993) Specific enhancement by fentanyl of the effects of intrathecal bupivacaine on nociceptive afferent but not on sympathetic efferent pathways in dogs. *Anesthesiology* 79(4), 766-773.

Weddel SJ, Ritter RR (1981) Serum levels following epidural administration of

morphine and correlation with relief of postsurgical pain. *Anesthesiology* 54, 210-214.

Welsh EM, Gettinby G, Nolan AM (1993) Comparison of a visual analogue scale and a numerical rating scale for assessment of lameness, using sheep as a model. *Am J Vet Res* 54(6), 976-983.

Wetmore LA, Glowaski MM (2000) Epidural analgesia in veterinary critical care. *Clinical Techniques in Small Animal Practice* 15 (3), 177-188.

Wolpaw JR, Tennissen AM (2001) Activity-dependant spinal cord plasticity in health and disease. *Annu Rev Neurosci* 24, 807-843.

# ACCORD ET PERMISSION DES COAUTEURS D'UN ARTICLE<sup>1</sup>

**IDENTIFICATION DE L'ÉTUDIANT**

<b>Nom de l'étudiant</b> Jean-Jacques KONA-BOUN		
<b>Titre du programme</b> M.Sc.	<b>Titre du programme</b> Sciences vétérinaires	<b>Option</b> Sciences cliniques

**DESCRIPTION DE L'ARTICLE**

<b>Auteurs</b> Jean-Jacques Kona-Boun Sophie Cuvellez DVM,	DVM ; Philippe Pibarot DVM, MSc, PhD, DipECVA, FACC; Eric Troncy, DV, MSc, PhD, Dunc, DipACVA, DipECVA
<b>Titre</b> COMPARISON OF THE ANALGESIC EFFECTS OF PREEMPTIVE EPIDURAL MORPHINE AND MORPHINE-BUPIVACAINE IN DOGS UNDERGOING ORTHOPEDIC SURGERIES	
<b>Revue</b> J Am Vet Med Assoc	<b>Date de publication</b>

**DECLARATION DES COAUTEURS**

<b>Déclaration</b>	<p><i>A titre de coauteur de l'article identifié ci-dessus, j'autorise le microfilmage du mémoire et je suis d'accord que ce mémoire inclue cet article dans son mémoire de maîtrise qui a pour titre ANALGÉSIE PAR ADMINISTRATION EPIDURALE PRÉOPÉRATOIRE DE MORPHINE OU DE LA COMBINAISON MORPHINE/BUPIVACAINE CHEZ LE CHIEN</i></p>	
<b>Coauteur</b> Philippe Pibarot		<b>Date</b> 22/03/2005
<b>Coauteur</b> Eric Troncy		<b>Date</b> 05/04/2005
<b>Coauteur</b> Sophie Cuvellez		<b>Date</b> 26/03/2005
<b>Coauteur</b>		<b>Date</b>
<b>Coauteur</b>		<b>Date</b>
<b>Coauteur</b>	<b>Signature</b>	<b>Date</b>
<b>Coauteur</b>	<b>Signature</b>	<b>Date</b>
<b>Coauteur</b>	<b>Signature</b>	<b>Date</b>
<b>Coauteur</b>	<b>Signature</b>	<b>Date</b>

<sup>1</sup>Annexe II du Guide de présentation et d'évaluation des mémoires de maîtrise et des thèses de doctorat, mars 2001

---

**Envoyé :** 11 mai 2006 09:23  
**Objet :** RE: JAVMA-06-02-0065.R1

Dr. Kona-Boun.

Thank you for your message. There is no problem at all with placing your article in your thesis. We do not consider that to be prior publication.

Best regards,

Bruce

Bruce G. McLaughlin DVM MVSc  
Associate Editor  
American Veterinary Medical Association  
1931 N. Meacham Rd  
Schaumburg IL 60173  
847-285-6765  
fax 847-925-8726

What is to give light must endure burning - Viktor Frankl

-----Original Message-----

From: Jean-Jacques Kona-Boun [redacted]  
Sent: Wednesday, May 10, 2006 9:20 PM  
To: Dr. Bruce McLaughlin  
Subject: Re: JAVMA-06-02-0065.R1

Dear Dr McLaughlin,

thank you for the comments, I am certain they will increase the quality of our article. I will work on it as soon as tomorrow. I would like to know if I will be allowed to insert this article, if ever it is accepted, in my thesis of MSc. I have realized recently that it could be a problem because articles are usually submitted to only one place if they are accepted. However, since my MSc is by article, I would need to include this article in my thesis.

Jean-Jacques Kona-Boun, DVM  
Anesthesiology unit  
Faculty of veterinary medicine  
Université de Montréal  
Quebec, Canada  
[redacted]

2006-05-12

