

Université de Montréal

**Anesthésie injectable sans opioïde avec ou sans analgésie multimodale chez les
chatons subissant une ovariohystérectomie**

Par
Annie Malo

Département de sciences cliniques
Faculté de Médecine Vétérinaire

Mémoire présenté à la Faculté de médecine vétérinaire
en vue de l'obtention du grade de *Maîtrise ès sciences* (M. Sc.)
en sciences vétérinaires option sciences cliniques

Décembre 2022

© Annie Malo, 2022

Université de Montréal

Département de Sciences cliniques, Faculté de Médecine Vétérinaire

Ce mémoire intitulé

**Anesthésie injectable sans opioïde avec ou sans analgésie multimodale chez les
chatons subissant une ovariohystérectomie**

Présenté par

Annie Malo

A été évalué par un jury composé des personnes suivantes

Cyrielle Finck

Présidente-rapporteuse

Paulo Steagall

Directeur de recherche

Javier Benito

Membre du jury

Résumé

Ce manuscrit rapporte une étude comparant un protocole d'anesthésie injectable sans opioïde avec ou sans analgésie multimodale chez des chatons subissant une ovariohystérectomie.

Cette étude clinique, prospective, randomisée et à l'aveugle, inclut 29 chatons âgés entre 10 semaines et 6 mois. L'anesthésie générale était induite avec une injection intramusculaire de dexmédétomidine (40 µg/kg), kétamine (4 mg/kg) et midazolam (0,25 mg/kg). Le groupe multimodal (MMG; n=14) bénéficiait de méloxicam (0,1 mg/kg) sous-cutané et de bupivacaïne 0,25% intrapéritonéale (2 mg/kg), mais pas le groupe contrôle (CG; n=15). À quinze minutes post-opératoire, 0,4 mg/kg d'atipamézole était injecté intramusculaire. La douleur et la consommation de nourriture étaient évaluées pendant 24 heures post-opératoire. Une analgésie de secours (buprénorphine 0,02 mg/kg intramusculaire [CG et MMG] et méloxicam sous-cutané [CG]) était donnée lors de douleur $\geq 4/12$ sur l'échelle de douleur multidimensionnelle féline de UNESP-Botucatu – forme courte. Les analyses statistiques ont été réalisées avec des modèles linéaires suivis de comparaisons paires post-hoc avec correction de Benjamini-Hochberg ($p < 0,05$).

L'analgésie de secours était plus fréquente dans CG (n=15/15) que dans MMG (n=1/14) ($p < 0.001$). Les scores de douleur (moyenne \pm SD) étaient supérieurs dans CG à 1h, 2h et 4h post-opératoire (4.1 \pm 2.8, 4.8 \pm 3.0, 5.3 \pm 1.2, respectivement) que dans MMG (1.6 \pm 1.0, 1.1 \pm 1.0, 0.9 \pm 0.8, respectivement) ($p < 0.001$). La consommation de nourriture (moyenne \pm SD), en pourcentage, après 2 et 60 minutes, était supérieure dans MMG (9.7 \pm 9.1 et 74.2 \pm 29.1, respectivement) que dans CG (1.4 \pm 2.4 et 24.5 \pm 26.3, respectivement) à 1h post-opératoire ($p < 0.001$).

Ce protocole multimodal sans opioïde fournit une analgésie adéquate et supérieure au contrôle chez les chatons subissant une ovariohystérectomie. La douleur diminue la consommation de nourriture post-opératoire.

MOTS-CLÉS : Analgésie ; félin ; chaton ; anesthésie ; opioïde ; méloxicam ; bupivacaïne ; intrapéritonéale ; anesthésie sans opioïde

Abstract

The study reported in this manuscript compared an opioid-free injectable anesthetic protocol with or without multimodal analgesia in kittens undergoing ovariohysterectomy.

Twenty-nine healthy kittens aged between 10 weeks and 6 months were included in this prospective, randomized, blinded, clinical trial. Anesthesia was performed with an intramuscular injection of dexmedetomidine (40 µg/kg), ketamine (4 mg/kg) and midazolam (0.25 mg/kg). In the multimodal group (MMG), cats (n=14) received subcutaneous meloxicam (0.1 mg/kg) and intraperitoneal bupivacaine 0.25% (2 mg/kg), but not in the control group (CG, n=15). Atipamezole (0.4 mg/kg) was given intramuscular 15 minutes after surgery. Postoperative pain and soft food intake were evaluated at specific time points up to 24 hours. Rescue analgesia (intramuscular buprenorphine 0.02 mg/kg [in MMG and CG] and subcutaneous meloxicam 0.1 mg/kg [only in CG]) was administered when pain scores $\geq 4/12$ according to the UNESP-Botucatu multidimensional feline pain assessment scale – short form. Statistical analyses were performed with linear models and post-hoc pairwise comparison with Benjamini-Hochberg corrections ($P < 0.05$).

Prevalence of rescue analgesia was higher in CG (n=15/15) than MMG (n=1/14) ($P < 0.001$). Pain scores (mean \pm SD) were higher in CG at 1h, 2h and 4h postoperatively (4.1 \pm 2.8, 4.8 \pm 3.0, 5.3 \pm 1.2, respectively) than MMG (1.6 \pm 1.0, 1.1 \pm 1.0, 0.9 \pm 0.8, respectively) ($P < 0.001$). Food intake (mean \pm SD), in %, after 2 and 60 minutes was higher in MMG (9.7 \pm 9.1 and 74.2 \pm 29.1, respectively) than in CG (1.4 \pm 2.4 and 24.5 \pm 26.3, respectively) at 1h postoperatively ($P < 0.001$).

The multimodal opioid-free protocol produced superior postoperative analgesia than control in kittens undergoing ovariohysterectomy. Pain decreased postoperative food intake.

KEYWORDS: Analgesia; feline; kitten; anesthesia; opioid-free; meloxicam; bupivacaine; intraperitoneal ; OFA

Table des matières

Résumé	3
Abstract	4
Table des matières	5
Liste des tableaux	7
Liste des figures	8
Liste des sigles et abréviations	9
Chapitre 1 – INTRODUCTION ET RECENSION DE LA LITTÉRATURE	12
1. LA SURPOPULATION ANIMALE	12
1.1 La surpopulation féline	12
1.2 Les impacts de la surpopulation	13
1.2.1 Les effets sur les espèces endémiques et sauvages	13
1.2.2 Les effets sur la santé publique et l'approche «One Health»	13
1.3 La stérilisation animale comme solution	14
1.3.1 Les différents programmes de stérilisations massives	14
1.3.2 Les protocoles anesthésiques employés	14
1.3.3 La stérilisation en jeune âge	15
2. LA DOULEUR CHEZ LES CHATS	16
2.1 Les outils de mesure de douleur féline	16
2.1.1 <i>Glasgow Composite Measure Pain Scale – Feline</i>	16
2.1.2 <i>Feline Grimace Scale</i>	17
2.1.3 <i>Unesp-Botucatu Feline Pain Scale – Short Form</i>	17
2.1.4 Les particularités des chatons	17
2.2 La gestion de la douleur	18
2.2.1 Analgésie préventive versus prophylaxique	18
2.2.2 Analgésie multimodale	19
2.2.3 Médications utilisées pour l'analgésie	19
2.2.3.1 Les anti-inflammatoires non-stéroïdiens	19
2.2.3.2 Les analgésiques locaux	20
2.2.3.3 Les opioïdes	21
2.2.4 L'appétit et la consommation de nourriture lors de douleur	23

3. OBJECTIFS ET HYPOTHÈSES	25
Chapitre 2 – ARTICLE SCIENTIFIQUE	26
Page titre	26
Contribution des auteurs	27
Abstract	28
Introduction	29
Material and Methods	31
Results	37
Discussion	42
Conclusions	45
Autres informations demandées par le journal	46
References	48
Chapitre 3 – DISCUSSION GÉNÉRALE	53
Chapitre 4 – CONCLUSION	58
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	59

Liste des tableaux

Tableau 1. Demographic data and parameters related to surgery and anaesthesia in kittens undergoing ovariohysterectomy after an intramuscular injection of ketamine-dexmedetomidine-midazolam and randomly allocated to the multimodal analgesia group (MMG) or the control group (CG).....38

Tableau 2. Cumulative number of kittens that received rescue analgesia during postoperative pain assessment of kittens undergoing ovariohysterectomy after an intramuscular injection of ketamine-dexmedetomidine-midazolam and randomly allocated to the multimodal analgesia group (MMG) or the control group (CG).....38

Tableau 3. Anesthetic complications in kittens undergoing ovariohysterectomy after an intramuscular injection of ketamine-dexmedetomidine-midazolam and randomly allocated to the multimodal analgesia group (MMG) or the control group (CG).....40

Liste des figures

- Figure 1.** Example of a timeline showing manipulations and data collection for one kitten during a randomised, prospective, blinded, clinical trial in kittens undergoing ovariohysterectomy (OVH). Pain and food intake were assessed throughout the trial at specific time points.....31
- Figure 2.** CONSORT flow diagram of a randomised, prospective, blinded, clinical trial in kittens undergoing ovariohysterectomy after an intramuscular injection of ketamine–dexmedetomidine–midazolam. Kittens were randomly allocated to either the multimodal analgesia group (MMG) or the control group (CG). Pain and food intake were assessed throughout the trial at specific time points.....37
- Figure 3.** Perioperative UNESP-Botucatu multidimensional feline pain assessment scale – short form (UFEPS-SF) scores (mean \pm SD) in kittens undergoing ovariohysterectomy after an intramuscular injection of ketamine dexmedetomidine–midazolam. Kittens were randomly allocated to either the multimodal analgesia group (MMG) or the control group (CG).....39
- Figure 4.** Food intake (% total soft food consumed/offered [g]; mean \pm SD) in kittens undergoing ovariohysterectomy after an intramuscular injection of ketamine dexmedetomidine–midazolam. Kittens were randomly allocated to either the multimodal analgesia group (MMG) or the control group (CG).....41

Liste des sigles et abréviations

AAFP : American Association of Feline Practitioners

AAHA : American Animal Hospital Association

ACVIM : American College of Veterinary Internal Medicine

ACVAA : American College of Veterinary Anesthesia and Analgesia

AINS : Anti-inflammatoire(s) non-stéroïdien(s)

ASPCA : American Society for the Prevention of Cruelty to Animals

ASV : Association of Shelter Veterinarians

AVA : Association of Veterinary Anaesthetists

AVMA : American Veterinary Medicine Association

CG : Control Group ; Groupe Contrôle

CHUV : Centre Hospitalier Universitaire Vétérinaire

CONSORT : Consolidated Standards of Reporting Trials

COX : Cyclooxygénase

CMPS-F : Glasgow Composite Measure Pain Scale – Feline

CVMA : Canadian Veterinary Medicine Association

DAP : indirect diastolic arterial blood pressure

DVM : Doctor in Veterinary Medicine

FGS : Feline Grimace Scale

FR : respiratory rate ; fréquence respiratoire

HR : heart rate ; fréquence cardiaque

HQHVSN : high-quality high-volume spay-neuter

IM : intramusculaire

IP : intrapéritonéale

ISFM : International Society of Feline Medicine

IV : intraveineux

Ket-Dex-Mid : injection composée d'un mélange de kétamine (4 mg/kg), dexmédtomidine (40 µg/kg) et midazolam (0,25 mg/kg)

MAP : indirect mean arterial blood pressure

MMG : Multimodal Group ; Groupe multimodal

MSc : Master of Science

n : nombre d'individus

NSAIDs : Non-Steroidal Anti-Inflammatory(ies)

OIE : Organisation mondiale de la santé animale

OFA : opioid-free anesthesia

OSA : opioid-sparing anesthesia

OVH : ovariohystérectomie

P_{ET}CO₂ : end-tidal carbon dioxide concentrations ; concentration CO₂ expiré

PhD : Doctor of Philosophy

SAP : indirect systolic arterial blood pressure

SC : sous-cutanée

SD : standard deviation ; déviation standard

SpO₂ : saturation en oxygène

T : rectal body temperature

TNR : trap-neuter-return

TNRel : trap-neuter-release

UFEPS : Unesp-Botucatu Feline Pain Scale

UFEPS-SF : Unesp-Botucatu Feline Pain Scale – Short Form

Chapitre 1 - INTRODUCTION ET RECENSION DE LA LITTÉRATURE

1. LA SURPOPULATION ANIMALE

La surpopulation animale est un problème mondial qui affecte davantage les régions et pays qui possèdent des climats plus chauds (1-5). Elle réfère au haut nombre d'animaux vivant dans une région précise, et est tout particulièrement affectée par la quantité d'animaux vivant librement à l'extérieur des foyers familiaux. Ces animaux considérés errants sont conséquence du haut taux d'abandon d'animaux, de l'état financier précaire de certains pays, ou même parfois de la culture locale (6). Les populations animales peuvent alors augmenter de façon exponentielle jusqu'à devenir hors de contrôle et causer plusieurs problématiques.

1.1 La surpopulation féline

À travers le monde entier, l'espèce féline est typiquement évoquée lorsqu'il est question de surpopulation, puisque les chats se retrouvent fréquemment en situation d'errance : ils sont d'excellents chasseurs et peuvent survenir facilement à leurs besoins (7). De plus, ils se reproduisent aisément dans différentes localisations et sont très prolifiques, une chatte fertile pouvant mettre bas plusieurs fois rapprochées, engendrant jusqu'à 18 chatons par année (8,9). La hausse de chats errants emmène un grand enjeu de bien-être animal, car ces animaux présentent une santé fragile et peuvent être affectés de plusieurs comorbidités (10). Comparativement à ceux qui ont un foyer et des propriétaires, ils sont davantage victimes des intempéries naturelles, de traumatismes et d'infections, et se retrouvent sans soins médicaux.

1.2 Les impacts de la surpopulation

1.2.1 Les effets sur les espèces endémiques et sauvages

De leur qualité de chasseurs aguerris, les chats peuvent exacerber la pression sur certaines espèces en danger d'extinction (11,12), telles que certains petits rongeurs, marsupiaux, oiseaux et la majorité des espèces ovipares. Pour s'alimenter, ils ciblent notamment les jeunes individus et les œufs, ce qui a un impact non négligeable sur ces espèces. Le problème affecte davantage les espèces endémiques vivant dans des milieux insulaires isolés spécifiques, par exemple les Îles de Galápagos et l'Australie. Les animaux domestiques introduits par l'humain y sont l'une des causes les plus importantes de la décimation des populations endémiques locales (11-13). Les chats errants sont aussi fréquemment affectés de maladies autant virales, que fongiques, bactériennes ou parasitaires. Ils peuvent donc servir non seulement de réservoir pour leur propre espèce et contaminer les chats de foyers, mais aussi pour d'autres espèces autant domestiquées que sauvages (8-10).

1.2.2 Les effets sur la santé publique et l'approche « *One Health* »

Outre l'impact direct sur les animaux discuté ci-haut, les populations de chats errants peuvent aussi transmettre plusieurs zoonoses. La sévérité de ces affections est variable et peut aller de symptômes cutanés, comme pour la teigne, à des signes neurologiques sévères et même la mort, comme pour la rage. La sous division « *One Health* » de l'organisme « *World Health Organization* » travaille à limiter ces impacts négatifs en santé publique en prônant des actions au niveau de l'interface animal-humain-environnement (14,15). Des programmes et initiatives internationaux (16) sont mis sur pied en étroite collaboration avec la « *Food and Agriculture Organization* » des Nations Unies et l'Organisation mondiale de la santé animale (OIE). L'approche *One Health* agit surtout dans la sécurité alimentaire, les services laboratoires, la santé environnementale, la résistance antimicrobienne, le contrôle des maladies zoonotiques, ainsi que les maladies tropicales négligées (14). De ces 6 domaines, 5 sont directement liés à la surpopulation animale mondiale et ses impacts.

1.3 La stérilisation animale comme solution

Dans les dernières décennies, la mentalité a beaucoup changé quant à la gestion de la surpopulation animale : l'euthanasie systématique des animaux errants est laissée de côté pour maintenant faire place à la stérilisation (5,17).

1.3.1 Les différents programmes de stérilisations massives

L'approche *One Health*, l'ASV (« *Association of Shelter Veterinarians* ») et l'ISFM (« *International Society of Feline Medicine* ») font maintenant la promotion de différents types de programmes de stérilisations massives (7,18,19). Les TNR (« *trap-neuter-return* ») et TNRel (« *trap-neuter-release* ») consistent à piéger les animaux errants dans leurs milieux de vie, pour les stériliser, soit sur place, soit en les déplaçant dans une clinique environnante, pour enfin les retourner dans leur environnement originel, ou bien les relocaliser dans un nouvel environnement si l'originel n'est pas adapté ou indisponible (7). Ce type de programme est utilisé depuis plusieurs années et a fait ses preuves dans plusieurs pays, tout particulièrement dans le contrôle de population féline. La littérature détaille aussi plusieurs programmes de HQHVSN (« *high-quality high-volume spay-neuter* »), qui consistent en l'application d'un protocole rapide, fiable et répétable pour les stérilisations, tout en gardant une bonne qualité de soins prodigués (18). Les HQHVSN nécessitent souvent beaucoup de ressources matérielles et humaines pour atteindre un haut débit d'animaux. Quelques études décrivent aussi des protocoles s'appliquant à des cliniques mobiles qui se déplacent aux endroits ayant cette problématique.

Ces programmes aident grandement la surpopulation animale en offrant des solutions à faible coût pour les propriétaires, pour les refuges et même pour certaines villes ou pays.

1.3.2 Les protocoles anesthésiques employés

L'objectif de ces programmes étant de stériliser une grande quantité d'animaux, dans des situations où peu de ressources sont disponibles, les techniques utilisées pour l'anesthésie de ces animaux doivent être généralement plus basiques, et moins dispendieuses. L'accès à un agent volatil pour maintenir une anesthésie générale bien contrôlée est rare et souvent impossible dans les programmes mentionnés ci-haut

(7,18,20,21). La communauté vétérinaire a publié différents protocoles d'anesthésie injectable qui permettent une immobilisation et une relaxation musculaire suffisantes pour permettre la stérilisation chirurgicale des animaux (22-28). Ces protocoles incluent habituellement un opioïde, un agent dissociatif (fréquemment la kétamine), ainsi qu'un agoniste des récepteurs alpha-2. La combinaison en une seule injection de faible volume a l'avantage de réduire le stress des patients en limitant les manipulations préopératoires. Toutefois, l'accès aux médicaments ci-dessous est limitée dans plusieurs pays, ce qui représente une grande limitation à l'application de ces protocoles. Le problème d'approvisionnement affecte notamment la majorité des opioïdes (29) et est détaillé dans une autre partie de cette revue de littérature.

1.3.3 La stérilisation en jeune âge

Plusieurs associations vétérinaires encouragent maintenant la stérilisation avant la puberté lorsqu'il est question d'un contrôle de la population, soit vers 4 à 6 mois d'âge. Les positions de l'AVMA (« *American Veterinary Medicine Association* »), la CVMA (« *Canadian Veterinary Medicine Association* »), l'AAHA (« *American Animal Hospital Association* »), et l'ASPCA (« *American Society for the Prevention of Cruelty to Animals* ») concernent autant les chiens que les chats, alors que celle de l'AAFP (« *American Association of Feline Practitioners* ») et de l'ISFM (« *International Society of Feline Medicine* ») visent l'espèce féline uniquement (30-34). L'efficacité est en effet plus grande si les animaux n'ont même pas la possibilité de procréer (35,36). Les différentes techniques chirurgicales rapportées sont généralement plus rapides, les structures génitales étant plus petites, et n'augmentent pas la prévalence de complications courtes et long terme (37-42).

2. LA DOULEUR CHEZ LES CHATS

Les chats étant à la fois des prédateurs ainsi que des proies, ont tendance à limiter grandement les manifestations d'inconfort (43-47). Il peut donc être assez complexe de déterminer le niveau de douleur de ces patients lors de situations de peur et de stress retrouvées dans le cadre des soins vétérinaires. Ceci est encore plus particulièrement le cas lors de campagnes de stérilisations massives, alors que l'interaction avec le patient félin est souvent limitée et parfois même absente en période post-opératoire.

2.1 Les outils de mesure de douleur féline

La littérature scientifique rapporte 3 outils majeurs de mesure de douleur qui sont validés pour l'espèce féline (44). Ces derniers sont, pour la plupart, traduits en plusieurs langues et relativement faciles à utiliser, ce qui en permet une utilisation par toute personne impliquée dans les soins médicaux des chats. Ces échelles ont toutes été validées pour plusieurs conditions médicales et chirurgicales, mais il est intéressant de relever que la plupart ont été bâties sur un modèle de douleur abdominale qui comporte une plaie chirurgicale sur la ligne blanche : l'ovariohystérectomie. Ce sont donc des échelles parfaitement établies pour évaluer la douleur post-opératoire à la suite d'une ovariohystérectomie, donc idéales pour l'évaluation des félins participants aux programmes de stérilisation. Malheureusement, à ce jour, peu de programmes utilisent ces échelles (18), et peu d'études rapportent une mesure systématique de la douleur postopératoire lors d'utilisation de protocoles anesthésiques injectables, spécialement lors de campagnes de stérilisations massives (42,48,49).

2.1.1 *Glasgow Composite Measure Pain Scale – Feline (CMPS-F)*

L'échelle du groupe de Glasgow (50), validée en 2016 et raffinée en 2017 (51), comporte 7 catégories analysant le comportement du chat est lorsqu'il est seul, lorsqu'il interagit avec son interlocuteur et lorsque la région douloureuse est palpée, ainsi que certaines expressions faciales. Un total de 20 points peut être attribué, et la limite pour l'administration d'analgésie supplémentaire est de 5 et plus. Le questionnaire fourni sur le site web du groupe de recherche est simple et rapide à utiliser.

2.1.2 *Feline Grimace Scale* (FGS)

La « *Feline Grimace Scale* » (52), parue et validée en 2019 (53), est basée sur les expressions faciales des chats. Il est nécessaire de visualiser le chat sans stimulation externe, et la tête tournée vers l'observateur ou vers une caméra. Elle comporte l'évaluation de cinq unités d'actions gradées de 0 à 2 : la position des oreilles, la position de la tête, le rétrécissement de l'œil, la tension du museau et la position des moustaches. Le score final est sur 1 et le seuil d'administration d'analgésie supplémentaire est de 0,4 et plus. Cette échelle est très rapide et a l'avantage de ne nécessiter aucune manipulation directe des patients.

2.1.3 *Unesp-Botucatu Feline Pain Scale – Short Form* (UFEPS-SF)

Dans la forme courte de l'échelle développée au Brésil (54), le comportement du chat est analysé avec et sans interlocuteur, comme pour l'échelle de Glasgow. Un score final sur 12 est alors calculé et la limite pour l'administration d'analgésie supplémentaire est de 4 et plus. Des vidéos sont disponibles sur le site internet de l'organisation, afin de parfaire la formation et de clarifier certains des comportements décrits (55). Cette version est la plus récente des trois échelles décrites dans ce manuscrit et est très simple et rapide à appliquer en pratique. La version longue de cette échelle, (UFEPS), parue en 2011 et validée en Anglais en 2013 (56), cumulait au total 30 points. On y évaluait aussi l'appétit et la pression artérielle, ce qui la rendait beaucoup plus longue à réaliser et tend maintenant à être laissée de côté.

2.1.4 Les particularités des chatons

Il est incertain si ces échelles fonctionnent aussi bien chez les chatons, car aucun de ces outils n'a été validé spécifiquement pour cette catégorie d'âge (44). Selon une étude, les chatons sont plus confortables et se réveillent beaucoup plus rapidement après une chirurgie de stérilisation par rapport aux adultes, ce qui suggère qu'ils tolèrent mieux la douleur (42). Une autre étude rapporte une prévalence plus faible d'administration d'analgésie supplémentaire chez les chatons par rapport aux chattes adultes suite à une ovariectomie (48). Démontrent-ils leur inconfort d'une façon particulière et

présentent-ils des comportements différents des chats adultes face aux stimuli douloureux? Une étude a récemment été réalisée afin de valider la FGS chez les chatons (57), et emmènera des informations supplémentaires permettant possiblement de répondre à ces interrogations.

2.2 La gestion de la douleur

La gestion de la douleur animale est un aspect important du travail du médecin vétérinaire et fait l'objet de plus en plus d'études scientifiques (43-45). La plupart des conditions qui affectent les patients, autant médicales que chirurgicales, leur infligent une certaine nociception, et donc de la douleur. Les vétérinaires praticiens doivent avoir une connaissance adéquate des traitements de la douleur, car ils sont des agents primordiaux dans la lutte contre la souffrance animale inutile et l'amélioration du bien-être animal mondial.

2.2.1 Analgésie préventive versus prophylaxique

L'analgésie prophylaxique (traduction libre de « *pre-emptive analgesia* ») désigne l'administration de médication avant l'apparition des stimuli (44). Par ailleurs, l'analgésie préventive (traduction libre de « *preventive analgesia* ») réfère aux techniques et médicaments utilisés, qui limiteront la sensibilisation d'un patient aux stimuli et diminueront la sévérité de la douleur ressentie en période post-opératoire, autant à court qu'à long terme. Tous les éléments améliorant le confort du patient autour de la chirurgie en font partie, ainsi que l'analgésie prophylaxique et l'analgésie multimodale (détaillée ultérieurement). Pour l'espèce féline, on utilise donc des techniques de manipulations douces et calmes (58), des odeurs agréables et phéromones spécifiques, un lit confortable, un endroit pour se cacher et pour se percher, une nourriture appétente, et plusieurs autres techniques (59,60). L'évaluation du patient pendant une longue période post-opératoire et l'administration d'analgésie supplémentaire au besoin sont aussi incluses dans l'analgésie préventive.

2.2.2 Analgésie multimodale

Par définition, l'analgésie multimodale décrit le fait de combiner deux ou plusieurs agents antinociceptifs dans le but de diminuer le plus possible les dosages utilisés et leurs effets indésirables (44,61,62). La plupart de ces agents étant des médicaments administrés, elles travaillent en synergie pour diminuer, voire éliminer la perception des stimuli douloureux. Un plan multimodal de gestion de la douleur permet donc une anesthésie générale plus stable, car les stimuli sympathiques sont limités, et permet aussi de diminuer grandement les quantités d'agents anesthésiques administrés (63). Certaines composantes d'un protocole multimodal d'analgésie peuvent aussi être non médicamenteuses, comme l'hydrothérapie froide et l'application de glace (64).

2.2.3 Médications utilisées pour l'analgésie

Les agents pharmaceutiques utilisés dans le traitement de la douleur sont, entre autres, les anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS), les opioïdes, les analgésiques locaux, les gabapentinoïdes, la kétamine, le tramadol (43-47). Pour les besoins de ce manuscrit, seulement les plus fréquemment utilisés pour le traitement de la douleur aiguë seront abordés, afin de faire un lien avec les programmes de stérilisation de patients félins.

2.2.3.1 *Les anti-inflammatoires non-stéroïdiens*

Les AINS ont une excellente efficacité dans la gestion de la douleur causée par les procédures chirurgicales. Ils agissent en inhibant les cyclooxygénases (COX), ce qui réduit l'inflammation et secondairement augmente l'analgésie (65). Ce groupe de médication est étudié et utilisé depuis plusieurs années et les plus récents possèdent une certaine sélectivité envers la COX-2 par rapport à la COX-1. Cette sélectivité est importante en médecine, car la plupart des conséquences indésirables des AINS sont liés à leur effet sur la COX-1. Cette dernière contribue en temps normal à la protection de la muqueuse gastrique et la fonction rénale, donc son inhibition peut entraîner des problèmes gastro-intestinaux et rénaux. Par exemple, le robénacoxib est un AINS de plus récente génération et est COX-2 sélectif, alors que le méloxicam, AINS plus ancien, est plutôt COX-2 préférentiel (44). La molécule de robénacoxib inhibe uniquement les COX-2, alors que la molécule de méloxicam inhibe majoritairement les COX-2, mais aussi une certaine portion de COX-1. Ces deux AINS sont fréquemment utilisés chez l'espèce féline

(47) et sont tous deux homologués pour l'analgésie suivant une procédure chirurgicale (66-68). Toutefois, les dosages rapportés dans les documents d'homologations diffèrent entre les pays et aussi dans la littérature selon la condition traitée.

Le méloxicam est homologué à un dosage de 0,2 ou 0,3 mg/kg en injection sous-cutanée, alors que la littérature rapporte un dosage efficace de 0,05 mg/kg dans la gestion de troubles musculosquelettiques (44,66,68-70). Au Canada, sur l'étiquette du produit injectable Metacam 0,5%, on y retrouve une seule mention d'un dosage pour l'espèce féline : une dose unique avant la chirurgie de 0,2 mg/kg par voie sous-cutanée pour le contrôle de la douleur périopératoire (66). Plusieurs mises en garde des compagnies pharmaceutiques rendent l'administration d'AINS plus complexe et peuvent même aller jusqu'à décourager leur emploi par les vétérinaires praticiens (70). En effet, de par leur action, ils peuvent créer certains effets adverses au niveau des systèmes digestifs et rénaux chez des animaux débilités ou lors de surdosage. Les homologations nord-américaines (66,70) mentionnent d'ailleurs un risque de décès des chats suite à une défaillance rénale lors d'administrations répétées et émettent plusieurs autres précautions, notamment l'âge minimal d'administration. En Australie et Nouvelle-Zélande, la formulation injectable est contraindiquée avant 6 semaines d'âge (68), alors qu'au Canada, cette même formulation n'est pas indiquée pour les chats de moins de 4 mois (66). De plus, aux États-Unis, aucune mention de dosage pour l'espèce féline n'est présente sur l'homologation du Metacam injectable 5mg/kg (70). Toutes ces informations en font une médication à utilisation confondante et même controversée dans des situations où l'état physiologique du patient félin n'est pas bien connu. Les programmes de stérilisation massive n'ont donc pas toujours recours aux AINS dans leurs protocoles.

2.2.3.2 Les analgésiques locaux

Les techniques d'analgésie locales ou locorégionales permettent de désensibiliser la région d'où provient un stimulus douloureux (44,71). Elles font donc partie intégrale d'un plan analgésique péri-opératoire et peuvent être employées avant la stimulation chirurgicale et après, selon type d'intervention et la durée de l'agent utilisé. Idéalement, la zone d'intérêt est analgésifiée avant toute manipulation, afin d'empêcher la transmission du signal nociceptif système nerveux.

Les deux anesthésiques locaux les plus fréquemment utilisés et facilement accessibles sont la lidocaïne et la bupivacaïne (72,73). La lidocaïne agit plus rapidement, en 1 à 2 minutes, mais son effet est de courte durée, environ 1 à 2 heures. Elle est donc utilisée pour des procédures qui causent peu de douleur résiduelle, comme la pose d'un cathéter intraveineux. La bupivacaïne, a une longue durée d'action, entre 4 et 6 heures, mais prend typiquement plus longtemps avant d'atteindre sa pleine action, soit 10 à 15 minutes. De sa durée d'action plus longue, elle est plus adaptée aux douleurs chirurgicales modérées, telles que les chirurgies électives de stérilisation.

Quelques techniques d'analgésie locale ou locorégionale sont rapportées dans la littérature pour les chirurgies de stérilisation et s'appliquent de façon similaire dans l'espèce féline et canine (74). Pour les castrations, le bloc intra-testiculaire s'avère grandement efficace dans la désensibilisation des testicules avant leur excision (44,75). Il consiste en l'injection d'analgésique directement dans chaque testicule et/ou dans le cordon spermatique. Pour les ovariectomies ou ovariohystérectomies, l'instillation d'analgésique local par voie intrapéritonéale (IP) est la plus fréquente et facile d'utilisation (76). Le chirurgien peut simplement faire couler la médication le long des zones des deux pédicules et/ou du corps utérin, selon la technique chirurgicale employée. L'application de cette technique en utilisant la bupivacaïne seule a démontré un bon niveau d'analgésie, jusqu'à 12 heures post-opératoire lors d'ovariohystérectomie féline (77,78). Il est également recommandé, pour toute intervention chirurgicale, d'effectuer un bloc incisionnel, c'est-à-dire, une infiltration d'anesthésique local directement au niveau de la plaie cutanée avant l'incision chirurgicale, ou bien lors de sa fermeture (72-76).

Ces deux principaux anesthésiques locaux (lidocaïne et bupivacaïne) sont accessibles mondialement et relativement peu dispendieux. Ils sont donc un bon ajout aux plans analgésiques pour les programmes de stérilisation massive.

2.2.3.3 *Les opioïdes*

Il n'en reste pas moins que les agents pharmacologiques les plus fréquemment utilisés pour l'analgésie sont les opioïdes (44-47,79,80). Ils sont depuis longtemps intégrés dans la médication pré et post-opératoire des humains et animaux lors de procédure douloureuse, surtout chirurgicale. Pour atteindre leur effet antinociceptif, ils se lient aux récepteurs opioïdes des systèmes nerveux périphériques et centraux, ce qui

diminue la relâche de neurotransmetteurs et limite la transmission des signaux douloureux (44-47,80).

Cette catégorie comprend une vaste étendue de produits, qui ont des modes d'actions légèrement variés, car ils agissent sur différents types de récepteurs opioïdes. En plus d'une analgésie qui peut être légère, modérée ou importante, ils induisent une certaine sédation, qui varie aussi selon le produit utilisé. Par exemple, le butorphanol est reconnu pour conférer une analgésie faible et une sédation modérée, alors que la méthadone et l'hydromorphone vont plutôt créer une sédation et analgésie plus profondes. La buprénorphine est relativement bien adaptée aux chirurgies de stérilisation, puisqu'elle prodigue une sédation et analgésie modérée, ce qui est généralement suffisant pour ce type de procédure chirurgicale (44-47,80). Pour les bienfaits de ce manuscrit, les différentes catégories, mode d'action, et administration ne seront pas détaillés.

Une attention particulière sera plutôt mise sur le problème grave d'approvisionnement en opioïde dont a fait face la communauté médicale dans les dernières décennies (79,81). Certains patients humains et animaux se sont retrouvés sans opioïde, et la gestion de la douleur s'en est trouvée grandement affectée, particulièrement chez les animaux, étant moins prioritaires dans l'accès aux ressources. Par ailleurs, la bureaucratie, la législation et le prix des opioïdes en limitent l'accessibilité dans plusieurs endroits du monde. Heureusement, la littérature scientifique en médecine humaine évoque maintenant des alternatives à l'emploi de ces médicaments (82,83).

Les protocoles sans opioïdes, « *opioid-free anesthesia* » (OFA), ou à utilisation restreinte en opioïdes, « *opioid-sparing anesthesia* » (OSA), sont sujets d'articles récents. Chez l'espèce féline, une première étude en 2020 (48) a comparé deux protocoles anesthésiques injectables sans opioïde, lors d'ovariohystérectomie. Dans le groupe K5, l'anesthésie générale était induite par une injection IM d'un mélange de kétamine (5 mg/kg), dexmédétomidine (40 µ/kg) et midazolam (0,25 mg/kg), alors que dans le groupe K7, la kétamine était dosée à 7 mg/kg. Les deux groupes recevaient en plus une instillation de 2 mg/kg bupivacaïne IP avant la chirurgie, ainsi que 0,2 mg/kg de méloxicam SC après la chirurgie. Cette étude rapporte une prévalence d'analgésie de secours (0,02 mg/kg de buprénorphine IV) de 13/23 patients, mais il a été noté que les chatons ont nécessité significativement moins d'analgésie supplémentaire (2/8), par rapport aux adultes (11/15). Aucune différence significative au niveau de l'anesthésie générale n'a été mise en évidence entre les deux groupes, et donc un dosage plus faible de kétamine peut être

utilisé pour les protocoles OFA. De plus, ce protocole OFA semble intéressant chez les chatons, mais une adaptation de ce protocole est nécessaire pour l'appliquer chez les adultes. Quelques années plus tard, un protocole OFA a été comparé avec un protocole OSA lors d'ovariohystérectomie chez une population d'adultes (49). Cette fois-ci, le groupe OFA recevait une combinaison de kétamine (4 mg/kg), dexmédétomidine (40 µ/kg), midazolam (0,25 mg/kg) et saline par voie IM pour induire l'anesthésie, alors que le groupe OSA recevait la même injection, mais 0,02 mg/kg de buprénorphine remplaçant la saline. Tous les chats bénéficiaient encore une fois d'une IP de 2 mg/kg de bupivacaïne avant les manipulations chirurgicales, mais le méloxicam (0,2 mg/kg SC) était administré avant la chirurgie. Le besoin d'analgésie de secours post-opératoire a été complètement éliminé dans le groupe OSA, mais pas dans le groupe OFA (5/14). Un protocole OSA, ne comprenant qu'une injection d'opioïde en prémédication, représente donc un avenir prometteur pour la réduction de l'utilisation des opioïdes. À ce jour, aucune étude n'a toutefois approfondi les protocoles OFA ou OSA chez les chatons.

Il est important de souligner que, malgré l'avenir prometteur de ces protocoles qui compensent pour le problème d'accès aux opioïdes, les programmes de stérilisations n'incluent souvent pas de techniques d'anesthésie locale et/ou d'AINS. Il est fort probable que l'application seule d'anesthésie OFA ou OSA sans analgésie multimodale soit suffisante pour contrôler efficacement la douleur post-opératoire des patients de ces programmes. Les protocoles investigués dans ces deux études sont applicables uniquement si une approche multimodale similaire est conservée.

2.2.4 L'appétit et la consommation de nourriture lors de douleur

Chez toutes les espèces, il est dorénavant clair que la douleur diminue la consommation de nourriture lors de plusieurs conditions autant médicales que chirurgicales (43-45). La première version de l'échelle UFEPS sous-entend qu'un chat avec un faible niveau de douleur mangerait bien, alors qu'un chat avec un niveau de douleur important ne mangerait pas du tout (56). En 2019, une étude a rapporté une plus lente et plus faible consommation de nourriture en post-opératoire chez des chats atteints de maladie parodontale sévère après de multiples extractions dentaires, et donc plus douloureux, par rapport à ceux qui avaient une maladie minimale ou légère (84).

Cependant, chez les chats, aucun lien direct n'a présentement été établi entre la consommation de nourriture en période post-opératoire et l'administration ou non d'opioïde dans le protocole anesthésique. Chez les humains, plusieurs études rapportent certains effets négatifs des opioïdes sur le système digestif (82), et il semblerait que le retour à la consommation de nourriture soit plus rapide lorsqu'une utilisation réduite en opioïde est favorisée.

3. OBJECTIFS ET HYPOTHÈSES

Ce projet s'avérait donc l'exploration d'OFA chez les chatons

Les objectifs de cette étude étaient de comparer les effets anesthésiques et analgésiques d'un protocole d'anesthésie injectable sans opioïde (composé de kétamine, dexmédétomidine et midazolam) dans deux groupes de chatons subissant une ovariohystérectomie : avec ou sans analgésie multimodale (méloxicam et bupivacaïne IP). La consommation de nourriture post-opératoire était aussi comparée entre les deux groupes.

Les hypothèses étaient que le protocole anesthésique injectable sans opioïde multimodal procurerait une anesthésie sécuritaire, ainsi qu'une analgésie et une consommation de nourriture post-opératoire supérieures.

Chapitre 2 - ARTICLE SCIENTIFIQUE

Randomised, prospective, blinded, clinical trial of opioid-free injectable anesthesia with or without multimodal analgesia in kittens undergoing ovariohysterectomy

Annie Malo¹ DVM, Alice J Cheng¹, Hélène LM Ruel¹ DVM, MSc, PhD, Diplomate ACVIM (Neurology), Beatriz P Monteiro¹ DVM, MSc, PhD, Nathanael Lutevele¹ DVM, Sabrine Marangoni¹ DVM, MSc, Marta Garbin¹ DVM, MSc, Ryota Watanabe¹ DVM, MSc, PhD, Paulo V Steagall² * DVM, MSc, PhD, Diplomate ACVAA

¹ Department of Clinical Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Université de Montréal, Saint-Hyacinthe, QC, Canada

² Department of Veterinary Clinical Sciences, Centre for Companion Animal Health and Welfare, Jockey Club College of Veterinary Medicine and Life Sciences, City University of Hong Kong, Hong Kong SAR, China

*Corresponding author: paulo.steagall@umontreal.ca

Keywords: analgesia; pain; opioid-free; local anesthesia; multimodal

Cet article a été publié dans le *Journal of Feline Medicine and Surgery*, Volume 25, 3^{  } Issue, 21 Mars 2023

<https://doi.org/10.1177/1098612X231158582>

Contribution des co-auteurs

AM et PVS ont établi le design expérimental et écrit le manuscrit. AM a effectué les manipulations pré et post-opératoires avec l'aide de AJC. RW, SM et MG ont effectué le suivi anesthésique. BPM a effectué les chirurgies. Tous les co-auteurs ont participé directement aux manipulations per-opératoires et ont révisé et approuvé la version finale du manuscrit.

Cet article a été reproduit à la suite du consentement explicite et écrit de tous les co-auteurs

Abstract

OBJECTIVES

This study compared an opioid-free injectable anesthetic protocol with or without multimodal analgesia in kittens undergoing ovariohysterectomy.

METHODS

In this prospective, randomised, blinded, clinical trial, 29 healthy kittens (mean \pm SD weight 1.55 ± 0.46 kg aged 10 weeks to 6 months) were included. Anesthesia was performed with an intramuscular injection of ketamine (4 mg/kg), dexmedetomidine (40 μ g/kg) and midazolam (0.25 mg/kg). In the multimodal group (MMG), cats ($n = 14$) received meloxicam (0.1 mg/kg SC) and intraperitoneal bupivacaine 0.25% (2 mg/kg), whereas the same volume of saline was administered in the control group (CG, $n = 15$). Atipamezole (0.4 mg/kg IM) was given 15 mins after ovariohysterectomy. Postoperative pain was assessed using the UNESP-Botucatu multidimensional feline pain assessment scale – short form. Rescue analgesia (buprenorphine 0.02 mg/kg IM in MMG/CG and meloxicam 0.1 mg/kg SC in CG) was administered if pain scores were $\geq 4/12$. Soft food intake (after 2 and 60 mins) was evaluated at specific time points postoperatively. Statistical analyses were performed with linear models and post-hoc pairwise comparison with Benjamini-Hochberg corrections ($P < 0.05$).

RESULTS

Prevalence of rescue analgesia was higher in the CG ($n = 15/15$) than the MMG ($n = 1/14$) ($P < 0.001$). Pain scores at 1 h, 2 h and 4 h postoperatively were higher in the CG (4.1 ± 2.8 , 4.8 ± 3.0 and 5.3 ± 1.2 , respectively) than in the MMG (1.6 ± 1.0 , 1.1 ± 1.0 and 0.9 ± 0.8 , respectively; $P < 0.001$). Food intake (%) at 1 h postoperatively was higher in the MMG after 2 and 60 mins (10.4 ± 9 and 71.9 ± 29 , respectively) than in the CG (1.4 ± 2 and 13.9 ± 7 , respectively; $P < 0.001$).

CONCLUSION AND RELEVANCE

This opioid-free anesthetic protocol using multimodal analgesia produced adequate postoperative pain relief, while almost eliminating the need for rescue analgesia in kittens undergoing ovariohysterectomy. Pain decreased food intake.

INTRODUCTION

Animal overpopulation is a societal challenge, particularly in countries with limited resources.¹⁻⁴ Unwanted litters overpopulate shelters creating a welfare issue. Particularly in cats, a queen may have up to 18 kittens every year.⁵⁻⁷ This problem grows exponentially leading to the euthanasia of thousands of cats every year. Furthermore, it is now a concern that the hunting behaviour of owned, stray, and feral cats poses a risk to wildlife populations.⁸⁻¹⁰ On a public health level, some of these cats could be potential vectors of zoonotic diseases.^{9,10}

The One Health initiative by the World Health Organization¹¹ and the International Society of Feline Medicine (ISFM) support early-age neutering for population control.^{2,4-6,12} In 2013, prepubertal gonadectomy was promoted by ISFM's guidelines on population management and welfare of unowned domestic cats (*Felis catus*).² Early-age neutering provides advantages over traditional-age neutering (ie, ≥ 6 months) as anaesthetic recovery is faster in kittens than adults,¹³⁻¹⁷ there is no increased risk of wound complications, and morbidity is low.¹⁸ There is also some evidence that kittens experience less pain than adult cats after ovariohysterectomy (OVH). For example, the prevalence of rescue analgesia using an opioid-free anaesthetic protocol was lower in kittens than in adult cats after OVH.¹⁹

Injectable anesthesia using ketamine and alpha(α)₂-adrenergic receptors agonists is commonly used in high-volume, high-quality spay-neuter programmes.^{3-6,12,17,19,20} However, these protocols do not always include opioid analgesics, as veterinarians do not always have access to these drugs and volatile anaesthetics due to strict regulatory and bureaucratic constraints in many countries. Additionally, veterinarians do not often use non-opioid analgesic techniques [intraperitoneal (IP) local anesthesia or non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)] and surgery is regularly performed with limited or no perioperative analgesia. There is now an interest in the study of opioid-free analgesic protocols,¹⁹⁻²¹ similar to the human literature,²² and to investigate if whether, for example, multimodal analgesia with NSAIDs and IP administration of local anaesthetics could provide appropriate pain relief and reduce/eliminate the need for opioids after early-age neutering. Moreover, it is not clear how appetite and perioperative food intake are affected by postoperative pain in kittens undergoing OVH when using, or not, non-opioid multimodal analgesia.

The aims of this study were to compare the analgesic and anaesthetic effects of an opioid-free injectable protocol with or without multimodal analgesia in kittens undergoing OVH, and food intake groups treated with these two protocols at specific time points. The hypotheses were that the protocol using multimodal analgesia would provide lower postoperative pain scores and prevalence of rescue analgesia when compared with a control group, and that postoperative food intake would be higher in the multimodal analgesia group than in the control group.

MATERIALS AND METHODS

This study is reported in accordance with the CONSORT guidelines (www.consort-statement.org). The study was approved by the ethics committee of the Faculty of Veterinary Medicine, Université de Montréal (21-Rech-2132) and a written consent form was signed by an individual representing the shelters responsible for the cats included in the trial. The experiment was conducted between July and October 2021.

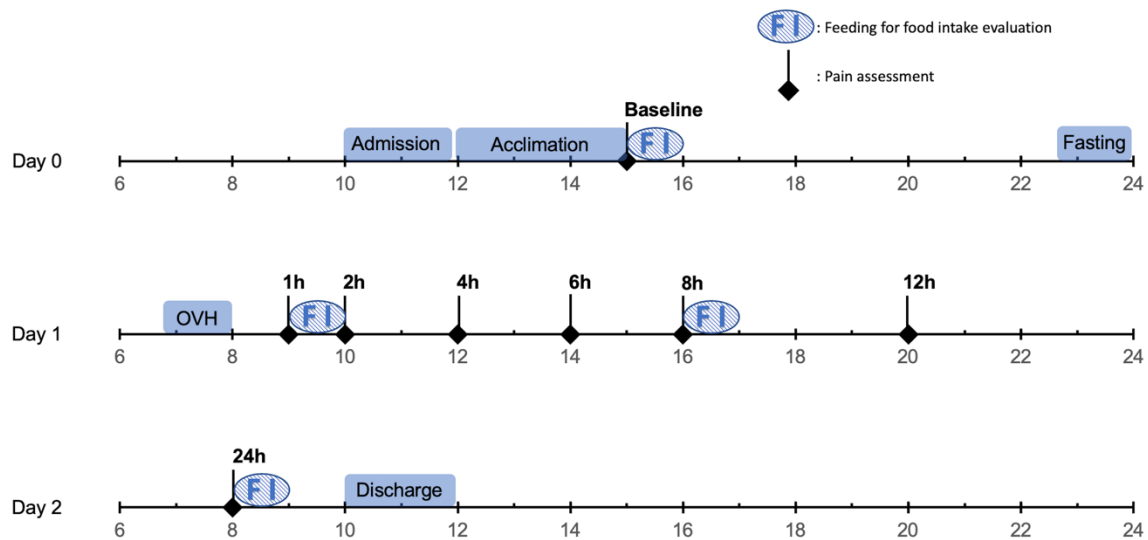


Figure 1 Example of a timeline showing manipulations and data collection for one kitten during a randomised, prospective, blinded, clinical trial in kittens undergoing ovariohysterectomy (OVH). Pain and food intake were assessed throughout the trial at specific time points

Animals

A total of 34 domestic shorthair ($n = 27$) and longhair ($n = 7$) kittens were enrolled in a prospective, blinded, randomised clinical trial. Kittens from local shelters were admitted to the Centre Hospitalier Universitaire Vétérinaire, Faculty of Veterinary Medicine, Université de Montréal at least 16 h before undergoing OVH. Recruitment was performed by one of the investigators (AJC). Cats were housed in adjacent stainless steel cages in a cat ward. A period of 3 h was provided for acclimation before any manipulation.

All handling was done with low stress, feline-friendly techniques. Cages were enriched with toys, cardboard boxes and blankets. Water was available ad libitum. At the end of the study, kittens were returned to the shelters for adoption.

Inclusion and exclusion criteria

Inclusion criteria included female healthy kittens based on medical history and physical examination, aged between 10 weeks and 6 months, body weight ≥ 1 kg, body condition score between 4 and 6 on a scale of 1-9 and of any breed. Exclusion criteria included kittens with hyperthermia (rectal temperature $>39.5^{\circ}\text{C}$), systemic disease on physical examination, preoperative fear-induced aggressive behavior or pain at baseline assessment (UNESP-Botucatu multidimensional feline pain assessment scale – short form [UFEPS-SF]²³ scores of $\geq 3/12$). Kittens were excluded from the food intake part of the trial when they refused to eat any of the soft food offered preoperatively. In this case, another type of soft and/or hard food was offered to that cat.

Randomisation

Kittens were randomly allocated to either the multimodal group (MMG) or the control group (CG). A randomisation plan (www.randomization.com) was generated in May 2021 by an individual (RW) who was not involved with pain assessment, with two allocation blocks (1:1 ratio): 32 animals in the first block and 8 in a second block (see Statistical analysis). Upon hospital admission, each kitten was sequentially assigned a number that was allocated to either MMG or CG.

Anaesthesia, surgery and analgesia

Food, but not water, was withheld for 6-10 h before general anaesthesia. In the morning before surgery, kittens were given 0.5 ml of corn syrup oral transmucosally to prevent hypoglycaemia. The anesthetic protocol consisted of ketamine (Ketaset; Zoetis; 4 mg/kg), dexmedetomidine (Dexdomitor; Zoetis; 40 $\mu\text{g}/\text{kg}$) and midazolam (Midazolam; Sandoz; 0.25 mg/kg). Drugs were withdrawn and combined in the same syringe by one individual (PVS) in the aforementioned order, and administered into the epaxial lumbar

muscle using a 1 ml syringe by two individuals (HLMR, AM) who were blinded to the treatments.

Time to achieve lateral recumbency (onset of action; in seconds) was recorded after drug injection. Patients were then transferred to the operating room, where intubation was performed with a supraglottic airway device (V-gel; Docsinnovent). Kittens were placed in dorsal recumbency on a circulating warm water blanket and the abdominal area was clipped and prepared for surgery using aseptic technique. The cats' eyes were lubricated with ocular gel before and after surgery.

An off-label subcutaneous (SC) injection of meloxicam (Metacam 0.5%; Boehringer Ingelheim; 0.1 mg/kg) was administered between the shoulder blades in the MMG, whereas kittens in CG received the same volume of 0.9% saline. These injections were performed during surgical preparation (ie, scrubbing). An IP injection of bupivacaine hydrochloride 0.25% (Bupivacaine injection BP, Sterimax; 2 mg/kg) or 0.9% saline was performed in the MMG and CG, respectively, as previously described before an OVH.²⁴ Briefly, bupivacaine was withdrawn in a sterile manner using a 3 ml syringe. The solution was equally divided into three parts and instilled over the right and left ovarian pedicles, and the caudal aspect of the uterine body.²⁴ OVH was performed immediately after IP administration and using the pedicle tie technique by one experienced veterinarian (BPM). The abdominal wall was closed using simple continuous pattern with polyglecaprone 25 (Monocryl 3-0 or 4-0; Ethicon). The skin and subcutaneous tissue were closed with an intradermal pattern using the same type of suture. At the end of surgery, the skin incision length was measured and a green tattoo line was placed approximately 1 cm parallel to the surgical incision.

Anaesthesia was always performed by the same individual (RW). During the procedure, animals were spontaneously breathing room air. Monitoring was performed using a multiparametric monitor (LifeWindow 6000V veterinary multiparameter monitor; Digicare Animal Health) and included heart rate (HR; in beats/min [bpm]), respiration rate (fR; in respirations/min [rpm]), capnography (end-tidal carbon dioxide concentrations; $P_{ET}CO_2$), pulse oximetry (SpO_2), electrocardiography and indirect systolic, mean and diastolic arterial blood pressure (SAP, MAP, DAP, respectively) using an oscillometry device. Rectal body temperature (T) was measured before and immediately after surgery. Isoflurane in oxygen was administered using a Mapleson D system connected to the

supraglottic airway device, if anaesthetic depth was deemed superficial (purposeful movement, presence of palpebral reflexes with indication of high sympathetic stimulation).

Anaesthetic complications

Tachycardia (HR >180 bpm), bradycardia (HR <100 bpm), tachypnoea (fR >30 rpm), bradypnoea (fR <4 rpm), hypercapnia ($P_{ET}CO_2$ >50 mmHg), desaturation (SpO_2 <90%), hypotension (MAP <50 mmHg) and hypothermia (T <36.0°C) recorded for more than 5 mins of anaesthesia were considered to be anaesthetic complications. Kittens with desaturation or hypercapnia for more than 5 mins received assisted ventilation with intermittent positive pressure using a manual resuscitator connected to the supraglottic airway device. If desaturation persisted, 100% oxygen was administered via the Mapleson D circuit.

Anaesthetic recovery

Kittens received a 5 ml/kg bolus of SC lactated Ringer's (Lactated Ringer's Inj. Bag/500 ml; McCarthy & Sons Service) during anesthetic recovery. Fluids were administered between the shoulder blades. An injection of atipamezole (Antisedan 0.4 mg/kg; Zoetis) was given into the epaxial lumbar muscles 15 mins postoperatively. Duration of anaesthesia (time between the administration of ketamine–dexmedetomidine–midazolam and atipamezole), duration of surgery (time between first skin incision and last suture), time to head lift (between the end of surgery and first head lift) and time to sternal recumbency (between end of surgery and first sternal recumbency) were recorded. Kittens were transferred back to the cat ward for postoperative pain assessment once they were standing after surgery.

Pain assessment and rescue analgesia

Pain assessment was performed using the UFEPS-SF before surgery (baseline) and at 1, 2, 4, 6, 8, 12 and 24 h postoperatively by a veterinarian (AM) who was blinded to the treatment groups. This observer had 7 years of experience in clinical practice including feline medicine and surgery and completed training using the UFEPS

(www.animalpain.org). Additionally, before the study had begun, a total of seven female kittens were neutered using the same methodology so this observer could practice acute pain assessment with two other experienced investigators (PVS and HLMR).

Rescue analgesia was provided when UFEPS-SF scores were $\geq 4/12$. Intramuscular (IM) buprenorphine (Vetergesic 0.02 mg/kg; Champion Alstoe) was administered to cats in the MMG and CG. Cats in the CG also received a SC injection of meloxicam (0.1 mg/kg). To avoid bias, data collected after the administration of rescue analgesia were not included in the statistical analysis; however, pain assessment continued until patient discharge. An oral dose of meloxicam 0.05 mg/kg (Metacam 0.5 mg/ml oral suspension; Boehringer Ingelheim) was administered 24 h postoperatively to kittens ≥ 2 kg and/or older than 16 weeks for additional postoperative analgesia.

Food intake

Food intake was recorded before surgery (baseline) and at 1 h, 8 h and 24 h postoperatively. Each kitten was given a precise amount of canned food (Royal Canin Gastrointestinal Kitten; Mars) calculated according to the following formula: $2.5 \times 70 \times \text{body weight (kg)}^{0.75}$.²⁵ At each of these time points, food was offered in a dish and weighed (in grams) before administration and after periods of 2 mins and 60 mins. For baseline measurements, half of the daily intake was administered on the day of admission, whereas a third of the daily intake was given for each of the three postoperative meals. On the day of surgery, kittens received the remaining third at around 10 pm (Figure 1).

Statistical analyses

Sample size calculations were based on previous studies in which the prevalence of rescue analgesia was used as the primary outcome.^{19,24} In cats undergoing OVH using multimodal analgesia, the prevalence of rescue analgesia was 6%.²⁴ In a similar study using an opioid-free injectable protocol, the prevalence of rescue analgesia was 57%.¹⁹ Consequently, a total of 24 kittens ($n = 12$ in each group) would be needed using two independent groups with a dichotomised primary endpoint, an α value of 5% and a power of 80%. The sample size was increased to 32 ($n = 16$ per group) to reduce the possibility

of type II error. The randomisation included a second block of cats to compensate for any patient exclusion.

Data normality and homoscedasticity were assessed using the Shapiro-Wilk and Levene's tests, respectively (R version 4.0.3). Demographic data and data related to surgery and anaesthesia were analysed with the Student's *t*-test, Wilcoxon or the Mann-Whitney U-test, when appropriate. The prevalence of rescue analgesia was compared between groups using a binomial generalised linear model. Temporal changes in pain scores were analysed with a generalised linear model with group and time points as fixed factors. A pairwise post-hoc test with a Benjamini-Hochberg correction was used when an interaction between the two fixed factors was observed ($P < 0.05$). Anaesthetic complications were analysed with generalised linear models for binomial values. Food intake was calculated as a percentage (total soft food consumed/offered in grams \times 100%). Two data sets were created, one for 2 mins and another one for 60 mins. The 2 min, but not the 60 min, data set data set was log₁₀ transformed to obtain normality of the model's residuals. These data were then evaluated using two linear mixed models with time point and group as fixed factors. Another pairwise post-hoc test with Benjamini-Hochberg correction was used for these results ($P < 0.05$).

RESULTS

Included and excluded patients are shown in the CONSORT flow diagram (Figure 2). A total of 29 and 25 kittens were included for pain assessment and food intake analysis, respectively. There were no differences between groups for age, body weight or body condition scores, or for variables associated with surgery or anaesthesia (Table 1).

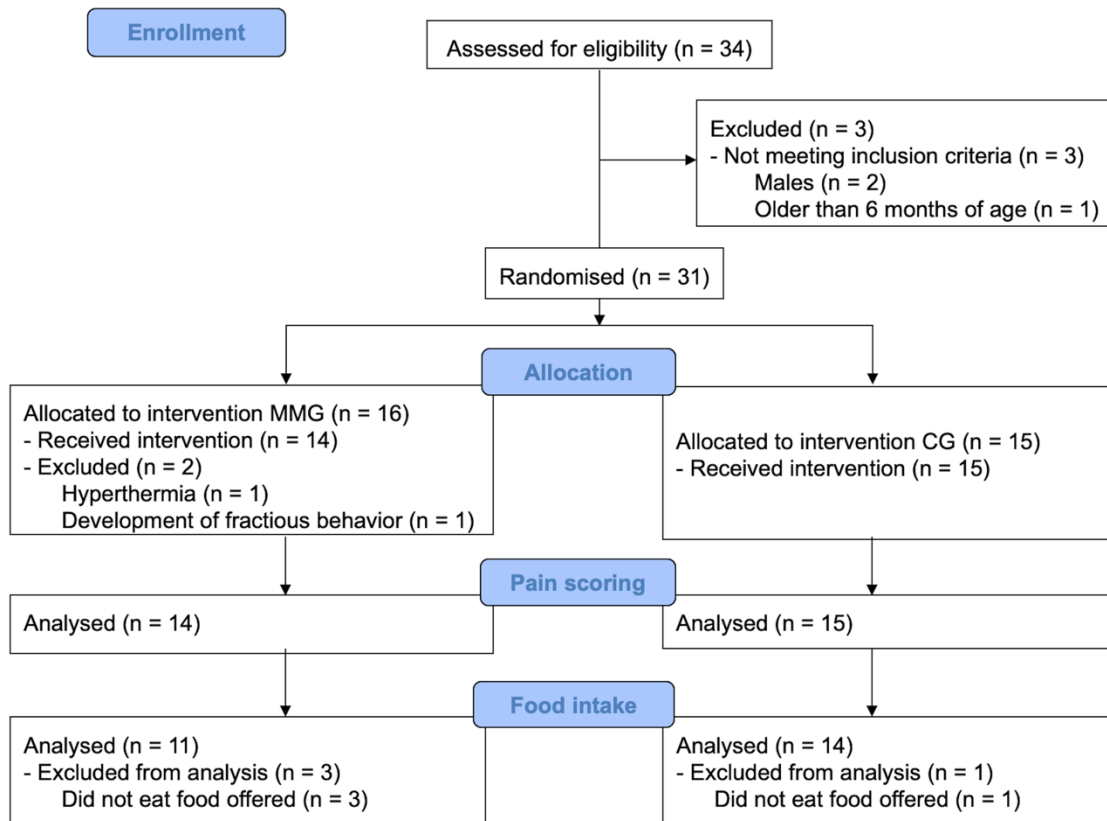


Figure 2. CONSORT flow diagram of a randomised, prospective, blinded, clinical trial in kittens undergoing ovariohysterectomy after an intramuscular injection of ketamine–dexmedetomidine–midazolam. Kittens were randomly allocated to either the multimodal analgesia group (MMG) or the control group (CG). Pain and food intake were assessed throughout the trial at specific time points

Table 1. Demographic data and parameters related to surgery and anaesthesia in kittens undergoing ovariohysterectomy after an intramuscular injection of ketamine-dexmedetomidine-midazolam and randomly allocated to the multimodal analgesia group (MMG) or the control group (CG).

	CG	MMG	P-value
Body condition score (1–9)	4.5 (4.5–5)	5 (4.5–5)	0.591
Age (weeks)	16.2 ± 4.2	16.6 ± 5.1	0.801
Weight (kg)	1.6 ± 0.5	1.5 ± 0.4	0.688
Duration of surgery (mins)	14 (13–18)	14 (13–15)	0.354
Incision length (cm)	1.4 (1.2–1.6)	1.3 (1.1–1.5)	0.467
Onset of action (s)	105 (86–116)	101 (72–114)	0.214
Duration of anaesthesia (mins)	41.0 (38.5–45.5)	40.5 (38.25–41.75)	0.481
Time to head lift (mins)	17 (16–18)	19 (18–20)	0.062
Time to sternal recumbency (mins)	18 (17–19)	20 (19–20)	0.226

Data are presented as mean ± SD or median (interquartile range)

The prevalence of rescue analgesia was higher in cats in the CG (n = 15/15) than in the cats in the MMG (n = 1/14; *P* < 0.001) (Table 2). At 6 h postoperatively, all kittens in the CG had received rescue analgesia; therefore, statistical comparisons for pain scores and food intake were not performed after this time point.

Table 2. Cumulative number of kittens that received rescue analgesia during postoperative pain assessment of kittens undergoing ovariohysterectomy after an intramuscular injection of ketamine-dexmedetomidine-midazolam and randomly allocated to multimodal analgesia group (MMG) or the control group (CG).

Time point	CG (n = 15)	MMG (n = 14)
1 h	0	0
2 h	7	0
4 h	12	0
6 h	15	1
8 h	15	1
12 h	15	1
24 h	15	1

Pain scores were higher ($P < 0.001$) in cats in the CG at 1, 2 and 4 h postoperatively (4.1 ± 2.8 , 4.8 ± 3.0 and 5.3 ± 1.2 , respectively) than in cats in the MMG (1.6 ± 1.0 , 1.1 ± 1.0 and 0.9 ± 0.8 , respectively; Figure 3). When compared with baseline (0.1 ± 0.4 for the CG and 0.2 ± 0.4 for the MMG), pain scores were increased at 1 h, 2 h and 4 h in the CG (4.1 ± 2.8 , 4.8 ± 3.0 and 5.3 ± 1.2 , respectively; $P < 0.001$) and at 1 h in the MMG (1.6 ± 1.0 ; $P = 0.027$).

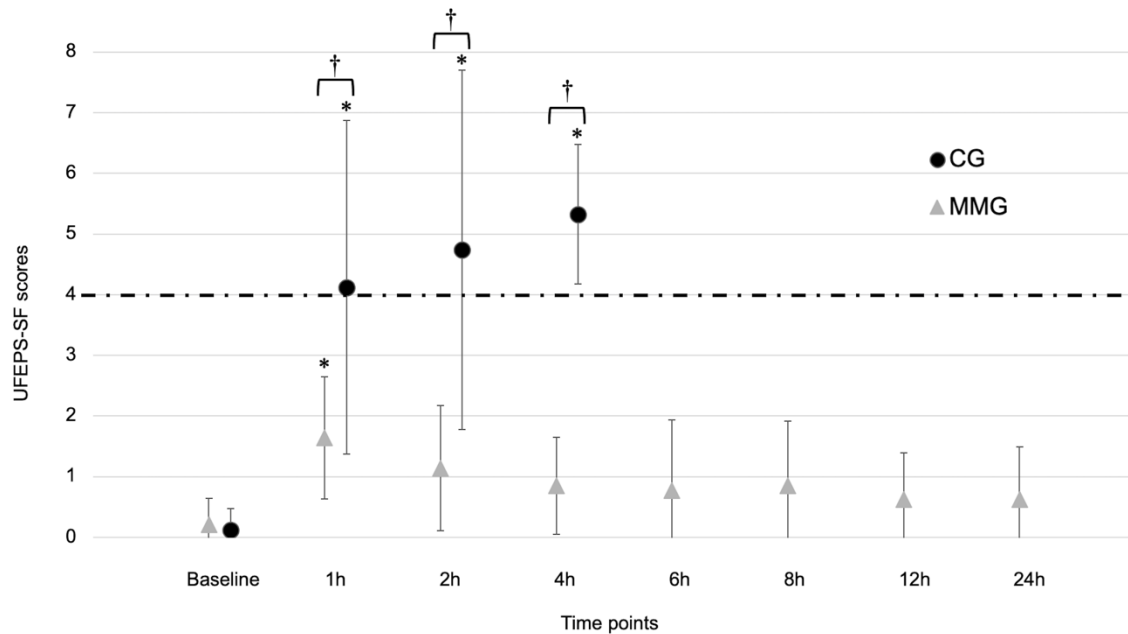


Figure 3. Perioperative UNESP-Botucatu multidimensional feline pain assessment scale – short form (UFEPS-SF) scores (mean ± SD) in kittens undergoing ovariohysterectomy after an intramuscular injection of ketamine–dexmedetomidine–midazolam. Kittens were randomly allocated to either the multimodal analgesia group (MMG) or the control group (CG).

*Significant difference between time point and baseline.

†Significant difference between treatment groups

Anaesthetic complications are reported in Table 3. The prevalence of cats presenting tachycardia was significantly higher in the CG ($n = 4$) than in the MMG ($n = 0$; $P = 0.015$).

Table 3. – Anaesthetic complications in kittens undergoing ovariohysterectomy after an intramuscular injection of ketamine-dexmedetomidine-midazolam and randomly allocated to the multimodal analgesia group (MMG) or the control group (CG).

	CG (n = 15)	MMG (n = 14)	P-value
Isoflurane needed	2	0	0.096
Desaturation	2	1	0.581
Tachycardia	4	0	0.015
Bradycardia	0	1	0.222
Tachypnea	10	5	0.093

Data are presented as the number of cats presenting each complication.

Food intake (%) was higher in cats in the MMG than in the CG for 2 mins (15.2 ± 13 and 4.2 ± 5 , respectively; $P < 0.001$), and 60 mins (58.9 ± 30 and 29.9 ± 23 , respectively; $P = 0.008$) when all time points were considered. Baseline values were not statistically different between groups after 2 mins (9.0 ± 5 for the MMG and 7.0 ± 6 for the CG; $P = 0.329$) and 60 mins (39.6 ± 21 for the MMG and 40.5 ± 24 for the CG, $P = 0.716$) of food intake (Figure 4). At 1 h postoperatively, food intake (%) after 2 mins and 60 mins was higher in cats in the MMG (10.4 ± 9 and 71.9 ± 29 , respectively) than cats in the CG (1.4 ± 2 and 13.9 ± 7 , respectively; $P < 0.001$).

In the CG, food intake (%) was lower at 1 h postoperatively than baseline for 2 mins (7.0 ± 6 vs 1.4 ± 2 ; $P < 0.001$), but not for 60 mins. In the MMG, baseline food intake (%) for 60 mins (39.6 ± 21) was lower than all other time points (1 h: 71.9 ± 29 [$P = 0.002$]; 8 h: 67.6 ± 31 [$P = 0.006$]; 24 h: 61.0 ± 28 [$P = 0.012$]), but not after 2 mins of food intake. Rescue analgesia was positively correlated with food intake after both 2 mins and 60 mins of food intake ($r = 0.96 \pm 0.19$; likelihood ratio test = 24.48; $P < 0.001$).

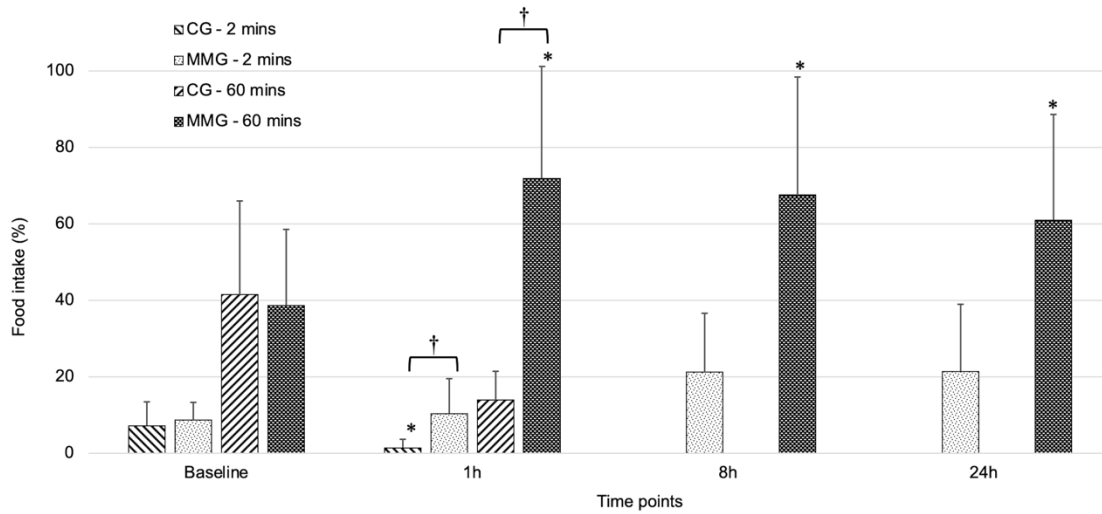


Figure 4. Food intake (% total soft food consumed/offered [g]; mean \pm SD) in kittens undergoing ovariohysterectomy after an intramuscular injection of ketamine–dexmedetomidine–midazolam. Kittens were randomly allocated to either the multimodal analgesia group (MMG) or the control group (CG).

*Significant difference between baseline and time point

†Significant difference between treatment groups

DISCUSSION

This clinical trial showed that multimodal analgesia using IP bupivacaine and preoperative SC administration of meloxicam almost eliminated the need for opioid therapy in kittens undergoing OVH using injectable anesthesia. The hypotheses of the study were corroborated, as a lower prevalence of rescue analgesia, lower postoperative pain scores and higher food intake were observed in cats in the MMG vs cats in the CG. Additionally, pain scores were significantly increased up to 1 h in cats in the MMG vs 4 h in cats in the CG when compared with baseline, demonstrating another benefit of using non-opioid, multimodal analgesia in early-age neutering. There is now evidence that food intake is decreased and compromised in painful kittens when multimodal analgesia is not used.

This study provides additional information on opioid-free analgesic techniques in cats, and particularly in kittens; it highlights age differences in response to surgery and analgesia in this species. For example, a recent clinical trial including adult cats demonstrated that the same opioid-free, multimodal analgesic protocol used herein was appropriate for some, but not all, cats. A single preoperative dose of IM buprenorphine was required to eliminate the need for rescue analgesia in adult cats.²¹ Contrarily, the present study showed that the opioid-free multimodal analgesia protocol provided adequate analgesia in kittens and that opioids may not always be required in cats younger than 6 months of age for adequate pain management in early-age neutering. Indeed, another previous clinical trial showed that the same opioid-free anaesthetic protocol with ketamine-dexmedetomidine-midazolam produced a lower prevalence of rescue analgesia in kittens than in adult cats.¹⁹ It is unknown if kittens can demonstrate fewer behavioural signs of pain than adult cats or express pain behaviours differently, or if veterinarians are not properly trained to recognise the subtle presence of pain in these young patients.^{4,19} Furthermore, feline acute pain assessment tools have not been uniquely validated in kittens and it is difficult to know how their specific behaviours may have affected pain scoring with the UFESP-SF. In order to overcome this limitation in future studies, video recordings were performed in this study for the ongoing validation of the Feline Grimace Scale²⁶ in kittens.

Anaesthetic complications were similar between the two treatment groups. However, the prevalence of tachycardia during surgery was higher in cats in the CG than in cats in the MMG. Moreover, there was a trend for higher prevalence of tachypnoea and the need of isoflurane in cats in the CG vs kittens in the MMG that was not statistically significant but could be of clinical relevance. These parameters could indicate high intraoperative sympathetic nervous stimulation caused by poor antinociception in cats in the CG, but not in those in the MMG. These results emphasise the importance of the administration of NSAIDs and IP analgesia with bupivacaine in perioperative pain management in kittens, especially using opioid-free techniques. Overall, this study corroborates previous findings^{19,21} that the injectable protocol using ketamine-dexmedetomidine-midazolam provides short onset of action with rapid immobilisation and unconsciousness, smooth anaesthetic induction, muscle relaxation, adequate depth, and duration of anaesthesia for OVH and minimal anaesthetic complications, particularly when multimodal analgesia is used and atipamezole administered.^{19,21} However, oxygen was required in one cat due to desaturation and tachypnoea was observed in five cats in MMG. It is unclear if the lack of oxygen could have compromised this particular patient outcome during field anesthesia considering hypoxaemia. The observed tachypnoea in the other cats could be related not only to surgical stimulation, but also to an adequate and preserved response to maintain normal CO₂ levels during anaesthesia. Overall, it is important to note that this injectable protocol did not require IV administration of ketamine during surgery, which could be an advantage during busy early-age spay-neuter programmes, when IV catheters are often not placed in kittens. However, fluid therapy was provided via administration of SC fluids postoperatively to avoid dehydration and minimise any potential NSAID-induced deleterious effects on kidney function.

Our results showed that food intake was decreased in animals in the CG when multimodal analgesia had not been used. The study design involving food intake assessment after 2 mins and 60 mins allowed us to show that kittens in the CG ate more slowly within a short period of time (2 mins) and, overall, less (60 mins) than those in the MMG. Of interest, food intake was improved with the administration of rescue analgesia. Additionally, adequate analgesia in the MMG ensured appropriate food intake postoperatively. It is unknown if food intake kittens in the MMG kittens was improved because they were hungry postoperatively due to preoperative fasting, if they felt more acclimated to the hospital setting after surgery and/or if any of the anaesthetics used increased postoperative appetite in the absence of pain. For example, benzodiazepines

(eg, midazolam) are known to increase appetite.²⁷ As much as these results could have been influenced by the type of food, time points and anaesthetic/analgesic protocol used in the study, including opioid analgesia, these findings are aligned with previous literature showing that food intake is affected by acute pain.²⁸ For example, both dry and soft food intake after 3 mins, and dry food intake after 2 h were significantly lower in painful cats undergoing multiple dental extractions compared with cats undergoing dental cleaning.²⁹ The present study demonstrates that nutrition is affected by acute pain, including after OVH, but it is difficult to predict how it could compromise kittens on a long-term basis, especially if rescue analgesia had not been administered. However, it is clear that appetite is affected by analgesia. Indeed, the original UNESP-Botucatu multidimensional feline pain assessment scale,²³ included appetite, even if it can be a subjective assessment in most cases as it may be influenced by fear, anxiety, food type and choice, or simply if the cat is not hungry.

Many high-volume spay-neuter programmes involving early-age neutering do not include anaesthetic plans that provide significant analgesia. Anaesthetic protocols commonly include a combination of dissociative anaesthetics, benzodiazepines and of α_2 -adrenergic receptors agonists.^{30,31} As much as some of these drugs have antinociceptive properties, this study showed that ketamine–dexmedetomidine–midazolam alone did not provide clinically relevant analgesia. Previous studies have mostly investigated the anaesthetic and physiological effects of these protocols, deemed adequate in terms of low mortality rate, complications, injection volumes, feasibility and financial costs.³¹⁻³³ However, these studies have rarely investigated if postoperative analgesia is adequate, especially considering that patients are discharged shortly after the procedure and pain assessment cannot always be easily performed due to the feral nature of the population and also personnel availability. Even when an opioid analgesic is added to the protocol, analgesia is commonly overlooked in the study design.³⁴ As much as the lack of perioperative analgesia in several spay-neuter programmes is alarming, our study design mimics these practices after ethics approval. Analgesia was ensured with continuous postoperative pain assessment at predefined time points and the immediate administration of rescue analgesia once a cutoff was reached. The protocol for rescue analgesia could have included other opioids, but buprenorphine was chosen as the drug is known as an analgesic in the cat. The onset of action of IM buprenorphine has not been determined in kittens, but our clinical observations revealed that kittens expressed normal behaviours (eg, playing) no later than 15 mins after drug administration.^{35,36} Additionally,

the observer responsible for pain recognition was trained in acute feline pain assessment before the study began. Our results show that cat spay-neuter programmes using similar injectable protocols must include multimodal analgesia to ensure pain relief; analgesia-free protocols used in these campaigns and as reported in the literature are unacceptable because cats will be painful postoperatively. In the case of early-age neutering, our results showed that the addition of a dose of SC meloxicam and the administration of IP analgesia provided sufficient postoperative pain management. As previously reported, most cats older than 6 months would also require opioid analgesia as part of the aforementioned multimodal protocol.²¹ As much as opioids require strict dispensing, storage and prescribing practices, NSAIDs and local anesthetics are widely available and could be easily incorporated into spay-neuter programmes.^{35,36}

CONCLUSIONS

This opioid-free protocol using multimodal analgesia produced anesthesia with minimal anaesthetic complications, and it is a promising alternative to high-volume, high-quality, early-age spay-neuter programmes. It also provided adequate postoperative pain relief, while almost eliminating the need for rescue analgesia in kittens undergoing OVH. This study demonstrated that pain decreases food intake postoperatively when analgesia is not administered.

Autres informations demandées par le journal

ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank Tristan Juette for statistical analysis. Nathanael Lutevele was the recipient of the World Small Animal Veterinary Association Global Pain Council Teach the Teachers programme, which allowed him to participate in the study.

AUTHOR'S CONTRIBUTION

AM and PVS designed and conducted the study, and drafted the manuscript. AM performed postoperative pain assessments. All authors conducted the study. RW and MG performed general anesthesia. BPM performed surgery and postoperative care. All authors reviewed and approved the final manuscript.

AUTHORS' NOTE

An abstract of this study was presented at the Association of Veterinary Anaesthetists Spring Meeting in Nafplio, Greece on 20 May 2022. This manuscript represents a portion of an MSc degree thesis of the first author (Université de Montreal).

CONFLICT OF INTEREST

The authors declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

FUNDING

This study was awarded the Zoetis Investment in Innovation Fund, which provided partial funding for this study. Zoetis did not have any participation in the study design or manuscript review and approval. Paulo V Steagall's laboratory is funded by a Discovery Grant of the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada (RGPIN-2018-03831).

ETHICAL APPROVAL

The work described in this manuscript involved the use of non-experimental (owned or unowned) animals. Established internationally recognised high standards ('best practice') of veterinary clinical care for the individual patient were always followed and/or this work involved the use of cadavers. Ethical approval from a committee was therefore not specifically required for publication in *JFMS*. Although not required, where ethical approval was still obtained, it is stated in the manuscript.

INFORMED CONSENT

Informed consent (verbal or written) was obtained from the owner or legal custodian of all animal(s) described in this work (experimental or non-experimental animals, including cadavers) for all procedure(s) undertaken (prospective or retrospective studies).

For any animals or humans individually identifiable within this publication, informed consent (verbal or written) for their use in the publication was obtained from the people involved.

REFERENCES

1. Griffin B, Bushby PA, McCobb E, et al; Association of Shelter Veterinarians' Veterinary Task Force to Advance Spay-Neuter; **The Association of Shelter Veterinarians' 2016 veterinary medical care guidelines for spay-neuter programs.** *J Am Vet Med Assoc* 2016; 249(2): 165–188.
DOI:10.2460/javma.249.2.165
2. Sparkes A, Bessant C, Cope K, et al; International Society of Feline Medicine's Welfare Advisory Panel; **ISFM guidelines on population management and welfare of unowned domestic cats (*Felis catus*).** *J Feline Med Surg* 2013; 15(9): 811–817. DOI:10.1177/1098612X13500431
3. Posner LP, Applegate J, Cannedy A, et al. **Total injectable anesthesia of dogs and cats for remote location veterinary sterilization clinic.** *BMC Vet Res* 2020; 16(1): 304. DOI: 0.1186/s12917-020-02525-x
4. Polson S, Taylor PM, Yates D. **Effects of age and reproductive status on postoperative pain after routine ovariohysterectomy in cats.** *J Feline Med Surg* 2014; 16(2): 170–176. DOI:10.1177/1098612X13503651
5. Joyce A, Yates D. **Help stop teenage pregnancy! Early-age neutering in cats.** *J Feline Med Surg* 2011; 13(1): 3–10. DOI:10.1016/j.jfms.2010.11.005
6. Olson P, Kustritz M, Johnston S. **Early-age neutering of dogs and cats in the United States (a review).** *J Reprod Fertil Suppl* 2001; 57: 223–232.
7. Nutter F, Levine J, Stoskopf M. **Reproductive capacity of free-roaming domestic cats and kitten survival rate.** *J Am Vet Med Assoc* 2004; 225(9): 1399–1402. DOI:10.2460/javma.2004.225.1399
8. Dickman CR, Newsome TM. **Individual hunting behaviour and prey specialisation in the house cat *Felis catus*: implications for conservation and management.** *Appl Anim Behav Sci.* 2015; 173: 76–87. DOI: 10.1016/j.applanim.2014.09.021
9. Duffy DC, Capece P. **Biology and impacts of pacific island invasive species. 7. The Domestic Cat (*Felis catus*).** *Pac Sci* 2012; 66(2): 173-212.
DOI:10.2984/66.2.7

10. Deak BP, Ostendorf B, Taggart DA, Peacock DE, Bardsley DK. **The significance of social perceptions in implementing successful feral cat management strategies: a global review.** *Animals* 2019; 9(9): 617. DOI:10.3390/ani9090617
11. World Health Organization. **One Health Initiative.** <https://www.who.int/teams/one-health-initiative> (2022, accessed October 11, 2022).
12. Porters N, de Rooster H, Moons CPH, et al. **Prepubertal gonadectomy in cats: different injectable anaesthetic combinations and comparison with gonadectomy at traditional age.** *J Feline Med Surg* 2015; 17(6): 458–467. DOI:10.1177/1098612X14546919.
13. Spain CV, Scarlett JM, Houpt KA. **Long term risks and benefits of early-age gonadectomy in cats.** *J Am Vet Med Assoc* 2004; 224(3): 372–380. DOI:10.2460/javma.2004.224.372
14. Moons CPH, Valcke A, Verschueren K, et al. **Effect of early-age gonadectomy on behavior in adopted shelter kittens—The sequel.** *J Vet Behav* 2018; 26: 43–47. DOI:10.1016/j.jveb.2018.04.001
15. Howe LM. **Short-term results and complications of prepubertal gonadectomy in cats and dogs.** *J Am Vet Med Assoc* 1997; 211(1): 57–62.
16. Porters N, de Rooster H, Verschueren K, et al. **Development of behavior in adopted shelter kittens after gonadectomy performed at an early age or at a traditional age.** *J Vet Behav* 2014; 9(5): 196–206. DOI:10.1016/j.jveb.2014.05.003
17. Bruniges N, Taylor PM, Yates D. **Injectable anaesthesia for adult cat and kitten castration: effects of medetomidine, dexmedetomidine and atipamezole on recovery.** *J Feline Med Surg* 2016; 18(11): 860–867. DOI:10.1177/1098612X15598550
18. Roberts M, Beatty J, Dhand N, et al. **Effect of age and surgical approach on perioperative wound complication following ovariohysterectomy in shelter-**

- housed cats in Australia.** *JFMS Open Rep* 2015; 1(2).
DOI:10.1177/2055116915613358
19. Diep TN, Monteiro BP, Evangelista MC, et al. **Anesthetic and analgesic effects of an opioid-free, injectable protocol in cats undergoing ovariohysterectomy: a prospective, blinded, randomized clinical trial.** *Can Vet J* 2020; 61(6): 621–628.
 20. Polson S, Taylor PM, Yates D. **Analgesia after feline ovariohysterectomy under midazolam-medetomidine-ketamine anaesthesia with buprenorphine or butorphanol, and carprofen or meloxicam: a prospective, randomised clinical trial.** *J Feline Med Surg* 2012; 14: 553–559.
DOI:10.1177/1098612X12444743
 21. Rufiange M, Ruel H, Monteiro B, et al. **A randomized, prospective, masked clinical trial comparing an opioid-free vs. opioid-sparing anesthetic technique in adult cats undergoing ovariohysterectomy.** *Front Vet Sci* 2022; 9: 1002407. DOI:10.3389/fvets.2022.1002407. Epub 2022 Nov 11.
 22. Hollingsworth H, Herndon C. **The parenteral opioid shortage: causes and solutions.** *J Opioid Manag* 2018; 14(2): 81–82. DOI:10.5055/jom.2018.0434
 23. Belli M, de Oliveira AR, de Lima MT, et al. **Clinical validation of the short and long UNESP-Botucatu scales for feline pain assessment.** *Peer J* 2021; 9: e11225. DOI:10.7717/peerj.11225. Epub 2021 Apr 12.
 24. Benito J, Monteiro B, Beaudry F, et al. **Efficacy and pharmacokinetics of bupivacaine with epinephrine or dexmedetomidine after intraperitoneal administration in cats undergoing ovariohysterectomy.** *Can J Vet Res* 2018; 82(2): 124–130.
 25. Chandler ML, Takashima G. **Nutritional concepts for the veterinary practitioner.** *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2014; 44(4): 645–666.
DOI:10.1016/j.cvsm.2014.03.009
 26. Cheng AJ, Malo A, Garbin M, et al. **Construct validity, responsiveness, and reliability of the Feline Grimace Scale in kittens.** Proceedings of the Association of Veterinary Anaesthetists Spring Meeting 2022. 2022 May 17–20

27. Macy DW, Gasper PW. **Diazepam-induced eating in anorexic cats.** *J Am An Hosp Assoc* 1985; 21: 17–20.
28. Steagall P, Monteiro B. **Acute pain in cats: recent advances in clinical assessment.** *J Feline Med Surg* 2019; 21(1): 25–34.
DOI:10.1177/1098612X18808103. Epub 2018 Oct 15.
29. Watanabe R, Doodnaught G, Proulx C, et al. **A multidisciplinary study of pain in cats undergoing dental extractions: a prospective, blinded, clinical trial.** *PLoS One* 2019; 14(1): e0213195. DOI:10.1371/journal.pone.0213195. Epub 2019 Mar 1.
30. Pestean C, Oana L, Bel L, et al. **A survey of canine anaesthesia in veterinary practice in Cluj-Napoca.** *Bull Uasvm Vet Med* 2016; 73: 325–328.
DOI:10.15835/buasvmcn-vm:12192
31. Williams LS, Levy JK, Robertson SA. **Use of the anesthetic combination of tiletamine, zolazepam, ketamine, and xylazine for neutering feral cats.** *J Am Vet Med Assoc* 2002; 220(10): 1491–1495.
32. Khenissi L, Nikolayenkova-Topie O, Broussaud S, et al. **Comparison of intramuscular alfaxalone and ketamine combined with dexmedetomidine and butorphanol for castration in cats.** *J Feline Med Surg* 2017; 19(8): 791–797. DOI:10.1177/1098612X16657951. Epub 2016 Jul 1.
33. Cistola AM, Golder FJ, Centonze LA, et al. **Anesthetic and physiologic effects of tiletamine, zolazepam, ketamine, and xylazine combination (TKX) in feral cats undergoing surgical sterilization** *J Feline Med Surg* 2004; 6(5): 297–303.
DOI:10.1016/j.jfms.2003.11.004.
34. Ko JC, Abbo LA, Weil AB, et al. **A comparison of anesthetic and cardiorespiratory effects of tiletamine-zolazepam-butorphanol and tiletamine-zolazepam-butorphanol-medetomidine in cats.** *Vet Ther* 2007; 8(3): 164–176.
35. Steagall PV, Robertson S, Simon B, et al. **2022 ISFM consensus guidelines on the management of acute pain in cats** *J Feline Med Surg* 2022; 24(1): 4–30.
DOI:10.1177/1098612X211066268. Epub 2021 Dec 23.

36. Monteiro BP, Lascelles BD, Murrell J, et al. **2022 WSAVA guidelines for the recognition, assessment and treatment of pain.** *J Small Anim Pract* 2022. DOI: 10.1111/jsap.13566. Epub 2022 Oct 27.

Chapitre 3 - DISCUSSION GÉNÉRALE

La comparaison d'un protocole d'anesthésie injectable sans opioïde multimodal à un protocole d'anesthésie injectable similaire, sans ajout d'un plan analgésique multimodal a été réalisée avec succès. La mesure de douleur et de consommation de nourriture post-opératoires a permis de remplir les objectifs établis et les hypothèses ont été validées.

Une augmentation significative des scores de douleur fut observée uniquement à 1h dans MMG alors qu'elle a été maintenue jusqu'à 4h dans CG. Cette différence entre les deux groupes, ainsi que plusieurs autres observations démontrent une analgésie supérieure dans MMG comparée à CG. Dans CG, durant la chirurgie, outre la prévalence de tachycardie significativement plus élevée, il y eut aussi une tendance de prévalence plus élevée de tachypnée et d'administration d'isoflurane, qui n'était pas statistiquement significative, mais qui pourrait être considérée comme cliniquement importante. Même s'ils peuvent être confondus par l'hydratation et la volémie individuelle, ces paramètres pourraient indiquer une stimulation sympathique importante causée par une antinociception chirurgicale inadéquate. Aussi, une tendance vers un lever de tête plus rapide dans CG pourrait aussi être significatif cliniquement. Cette donnée marque en effet l'apparition plus rapide de mouvements volontaires qui étaient généralement associés à des réveils plus agités. Elle pourrait donc être interprétée comme un signe d'inconfort et même de douleur importante. On peut donc prétendre que les chatons MMG étaient plus confortables pendant et après la chirurgie, même s'ils n'ont pas bénéficié d'analgésie fournie par les opioïdes.

Certains facteurs associés à la population choisie pour l'étude, des chatons exclusivement, auraient pu influencer les résultats des évaluations de douleur, ainsi que les complications anesthésiques. Premièrement, les chatons présentent des comportements différents de ceux des adultes, ce qui pourrait altérer leur façon de démontrer la douleur. En plus, les chatons provenant d'environnements où ils ont moins de contact avec les humains ont tendance à être plus nerveux, peureux, et difficiles à manipuler (60), ce qui pourrait avoir un effet confondant sur l'interprétation de l'échelle UFEPS-SF. Nous avons justement dû exclure un chaton de l'étude puisqu'elle a développé un comportement non-coopératif et l'évaluation de la douleur fut impossible.

Une autre limitation importante à considérer est la grande différence d'âge entre les chatons inclus dans l'étude. Le but premier était d'avoir un intervalle d'âge qui représenterait la situation en campagne de stérilisation massive. Cependant, le métabolisme est beaucoup plus lent à l'âge de 10 semaines par rapport à 6 mois, ce qui pourrait avoir affecté l'élimination des médicaments injectés. La kétamine cause une tachycardie lors de procédures chirurgicales (80), ce qui aurait pu en augmenter l'incidence dans chacun des groupes. De plus, il est incertain si un métabolisme plus lent de la dexmédétomidine aurait pu altérer certains effets cardiorespiratoires chez les plus jeunes individus.

Le second objectif de l'étude a mené à l'établissement d'un lien certain entre la douleur et la consommation de nourriture, et donc l'appétit. Lorsque comparé aux valeurs de base, le pourcentage d'un repas consommé durant 2 et durant 60 minutes était supérieur dans MMG, et ce pourcentage augmentait dans le groupe CG suite à l'administration d'analgésie de secours. La consommation de nourriture était la plus basse à 1h postopératoire dans CG, au moment même où les chatons auraient dû avoir faim, puisqu'ils étaient à jeûn depuis la veille. C'est à ce même moment, que les scores de douleur étaient les plus hauts. Ces résultats se comparent à la littérature, qui rapporte un appétit diminué en situation de douleur aiguë (43-45). Par contre, à 8h et 24h postopératoire, tous les chatons de CG avaient reçu de l'analgésie de secours, ce qui ne permettait plus d'établir un lien entre le protocole utilisé ou la douleur et la consommation de nourriture. Par ailleurs, l'augmentation de la consommation de nourriture entre le temps de base et 1h postopératoire dans MMG pourrait être expliquée par une combinaison entre plusieurs facteurs. L'absence de douleur en est probablement pour beaucoup et a certainement aidé les individus de ce groupe à être plus à l'aise dans leur environnement un peu moins de 24h après leur admission, donc la consommation de nourriture s'en retrouvait augmentée. Aussi, la quantité de nourriture qu'ils auraient reçu durant la journée tout juste avant d'être admis dans l'étude pourrait avoir influencé à la baisse leur consommation au temps de base. Il était difficile de savoir la quantité de nourriture reçue durant la première journée du projet et il n'était pas possible d'acclimater les animaux pendant plus longtemps.

Autrement, ces résultats par rapport à la nourriture pourraient être affectés par la préférence individuelle en terme de texture ou de saveur. Nous avons choisi un seul type d'alimentation pour conserver le même scénario clinique pour tous les chatons, afin

d'avoir des valeurs comparables. Quelques individus (n = 4) ont été exclus, car ils refusaient de manger la nourriture choisie et il a été impossible de savoir s'il s'agissait en fait d'une préférence ou d'une absence d'appétit. Certains d'entre eux ont accepté de manger un autre type de nourriture (autres conserves ou croquettes), mais les quantités et le type n'étaient pas constants et n'ont pas été retenus. Il est incertain si le choix d'un autre type de nourriture aurait modifié considérablement les résultats et les conclusions.

Les résultats de prise de nourriture et de douleur étant meilleurs dans MMG, l'utilité analgésique des opioïdes est définitivement remise en question dans les protocoles anesthésiques avec plan analgésique multimodal. Chez les chats, il semble y avoir une tendance dans la littérature vers les techniques sans opioïdes (OFA) ou à utilisation restreinte en opioïdes (OSA). Les deux dernières études de notre laboratoire sur ce type de protocoles (mentionnées au Chapitre 1 de ce manuscrit) mettent en lumière la différence entre les adultes et les chatons en terme de gestion de la douleur. Il est donc important de souligner que l'OFA, malgré qu'elle soit multimodale, ne serait pas acceptable chez une population de chattes adultes pour lesquelles il faut plutôt utiliser l'OSA. Cependant, les résultats de ce projet semblent démontrer un avenir prometteur de l'OFA chez les plus jeunes individus.

Tel que discuté précédemment, la majorité des programmes et campagnes de stérilisation massives d'incluent pas de techniques analgésiques (opioïdes, AINS, ou analgésie locale) et cette étude a tenté de reproduire cette situation dans le groupe CG. Les résultats de CG sont toutefois inquiétants en regard du bien-être animal et, espérons-le, encourageront la communauté vétérinaire à inclure une analgésie multimodale, plus particulièrement dans les situations où les opioïdes ne sont pas accessibles. Heureusement, les AINS et la bupivacaïne ne sont pas sujets à des contrôles de narcotiques, sont plus faciles à obtenir et ont un faible coût par rapport à la grande efficacité analgésiques qu'ils fournissent. Il est intéressant de soulever que dans cette étude, l'AINS utilisé, le méloxicam, a été utilisé à une plus petite dose non-homologuée au Canada de 0,1 mg/kg et a procuré une analgésie équivalente par rapport aux autres études dans lesquelles il est utilisé en post-opératoire de stérilisation (21-24). La plupart de ces études chez les chats utilisent présentement le méloxicam au dosage de 0,2 ou 0,3 mg/kg. Le méloxicam présente donc un excellent rapport coût-efficacité chez les chatons, puisque seulement un tiers de la quantité usuelle est nécessaire.

Par ailleurs, une autre limitation importante à l'application mondiale de ce protocole est la disponibilité des α -2 agonistes. La dexmédétomidine n'est pas disponible dans tous les pays et est l'une des plus dispendieuses de cette catégorie, par opposition à la xylazine. Il est difficile de savoir si les résultats seraient les mêmes si la xylazine, ou un autre α -2 agoniste étaient utilisés dans l'injection.

Aussi, il est intéressant de réaliser que, dans ce protocole chez les chatons, la kétamine et la dexmédétomidine n'ont pas fourni une analgésie fiable (dans le groupe contrôle), alors qu'ils sont généralement reconnus pour agir sur la nociception (43,80,85). Il faut par contre préciser que de l'atipamézole fut administré à tous les patients de cette étude en postopératoire et il est donc incertain si les effets analgésiques de la dexmédétomidine ont été aussi antagonisés.

Pour finir, aucun suivi long terme n'a été effectué chez les animaux inclus dans l'étude et certaines complications auraient pu être omises ou non communiquées à l'équipe de recherche. Le design expérimental a permis de valider les hypothèses de l'étude, mais une plus grande différence statistique au niveau des complications anesthésiques pourrait possiblement être obtenue en augmentant la taille de la population.

Chapitre 4 - CONCLUSION

En conclusion, les objectifs de ce projet ont été atteints et ont mené à des résultats significatifs. En premier lieu, il a été démontré que le protocole d'anesthésie injectable sans opioïde multimodal fournit majoritairement une anesthésie sécuritaire et une analgésie suffisante pour l'OVH chez le chaton. En second lieu, la consommation de nourriture post-opératoire est significativement diminuée dans un protocole anesthésique injectable sans opioïde par rapport à un protocole anesthésique injectable sans opioïde multimodal. Cette seconde observation est fortement liée aux scores de douleurs : la consommation de nourriture diminue lorsque les chatons sont douloureux.

Ces résultats représentent une avancée importante pour plusieurs agents dans le contrôle de la surpopulation féline mondiale. Le protocole anesthésique injectable sans opioïde multimodal s'utilise facilement : il est rapide d'administration et d'action, produit une anesthésie sécuritaire et une analgésie efficace, et emploie des médicaments disponibles dans la plupart des pays. À plus grande échelle, les conclusions de cette étude ajoutent un argument de taille en faveur de la stérilisation prépuberté, par rapport à la stérilisation chez les adultes. Elles amplifient aussi l'importance des techniques d'analgésie locale et des AINS dans la gestion de la douleur en général. À plus petite échelle, l'utilisation de ce protocole permettra à plusieurs chatons une convalescence plus aisée.

Références bibliographiques

1. Mota-Rojas D, Calderón-Maldonado K, Sepiurka L, et al. Abandonment of dogs in Latin America: Strategies and ideas. *Vet World* 2021; 14(9): 2371-2379. DOI:10.14202/vetworld.2021.2371-2379. Epub 2021 Sep 13.
2. Salamanca CA, Polo LJ and Vargas J. Canine and feline overpopulation: trends and new perspectives. *Rev Med Vet Zoot* 2011, 58(1): 45-53. ISSN 0120-2952
3. Özen D, Böghning D, and Gürcan IS. Estimation of stray dog and cat populations in metropolitan Ankara, Turkey. *Turk J Vet Anim Sci* 2016, 40(1): 7-12. DOI:10.3906/vet-1505-70.
4. Scarlett JM, Interface of epidemiology, pet population issues and policy. *Prev Vet Med* 2008; 86:188–197. DOI:10.1016/j.prevetmed.2008.02.007. Epub 2008 Apr 9.
5. Schaffner JE, Wandesforde-Smith G, Wolf PJ, et al. Editorial: Sustaining Innovation in Compassionate Free-Roaming Cat Management Across the Globe: A Decadal Reappraisal of the Practice and Promise of Trap-Neuter-Vaccinate-Return (TNVR). *Front Vet Sci* 2019; 6: 365. DOI10.3389/fvets.2019.00365.
6. Baquero OS, Nestori CE, Garcia RCM, et al. Abandonment of dogs and cats: Public opinions as population management indicators. *J Appl Anim Welf Sci* 2017; 20(3): 289-295. DOI:10.1080/10888705.2017.1317251. Epub 2017 Apr 26.
7. Sparkes A, Bessant C, Cope K, et al; International Society of Feline Medicine's Welfare Advisory Panel; ISFM guidelines on population management and welfare of unowned domestic cats (*Felis catus*). *J Feline Med Surg* 2013; 15(9): 811–817. DOI:10.1177/1098612X13500431
8. Griffin B. Prolific cats: the impact of their fertility on the welfare of the species. *Compend Contin Educ Pract Vet* 2001; 23: 1058–1069.
9. Nutter F, Levine J, Stoskopf M. Reproductive capacity of free-roaming domestic cats and kitten survival rate. *J Am Vet Med Assoc* 2004; 225(9): 1399–1402. DOI:10.2460/javma.2004.225.1399

10. Bradshaw J, Horsfield G, Allen J et al. Feral cats: their role in the population dynamics of *Felis catus*. *Appl Anim Behav Sci* 1999; 65: 273–283. DOI:10.1016/S0168-1591(99)00086-6
11. Duffy DC, Capece P. Biology and impacts of pacific island invasive species. 7. The Domestic Cat (*Felis catus*). *Pac Sci* 2012; 66(2): 173-212. DOI:10.2984/66.2.7
12. Dickman CR, Newsome TM. Individual hunting behaviour and prey specialisation in the house cat *Felis catus*: implications for conservation and management. *Appl Anim Behav Sci*. 2015; 173: 76–87. DOI:10.1016/j.applanim.2014.09.021
13. Diaz MN, Walden HS, Yoak A, et al. Dog overpopulation and diagnosis of intestinal parasites on Santa Cruz Island, Galapagos 2016. *Prev Vet Med* 2018; 157(1): 99-104. DOI:10.1016/j.prevetmed.2018.06.003. Epub 2018 Jun 27.
14. World Health Organization. One Health Initiative. <https://www.who.int/teams/one-health-initiative> (2022, accessed October 11, 2022).
15. Prata JC, Ribeiro AI, Rocha-Santos T, editors. One Health, Academic Press, 2022. DOI:10.1016/C2019-0-04850-9
16. One Health Commission. Programs. <https://www.onehealthcommission.org/en/programs/> (2022, accessed December 22, 2022)
17. Robertson SA. A review of feral cat control. *J Feline Med Surg* 2008 10: 366–375. DOI:10.1016/j.jfms.2007.08.003
18. Griffin B, Bushby PA, McCobb E, et al; Association of Shelter Veterinarians' Veterinary Task Force to Advance Spay-Neuter; The Association of Shelter Veterinarians' 2016 veterinary medical care guidelines for spay-neuter programs. *J Am Vet Med Assoc* 2016; 249(2): 165–188. DOI:10.2460/javma.249.2.165
19. Deak BP, Ostendorf B, Taggart DA, Peacock DE, Bardsley DK. The significance of social perceptions in implementing successful feral cat management strategies: a global review. *Animals* 2019; 9(9): 617. DOI:10.3390/ani9090617

20. Pestean C, Oana L, Bel L, et al. A survey of canine anaesthesia in veterinary practice in Cluj-Napoca. *Bull Uasvm Vet Med* 2016; 73: 325–328.
DOI:10.15835/buasvmcn-vm:12192
21. Posner LP, Applegate J, Cannedy A, et al. Total injectable anesthesia of dogs and cats for remote location veterinary sterilization clinic. *BMC Vet Res* 2020; 16(1): 304. DOI: 0.1186/s12917-020-02525-x
22. Porters N, de Rooster H, Moons CPH, et al. Prepubertal gonadectomy in cats: different injectable anaesthetic combinations and comparison with gonadectomy at traditional age. *J Feline Med Surg* 2015; 17(6): 458–467.
DOI:10.1177/1098612X14546919.
23. Bruniges N, Taylor PM, Yates D. Injectable anaesthesia for adult cat and kitten castration: effects of medetomidine, dexmedetomidine and atipamezole on recovery. *J Feline Med Surg* 2016; 18(11): 860–867.
DOI:10.1177/1098612X15598550
24. Polson S, Taylor PM, Yates D. Analgesia after feline ovariohysterectomy under midazolam-medetomidine-ketamine anaesthesia with buprenorphine or butorphanol, and carprofen or meloxicam: a prospective, randomised clinical trial. *J Feline Med Surg* 2012; 14: 553–559. DOI:10.1177/1098612X12444743
25. Cistola AM, Golder FJ, Centonze LA, et al. Anesthetic and physiologic effects of tiletamine, zolazepam, ketamine, and xylazine combination (TKX) in feral cats undergoing surgical sterilization *J Feline Med Surg* 2004; 6(5): 297–303.
DOI:10.1016/j.jfms.2003.11.004.
26. Ko JC, Abbo LA, Weil AB, et al. A comparison of anesthetic and cardiorespiratory effects of tiletamine-zolazepam-butorphanol and tiletamine-zolazepam-butorphanol-medetomidine in cats. *Vet Ther* 2007; 8(3): 164–176.
PMID:17926302
27. Williams LS, Levy JK, Robertson SA. Use of the anesthetic combination of tiletamine, zolazepam, ketamine, and xylazine for neutering feral cats. *J Am Vet Med Assoc* 2002; 220(10): 1491–1495. DOI:10.2460/javma.2002.220.1491
28. Khenissi L, Nikolayenkova-Topie O, Broussaud S, et al. Comparison of intramuscular alfaxalone and ketamine combined with dexmedetomidine and

- butorphanol for castration in cats. *J Feline Med Surg* 2017; 19(8): 791–797. DOI:10.1177/1098612X16657951. Epub 2016 Jul 1.
29. Hollingsworth H, Herndon C. The parenteral opioid shortage: causes and solutions. *J Opioid Manag* 2018; 14(2): 81–82. DOI:10.5055/jom.2018.0434
 30. AVMA. AVMA policy: pediatric spay neuter of dogs and cats. www.avma.org/KB/Policies/Pages/Pediatric-Spay-Neuter-Dogs-And-Cats.aspx. (2022, accessed December 22, 2022)
 31. Canadian Veterinary Medical Association. Neutering of dogs and cats (spay and castration)—position statement. <https://www.canadianveterinarians.net/policy-and-outreach/position-statements/statements/neutering-of-dogs-and-cats/> (2019, accessed December 22, 2022)
 32. American Animal Hospital Association. Pediatric neutering (gonadectomy/ovariohysterectomy/orchiectomy) of companion animals statement. <https://www.aaha.org/about-aaha/aaha-position-statements/pediatric-neutering/> (2018, accessed December 22, 2022)
 33. American Society for the Prevention of Cruelty to Animals. Companion animal birth control. <https://www.aspca.org/about-us/aspca-policy-and-position-statements/companion-animal-birth-control>. (2011, accessed December 22, 2022)
 34. American Association of Feline Practitioners. Early spay and castration position statement. www.catvets.com/public/PDFs/PositionStatements/EarlySpay&Neuter.pdf. (2012, accessed December 22, 2022)
 35. Olson P, Kustritz M, Johnston S. Early-age neutering of dogs and cats in the United States (a review). *J Reprod Fertil Suppl* 2001; 57: 223–232. PMID:11787153
 36. Joyce A, Yates D. Help stop teenage pregnancy! Early-age neutering in cats. *J Feline Med Surg* 2011; 13(1): 3–10. DOI:10.1016/j.jfms.2010.11.005

37. Porters N, de Rooster H, Verschueren K, et al. Development of behavior in adopted shelter kittens after gonadectomy performed at an early age or at a traditional age. *J Vet Behav* 2014; 9(5): 196–206.
DOI:10.1016/j.jveb.2014.05.003
38. Moons CPH, Valcke A, Verschueren K, et al. Effect of early-age gonadectomy on behavior in adopted shelter kittens—The sequel. *J Vet Behav* 2018; 26: 43–47.
DOI:10.1016/j.jveb.2018.04.001
39. Howe LM. Short-term results and complications of prepubertal gonadectomy in cats and dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1997; 211(1): 57–62. PMID:9215412
40. Spain CV, Scarlett JM, Houpt KA. Long term risks and benefits of early-age gonadectomy in cats. *J Am Vet Med Assoc* 2004; 224(3): 372–380.
DOI:10.2460/javma.2004.224.372
41. Roberts M, Beatty J, Dhand N, et al. Effect of age and surgical approach on perioperative wound complication following ovariohysterectomy in shelter-housed cats in Australia. *JFMS Open Rep* 2015; 1(2). DOI:10.1177/2055116915613358
42. Polson S, Taylor PM, Yates D. Effects of age and reproductive status on postoperative pain after routine ovariohysterectomy in cats. *J Feline Med Surg* 2014; 16(2): 170–176. DOI:10.1177/1098612X13503651
43. Steagall P, Monteiro B. Acute pain in cats: recent advances in clinical assessment. *J Feline Med Surg* 2019; 21(1): 25–34.
DOI:10.1177/1098612X18808103. Epub 2018 Oct 15.
44. Steagall PV, Robertson S, Simon B, et al. 2022 ISFM consensus guidelines on the management of acute pain in cats *J Feline Med Surg* 2022; 24(1): 4–30.
DOI:10.1177/1098612X211066268. Epub 2021 Dec 23.
45. Monteiro BP, Lascelles BDX, Murrell J, et al. 2022 WSAVA guidelines for the recognition, assessment and treatment of pain. *J Small Anim Pract* 2022.
DOI: 10.1111/jsap.13566. Epub 2022 Oct 27.
46. Steagall PV. Analgesia: what makes cats different/challenging and what is critical for cats? *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2020; 50: 749–767.
DOI:10.1016/j.cvsm.2020.02.002. Epub 2020 Apr 27.

47. Robertson SA. Managing pain in feline patients. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2008; 38: 1267–1290. DOI:10.1016/j.cvsm.2008.06.008
48. Diep TN, Monteiro BP, Evangelista MC, et al. Anesthetic and analgesic effects of an opioid-free, injectable protocol in cats undergoing ovariohysterectomy: a prospective, blinded, randomized clinical trial. *Can Vet J* 2020; 61(6): 621–628. PMID:32675814
49. Rufiange M, Ruel H, Monteiro B, et al. A randomized, prospective, masked clinical trial comparing an opioid-free vs. opioid-sparing anesthetic technique in adult cats undergoing ovariohysterectomy. *Front Vet Sci* 2022; 9: 1002407. DOI:10.3389/fvets.2022.1002407. Epub 2022 Nov 11.
50. New Metrica. Acute pain measurement. <https://www.newmet-rica.com/acute-pain-measurement/> (2019, accessed 22 December 2022)
51. Reid J, Scott EM, Calvo G, et al. Definitive Glasgow acute pain scale for cats: validation and intervention level. *Vet Rec* 2017; 180: 449. DOI:10.1136/vr.104208. Epub 2017 Jan 27.
52. Feline Grimace Scale. Pain assessment in cats. <https://www.felinegrimacescale.com> (2020, accessed 22 December 2022)
53. Evangelista MC, Watanabe R, Leung VSY, et al. Facial expressions of pain in cats: the development and validation of a Feline Grimace Scale. *Sci Rep* 2019; 9: 1–11. DOI:10.1038/s41598-019-55693-8.
54. Belli M, de Oliveira AR, de Lima MT, et al. Clinical validation of the short and long UNESP-Botucatu scales for feline pain assessment. *Peer J* 2021; 9: e11225. DOI:10.7717/peerj.11225
55. Animal Pain. <http://www.animalpain.com.br/en-us/> (2012, accessed 22 December 2022).
56. Brondani JT, Mama KR, Luna SPL, et al. Validation of the English version of the UNESP-Botucatu multidimensional composite pain scale for assessing postoperative pain in cats. *BMC Vet Res* 2013; 9: 143. DOI:10.1186/1746-6148-9-143

57. Cheng AJ, Malo A, Garbin M, et al. Construct validity, responsiveness, and reliability of the Feline Grimace Scale in kittens. Proceedings of the Association of Veterinary Anaesthetists Spring Meeting 2022. 2022 May 17–20
58. Rodan I, Sundahl E, Carney H, et al. AAFP and ISFM feline-friendly handling guidelines. *J Feline Med Surg* 2011; 13: 364–375.
DOI:10.1016/j.jfms.2011.03.012
59. Carney HC, Little S, Brownlee-Tomasso D, et al. AAFP and ISFM feline-friendly nursing care guidelines. *J Feline Med Surg* 2012; 14: 337–349.
DOI:10.1177/1098612X12445002
60. Ellis, SLH, Rodan I, Carney HC; AAFP and ISFM Feline Environmental Needs Guidelines. *J Feline Med Surg* 2013; 15: 219–230.
DOI:10.1177/1098612X13477537
61. Steagall PV, Monteiro BP. Multimodal analgesia for perioperative pain in three cats. *J Feline Med Surg* 2013; 15: 737–743. DOI:10.1177/1098612X13476033.
Epub 2013 Feb 4
62. Goich M, Bascuñán A, Faúndez P, et al. Multimodal analgesia for treatment of allodynia and hyperalgesia after major trauma in a cat. *JFMS Open Rep* 2019; 5.
DOI:10.1177/2055116919855809.
63. Zilberstein LF, Moens YP, Leterrier E. The effect of local anaesthesia on anaesthetic requirements for feline ovarioectomy. *Vet J* 2008; 178: 214–218.
DOI:10.1016/j.tvjl.2007.10.011. Epub 2007 Nov 26.
64. Wright B, Kronen PW, Lascelles D, et al. Ice therapy: cool, current and complicated. *J Small Anim Pract* 2020; 61: 267–271.
DOI:10.1111/jsap.13130. Epub 2020 Mar 23.
65. Monteiro B, Steagall PV. Antiinflammatory drugs. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2019; 49: 993–1011. DOI:10.1016/j.cvsm.2019.07.009. Epub 2019 Sep 10.
66. Boehringer Ingelheim Vetmedica. Metacam (meloxicam) 5mg/mL Solution for Injection https://www.bi-vetmedica.com/sites/default/files/dam/internet/ah/vetmedica/com_EN/product_fil

- es/metacam/BIVM-15129-Metacam-Injectable-CAT-PI-v1.pdf (2014, accessed October 11, 2022).
67. Elanco Canada Limited. Onsior tablets for cats. Guelph, ON, Canada; 2018. https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00049307.PDF (2018, accessed 22 December 2022)
 68. Boehringer Ingelheim AH Australia. Metacam anti-inflammatory injectable for dogs and cats. West Ryde, NSW, Australia; 2021. <https://websvr.infopest.com.au/LabelRouter?LabelType=L&Mode=1&ProductCode=55529> (2021, accessed 22 December 2022)
 69. Sparkes AH, Heiene R, Lascelles BDX, et al. ISFM and AAFP consensus guidelines: long-term use of NSAIDs in cats. *J Feline Med Surg* 2010; 12: 521–538. DOI:10.1016/j.jfms.2010.05.004.
 70. Boehringer Ingelheim Animal Health USA Inc. Metacam (meloxicam) 5mg/mL, Solution for Injection. Duluth, GA, USA; 2019. https://docs.boehringer-ingelheim.com/MSDS/Metacam_Injectable_Dog_PI.pdf
 71. Grubb T, Lobprise H. Local and regional anaesthesia in dogs and cats: overview of concepts and drugs (part 1). *Vet Med Sci* 2020; 6: 209–217. DOI:10.1002/vms3.219. Epub 2020 Jan 21.
 72. Steagall PV, Benito J, Monteiro B, et al. Intraperitoneal and incisional analgesia in small animals: simple, cost-effective techniques. *J Small Anim Pract* 2020; 61: 19–23. DOI:10.1111/jsap.13084. Epub 2019 Nov 18.
 73. Grubb, T, Sager J, Gaynor JS, et al. 2020 AAHA Anesthesia and Monitoring Guidelines for Dogs and Cats; AAHA's Anesthesia and Monitoring task force *J Am Anim Hosp Assoc* 2020; 56(2): 59-82. DOI:10.5326/JAAHA-MS-7055
 74. Vicente D, Bergström A. Evaluation of intraoperative analgesia provided by incisional lidocaine and bupivacaine in cats undergoing ovariohysterectomy. *J Feline Med Surg* 2018; 20: 922–927. DOI:10.1177/1098612X17735167. Epub 2017 Oct 11.
 75. Moldal ER, Eriksen T, Kirpensteijn J, et al. Intratesticular and subcutaneous lidocaine alters the intraoperative haemodynamic responses and heart rate

- variability in male cats undergoing castration. *Vet Anaesth Analg* 2013; 40: 63–73. DOI:10.1111/j.1467-2995.2012.00773.x. Epub 2012 Oct 4.
76. Fudge JM, Page B, Mackrell A, et al. Evaluation of targeted bupivacaine for reducing acute postoperative pain in cats undergoing routine ovariohysterectomy. *J Feline Med Surg* 2020; 22: 91–99. DOI:10.1177/1098612X19826700. Epub 2019 Feb 5
77. Benito J, Monteiro B, Lavoie AM, et al. Analgesic efficacy of intraperitoneal administration of bupivacaine in cats. *J Feline Med Surg* 2016; 18: 906–912. DOI:10.1177/1098612X15610162. Epub 2016 Jul 11.
78. Benito J, Evangelista MC, Doodnaught GM, et al. Analgesic efficacy of bupivacaine or bupivacaine-dexmedetomidine after intraperitoneal administration in cats: a randomized, blinded, clinical trial. *Front Vet Sci* 2019; 6: 307. DOI:10.3389/fvets.2019.00307. eCollection 2019.
79. Simon BT, Steagall PV. The present and future of opioid analgesics in small animal practice. *J Vet Pharmacol Ther* 2017; 40: 315–326. DOI:10.1111/jvp.12377. Epub 2016 Nov 30.
80. Berry SH. Injectable anesthetics. In: K.A. Grimm, L.A. Lamont, W.J. Tranquilli, et al. (eds.) *Veterinary Anesthesia and Analgesia*. 5th ed. Wiley Blackwell, USA, 2015, pp 277–298.
81. Hollingsworth H, Herndon C. The parenteral opioid shortage: causes and solutions. *J Opioid Manag* 2018; 14(2): 81–82. DOI:10.5055/jom.2018.0434
82. Basto T, Machado HS. Effect of opioid-free anaesthesia on perioperative period: a review. *Int J Anesthetic Anesthesiol* 2020; 7(2): 104. DOI:10.23937/2377-4630/1410104
83. Forget P. Opioid-free anaesthesia. Why and how? A contextual analysis. *Anaesth Crit Care Pain Med* 2019; 38(2): 169–172. DOI:10.1016/j.accpm.2018.05.002
84. Watanabe R, Doodnaught G, Proulx C, et al. A multidisciplinary study of pain in cats undergoing dental extractions: a prospective, blinded, clinical trial. *PLoS One* 2019; 14(1): e0213195. DOI:10.1371/journal.pone.0213195

85. Pertovaara A. Antinociception induced by alpha-2-adrenoceptor agonists, with special emphasis on medetomidine studies. *Prog Neurobiol* 1993; (40): 691–709.
DOI:10.1016/0301-0082(93)90011-g