

Université de Montréal

**Caractérisation pharmacocinétique et pharmacodynamique de la lidocaïne  
avec ou sans adrénaline lors d'un bloc paravertébral du plexus brachial  
chez le chien**

par  
Amélie Choquette

Département de biomédecine vétérinaire  
Faculté de médecine vétérinaire

Mémoire présenté en vue de l'obtention du grade de Maître ès sciences (M. Sc.)  
en sciences vétérinaires, option pharmacologie

Avril 2015

© Amélie Choquette, 2015

## Résumé

Au cours des vingt dernières années, l'anesthésie régionale est devenue, autant en médecine vétérinaire qu'humaine, un outil essentiel à l'élaboration de protocoles analgésiques péri-opératoires. Parmi l'éventail de techniques mises au point en anesthésie canine, le bloc paravertébral du plexus vertébral (PBPB) et sa version modifiée sont d'un grand intérêt pour toute procédure du membre thoracique, dans sa portion proximale. Toutefois, l'essentiel des données publiées à ce jour provient d'études colorimétriques, sans évaluation clinique, et peu d'information est disponible sur les techniques de localisation nerveuse envisageables à ce site. Notre étude visait à décrire une approche échoguidée du PBPB modifié, puis à caractériser ses paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques après administration de lidocaïne (LI) ou lidocaïne adrénalinée (LA).

Huit chiens ont été inclus dans un protocole prospectif, randomisé, en aveugle et croisé, réparti sur trois périodes. L'impact pharmacodynamique du bloc effectué avec LI ou LA a été évalué régulièrement pour 180 min suivant son exécution. Le traitement à l'adrénaline n'a pas démontré d'impact significatif ( $P = 0,845$ ) sur la durée du bloc sensitif, tel qu'évalué par un stimulus douloureux mécanique appliqué aux dermatomes ciblés. À l'opposé, l'atteinte proprioceptive évaluée par la démarche a été trouvée prolongée ( $P = 0,027$ ) et le bloc moteur mesuré par le pic de force verticale (PVF) au trot sur la plaque de force s'est avéré plus marqué (PVF réduit;  $P = 0,007$ ) sous LA. À l'arrêt comme au trot, le nadir de la courbe PVF-temps a été trouvé retardé ( $P < 0,005$ ) et la pente ascendante de retour aux valeurs normales adoucie ( $P = 0,005$ ).

Parallèlement aux évaluations cliniques, des échantillons plasmatiques ont été collectés régulièrement afin de quantifier et décrire le devenir pharmacocinétique de la lidocaïne. Parmi les trois élaborés, un modèle bi-compartimental doté d'une double absorption asynchrone d'ordre zéro a finalement été sélectionné et appliqué aux données expérimentales. Sous LA, la  $C_{\max}$  a été trouvée significativement diminuée ( $P < 0,001$ ), les phases d'absorption prolongées [ $P < 0,020$  ( $Dur_1$ ) et  $P < 0,001$  ( $Dur_2$ )] et leurs constantes réduites [ $P = 0,046(k_{01})$  et  $P < 0,001$  ( $k_{02}$ )], le tout en concordance avec les effets proprioceptifs et moteurs rapportés.

Bien que l'extrapolation du dosage soit maintenant théoriquement envisageable à partir du modèle mis en lumière ici, des études supplémentaires sont encore nécessaires afin d'établir un protocole de PBPB d'intérêt clinique. L'analyse sur plaque de force pourrait alors devenir un outil de choix pour évaluer l'efficacité du bloc dans un cadre expérimental.

**Mots-clés :** Lidocaïne, Adréraline, Bloc nerveux échoguidé, Bloc paravertébral du plexus brachial, Plaque de force, Pharmacocinétique, Absorption biphasique, Ordre zéro.

## Abstract

Over the last decade, regional anaesthesia has become a gold standard for peri-surgical management in veterinary medicine. Among the many techniques developed for analgesia in dogs, the paravertebral brachial plexus block (PBPB) is of great interest when targeting the proximal half of the thoracic limb. Yet, most available data on this technique is based on colorimetric protocols rather than clinical evaluation, and there are very few published results for PBPB execution using nerve location techniques. Through this work, we wished to describe an ultrasound-guided approach of the PBPB and characterize its pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters when executed with either lidocaine alone (LI) or combined to adrenaline (LA).

Eight dogs were included in a prospective, randomised, blinded, crossover protocol performed over three distinct periods. Pharmacodynamic impact of LI and LA was compared for 180 minutes after block administration. No significant difference ( $P = 0.845$ ) was noted between treatments regarding length of the sensitive block, as evaluated regularly through a mechanical painful stimulus applied to selected dermatomes. On the opposite, gait examination showed a longer proprioceptive deficit using LA ( $P = 0.027$ ). Motor block measured with dynamic force plate analysis showed a lower peak vertical force with LA than LI ( $P = 0.007$ ). For both dynamic and static evaluations, nadir was clearly delayed ( $P < 0.005$ ) and the ascending slope back to baseline significantly softened ( $P = 0.005$ ) in the LA group.

Throughout block execution and evaluation, blood samples were collected regularly in order to quantify and describe lidocaine kinetics. Models were developed and compared. A two-compartment model with dual zero-order absorption processes was selected as the best fit for our experimental data.  $C_{\max}$  proved to be significantly reduced with LA ( $P < 0.001$ ), thus reducing potential toxicity. Absorption phase was prolonged [ $P < 0.020$  ( $Dur_1$ ) and  $P < 0.001$  ( $Dur_2$ )] and zero-order absorption constant rates lowered [ $P = 0.046$  ( $k_{01}$ ) and  $P < 0.001$  ( $k_{02}$ )] following adrenaline addition, in accordance with the previously noted prolonged gait and motor effects.

Though dosage extrapolation is now possible using the model developed and tested here, further studies would be needed to establish a PBPB protocol of more clinical interest. Then, force plate analysis could become a key tool for block quality assessment, as both dynamic and static measurements proved to be the reliable ways to collect ground reaction force (GRF) data.

**Keywords:** Lidocaine, Epinephrine, Ultrasound-guided nerve block, Paravertebral brachial plexus block, Force plate, Pharmacokinetics, Biphasic absorption, Zero order

# Table des matières

|   |     |
|---|-----|
| Résumé.....   | i   |
| Abstract.....   | iii |
| Table des matières.....   | v   |
| Liste des tableaux.....   | ix  |
| Liste des figures.....  | x   |
| Liste des sigles ou abréviations.....   | xii |
| Remerciements.....  | xv  |
| Introduction.....   | 2   |
| Chapitre 1 - Recension de la littérature.....   | 3   |
| 1.1 - Notions d’anatomie, d’histologie et de physiologie de la douleur.....                   | 3   |
| A. Généralités anatomiques et histologiques du système nerveux.....                           | 3   |
| B. La conduction nerveuse et le trajet de l’influx nociceptif.....                            | 5   |
| C. Définitions relatives à la douleur et la nociception.....                                  | 10  |
| 1.2 - L’anesthésie locorégionale (ALR) et son utilisation au niveau du membre thoracique..... | 13  |
| A. ALR - généralités, avantages et inconvénients.....   | 13  |
| B. Revue anatomique du membre thoracique canin.....   | 16  |
| C. ALR périmébrale du membre thoracique chez le chien – bloc du plexus brachial ..            | 22  |
| 1.3 - Techniques de localisation nerveuse.....  | 26  |
| A. Neurostimulation : principes physiques, variables et technique.....                        | 26  |
| B. Échographie : principes physiques, équipement et outils.....                               | 29  |
| C. Spécificités de l’écholocalisation nerveuse (US).....                                      | 32  |
| D. Anatomie échographique du plexus brachial.....   | 35  |
| E. Survol de la littérature comparant neurostimulation et écholocalisation nerveuse... ..     | 36  |
| 1.4 - Anesthésiques locaux.....   | 38  |
| A. Pharmacologie.....   | 38  |
| B. Bloc différentiel.....   | 43  |

|  |    |
|--|----|
| C. Combinaisons d'AL et additifs communs.....  | 44 |
| 1.5 - Notions d'analyse pharmacocinétique.....   | 47 |
| A. Définitions.....  | 47 |
| B. Étude pharmacocinétique.....  | 52 |
| C. Notions d'allométrie.....   | 58 |
| D. Pharmacocinétique de population.....  | 60 |
| E. Modélisation PK/PD.....   | 61 |
| F. Techniques d'extraction – anesthésiques locaux.....                                   | 62 |
| G. Paramètres pharmacocinétiques de la lidocaïne chez le chien.....                      | 65 |
| 1.6 - Pharmacodynamie : méthodes d'évaluation sensitive et motrice spécifiques au projet | 66 |
| A. Modélisation de la douleur et classification des méthodes d'induction.....            | 66 |
| B. Évaluation objective de la démarche par la plaque de force.....                       | 69 |
| 1.7 - Hypothèses et objectifs de recherche.....  | 75 |
| Chapitre 2 - Méthodologie.....   | 77 |
| 2.1 - Phase préliminaire.....  | 77 |
| 2.2 - Phase expérimentale principale - Sujets.....                                       | 78 |
| 2.3 - Anesthésie générale – induction, maintien et réveil.....                           | 79 |
| 2.4 - Neurolocalisation.....   | 80 |
| A. US.....   | 80 |
| B. NS.....   | 81 |
| 2.5 - Bloc nerveux.....  | 82 |
| 2.6 - Évaluation sensitive.....  | 82 |
| 2.7 - Évaluation motrice.....  | 84 |
| 2.8 - Évaluation de la démarche.....   | 85 |
| 2.9 - Échantillonnage sanguin.....   | 86 |
| A. Préparation et analyse de l'échantillon.....  | 86 |
| B. Analyses pharmacocinétiques non-compartmentales.....                                  | 87 |
| C. Analyse pharmacocinétique compartimentale.....  | 88 |
| 2.10 - Analyses statistiques.....  | 89 |
| Chapitre 3 - Résultats.....  | 90 |

|  |     |
|--|-----|
| 3.1 - Premier manuscrit: Pharmacokinetics of lidocaine hydrochloride administered with or without adrenaline for the paravertebral brachial plexus block in dogs ..... | 90  |
| A. Abstract.....   | 90  |
| B. Introduction.....   | 91  |
| C. Material & Methods.....   | 92  |
| D. Results.....  | 97  |
| E. Discussion.....   | 98  |
| F. Conclusion .....  | 102 |
| G. Acknowledgements.....   | 102 |
| H. Figures.....  | 103 |
| I. Tables.....   | 110 |
| 3.2 - Second manuscrit: Comparison of lidocaine and lidocaine-adrenaline for the paravertebral brachial plexus block in dogs.....                                      | 111 |
| A. Abstract.....   | 111 |
| B. Introduction.....   | 112 |
| C. Material & Methods.....   | 114 |
| D. Results.....  | 120 |
| E. Discussion.....   | 122 |
| F. Conclusion .....  | 126 |
| G. Aknowledgements.....  | 126 |
| H. Figures.....  | 127 |
| I. Tables.....   | 131 |
| 3.3 - Résultats supplémentaires.....   | 132 |
| A. Travaux préliminaires .....   | 132 |
| B. Expérimentation principale.....   | 132 |
| Chapitre 4 - Discussion.....   | 141 |
| 4.1 - Exécution du bloc .....  | 141 |
| A. Neurolocalisation .....   | 141 |
| B. Rapidité et efficacité dans l'exécution du bloc .....   | 142 |
| C. Complications .....   | 143 |



|   |       |
|---|-------|
| 4.2 - Méthodes d'évaluation pharmacodynamique.....  | 144   |
| A. Bloc sensitif .....  | 144   |
| B. Influence des limites de la localisation sur l'évaluation sensitive du bloc .....            | 146   |
| C. Évaluation subjective de la démarche.....  | 147   |
| D. Bloc moteur – analyse sur plaque de force .....  | 148   |
| 4.3 - Analyse pharmacocinétique.....  | 150   |
| A. Approche non-compartmentale.....   | 150   |
| B. Allométrie .....   | 150   |
| C. Modélisation compartimentale.....  | 151   |
| D. Limitations de l'étude .....   | 153   |
| Chapitre 5 - Conclusion .....   | 155   |
| Bibliographie.....  | 156   |
| Annexes.....  | xvii  |
| Annexe A - Musculature extrinsèque du membre thoracique chez le chien.....                      | xvii  |
| Annexe B - Musculature intrinsèque du membre thoracique chez le chien .....                     | xviii |
| Annexe C - Représentation des musculatures extrinsèque et intrinsèque du membre thoracique..... | xx    |
| Annexe D - Propriétés pharmacologiques et cliniques des principaux anesthésiques locaux .....   | xxii  |
| Annexe E - Atlas échographique - Colonne cervicale canine.....                                  | xxiii |

## Liste des tableaux

|  |      |
|--|------|
| Table 1.1.1 - Classification des fibres nerveuses .....  | 8    |
| Table 2.6.1 - Origine et site d'évaluation des nerfs ciblés.....   | 83   |
| Table 3.1.1 - Estimated pharmacokinetic parameters of lidocaine alone or combined with adrenaline.....                       | 110  |
| Table 3.2.1 - Percentage of root identification – nerve root.....  | 131  |
| Table 3.2.2 - Percentage of root identification – period .....   | 131  |
| Table 3.2.3 - Duration of anaesthesia at the brachiocephalic and axillary sites .....  | 131  |
| Table 3.3.1 - Comparaison des modèles d'équation d'estimation généralisées .....   | 134  |
| Table 3.3.2 - Modèle linéaire généralisé à mesures répétées - intégration des effets Temps et Patte sur les données PVF..... | 134  |
| Annexe D - Propriétés pharmacologiques et cliniques des principaux anesthésiques locaux.....                                 | xxii |

## Liste des figures

|   |     |
|---|-----|
| Fig. 1.1.1 - Schéma de la moelle épinière et des nerfs spinaux .....  | 4   |
| Fig. 1.1.2 - Différentes étapes du trajet nerveux de l'influx nociceptif.....                                   | 7   |
| Fig. 1.2.1 - Dermatomes du membre thoracique du chien.....  | 22  |
| Fig. 1.2.2 - Bloc axillaire du plexus brachial réalisé sous NS .....  | 23  |
| Fig. 1.2.3 - Représentation des sites d'injection du PBPB modifié.....  | 25  |
| Fig. 1.3.1 - Représentations de la rhéobase et la chronaxie.....  | 27  |
| Fig. 1.3.2 - Nerf en vue transverse et longitudinale.....   | 33  |
| Fig. 1.3.3 - Vue rapprochée du processus transverse de la vertèbre C6 .....                                     | 36  |
| Fig. 1.4.1 - Structure chimique type des AL.....  | 39  |
| Fig. 1.5.1 - Comparaison entre une cinétique $C_p(t)$ « classique » et flip-flop .....                          | 52  |
| Fig. 1.5.2 - Profil $C_p(t)$ d'un P.A. - AUC estimée.....   | 55  |
| Fig. 1.5.3 - Modèle ouvert à un compartiment .....  | 56  |
| Fig. 1.5.4 - Modèles multi-compartimentaux mamillaire et caténaire.....   | 57  |
| Fig. 1.5.5 - Graphe allométrique log-log de base .....  | 59  |
| Fig. 1.5.6 - Schéma d'un système HPLC.....  | 64  |
| Fig. 1.5.7 - Exemple de chromatogramme.....   | 65  |
| Fig. 1.6.1 - Relation entre le diamètre du filament et la force appliquée.....                                  | 68  |
| Fig. 1.6.2 - Forces orthogonales de réaction au sol .....   | 70  |
| Fig. 2.6.1 - Sites de mesure du bloc sensitif sur le membre thoracique gauche .....                             | 83  |
| .....   | 103 |
| Fig. 3.1.1 - One-compartment open disposition models.....   | 103 |
| Fig. 3.1.2 - Time-course of individual plasma lidocaine concentrations.....                                     | 104 |
| Fig. 3.1.3 - Standardized residuals vs. model-predicted plasma lidocaine concentration for models A and B.....  | 105 |
| Fig. 3.1.4 - Standardized residuals vs. time for models A and B.....  | 106 |
| Fig. 3.1.5 - Individual standardized residual vs. time for models B and C.....                                  | 107 |
| Fig. 3.2.6 - Observed vs. individual model-predicted plasma lidocaine concentrations for models A, B and C..... | 108 |
| .....   | 109 |

|   |     |
|---|-----|
| Fig. 3.1.7 - Time-courses of observed plasma lidocaine concentration and concentration curves predicted by mmodel C for dogs B and E..... | 109 |
| Fig. 3.2.1 - Characteristic “sled-like” shape of the C6 transverse process. ....  | 127 |
| Fig. 3.2.2 - Site of convergence of C8 and T1 nerve roots. ....   | 127 |
| Fig. 3.2.3 - Cutaneous sensation test sites .....   | 128 |
| Fig. 3.2.4 - Frequency of a sensory block for each evaluated nerve.....   | 128 |
| Fig. 3.2.5 - Survival analysis of dogs presenting altered gait over time.....   | 129 |
| Fig. 3.2.6 - Evolution of the vertical force (N) over time (min). ....  | 130 |
| Fig. 3.3.1 - Temps alloué à l'exécution du bloc en fonction de la solution administrée .....  | 133 |
| Fig. 3.3.2 - Durées des anomalies de la démarche en fonction de la solution administrée.....  | 135 |
| Fig. 3.3.3 - Évolution du pic de force verticale statique chez les sujets .....   | 136 |
| Fig. 3.3.4 - Évolution du pic de force verticale chez les sujets.....   | 137 |
| Fig. 3.3.5 - Relation allométrique entre le poids moyen et un paramètre PK·BW .....   | 138 |
| Fig. 3.3.6 - Schématisation PK/PD en fonction de la solution administrée.....   | 140 |
| Annexe C - Face latérale du membre thoracique.....  | xx  |
| Annexe C - Face médiale du membre thoracique.....   | xxi |

# Liste des sigles ou abréviations

$\lambda$  : Longueur d'onde

a. : Artère (aa. au pluriel)

AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien

AL (ALx) : Anesthésique local (anesthésiques locaux)

ALR : Anesthésie locorégionale

Bo: Bovins

BPB : Bloc du plexus brachial

BPBa : Bloc du plexus brachial axillaire

BW: *Body weight*, Poids corporel

C : Coulomb

C1 à C8 : Vertèbres ou segments spinaux cervicaux

Ca: Canins

Ca<sup>2+</sup> : Ion calcium

CB : Cléidobrachial

CC : Cléidocéphalique

e.v. : Extravasculaire

Eq: Équins

f : Fréquence

F: Biodisponibilité

Fe: Félines

FRS: Forces de réaction au sol

G: Fraction de la dose qui entre dans le compartiment d'absorption

GRD: Ganglion de la racine dorsale

Hu: Humains

Hz: Hertz

i.m.: Intramusculaire

i.v.: Intraveineux

K<sup>+</sup>: Ion potassium

kg: Kilogramme

LLOQ: *Lowest limit of Quantification*, Limite minimale de quantification

m.: Muscle (mm. au pluriel)

m: Mètre

mA: Milliampères

MHz: Mégahertz

ms: Millisecondes

mV: Millivolts

N: Newton

n.: Nerf (nn. au pluriel)

Na<sup>+</sup>: Ion sodium

NS: Neurostimulation

P.A.: Principe actif

P. ex.: Par exemple

Pa: Pascal

PBPB: Bloc du plexus brachial paravertébral

PD: Pharmacodynamie

PK: Pharmacocinétique

psi: *Pound square inch*, livre par pouce carré

PT: Processus transverse

PVF: *Peak of vertical force*, Pic de force verticale

QIC: *Quasi-likelihood under the independence model criterion*

s: Seconde

s.c.: Sous-cutané

SD: *Standard deviation*, Écart-type

SNC: Système nerveux central

SNP: Système nerveux périphérique

T1 à T13: Vertèbres ou segments spinaux thoraciques

US: Écholocalisation

USNS: Écholocalisation combinée à la neurostimulation

V: Vitesse de propagation

v.: Veine (vv. au pluriel)

$\bar{x}$ : Moyenne arithmétique

Z: Impédance acoustique

## Remerciements

À Jérôme et Éric, d'abord. À peine célébrées nos noces de bois (déjà 5 ans?) que l'aventure se termine... Jérôme, la somme de tes connaissances n'a d'égal que ta curiosité pour ce que tu ne sais pas (encore!). Merci pour ta patience et ta générosité sans borne. Éric, ta passion est contagieuse. Ce sont ta confiance et tes encouragements qui m'ont permis d'y arriver. Je crois bien avoir plus acquis au cours de ces années avec vous deux que du reste de mes études, et vous en remercie du fond du cœur.

À Jean-Jacques, pour y avoir cru dès le tout début.

À Kate, pour son soutien, ses précieux conseils et toutes ces heures passées à imaginer et disséquer des plexus de chiens.

À Do, pour tous ces vendredis d'automne passés enfermées au labo de pharmacie. Sans son expérience et son dévouement, je n'en serais pas venue à bout.

À Dre Sophie Cuvelliez, pour avoir supporté ce projet auprès du département d'anesthésie.

Aux Dre Marie-Odile Benoit-Biancamano, présidente-rapporteuse, et Dre Julie Roy, examinatrice externe, pour avoir accepté d'évaluer ce mémoire.

À Martin et Maxim, toujours dévoués à la cause de la recherche, pour leurs connaissances, leur temps et leur enthousiasme.

À Julie Brunette, Myriam Charest et Johanne Couture pour leur aide précieuse aux cours des expérimentations.

A ma blonde, pour son appui, ses encouragements, son amour, son café décapant et surtout, SURTOUT, sa patience.



À ma sœur, pour son support indéfectible et la bouteille de Veuve Cliquot qui attend ce diplôme au frais depuis 5 ans.

À mon frère, pour m'avoir transmis sa passion pour l'anesthésie.

À mes parents, pour absolument tout.

Et finalement, à cette grande dame partie trop tôt, qui aura été un modèle pour moi et tant d'autres. Bon voyage, Diane.

# Introduction

Depuis quelques décennies, la conception de la douleur animale a changé drastiquement aux yeux de la société nord-américaine. D'abord et depuis toujours limitée dans la perception générale aux actes de cruauté flagrante envers les animaux, une prise de conscience progressive a eu lieu quant à différentes pratiques agricoles, vétérinaires et même ludiques jusqu'alors courantes. Peu à peu, le contrôle de la douleur autant chronique qu'aiguë chez les animaux de compagnie, de recherche et de consommation est devenu une préoccupation publique (Rollin, 2009). Le rôle du médecin vétérinaire à ce niveau est simple : aider à identifier adéquatement les indices pouvant révéler la présence de douleur et fournir les outils afin d'en réduire autant que possible l'impact chez le patient. En ce sens, sa capacité et son devoir d'agir sont d'autant plus importants en contexte péri-chirurgical, alors que le patient se trouve alors sous sa supervision directe.

Ainsi, parmi les outils développés en médecine humaine avant d'être transposés au domaine vétérinaire, l'anesthésie locorégionale (ALR) occupe une place de plus en plus grande en analgésie péri-opératoire. Autant pour des interventions axiales qu'appendiculaires, l'ALR est reconnue pour ses effets bénéfiques divers sur la stabilité anesthésique et la récupération post-opératoire aussi bien chez l'humain (Richman, 2006) que chez l'animal (Kona-Boun, 2006).

L'étude présentée ici se veut à son tour un pas, aussi modeste soit-il, vers une gestion optimale de la douleur animale par le développement et la caractérisation d'un protocole d'anesthésie régionale efficace, prévisible et accessible aux praticiens vétérinaires.

# Chapitre 1 - Recension de la littérature

## 1.1 - Notions d'anatomie, d'histologie et de physiologie de la douleur

### A. Généralités anatomiques et histologiques du système nerveux

Le système nerveux est composé de neurones servant à la transmission de l'information et de cellules gliales servant au support de ceux-ci. Il peut être divisé anatomiquement en 2 segments : le **système nerveux central** (SNC), composé du cerveau et de la moelle épinière, et le **système nerveux périphérique** (SNP) composé des voies nerveuses, soit les nerfs et ganglions, qui relient les organes et les tissus au SNC afin que s'y réalise l'intégration de l'information transmise.

Le SNC est composé de matière grise et matière blanche. Au contraire du cerveau, la **matière grise** de la moelle épinière constitue le noyau central. Elle contient les corps cellulaires neuronaux et est formée des cornes dorsale, ventrale et latérale. La **corne dorsale** est impliquée dans la modulation de l'influx sensitif reçu à partir des racines dorsales. La **corne latérale**, limitée aux segments thoracolombaire et sacré, contient les corps cellulaires des nerfs orthosympathiques préganglionnaires. La **corne ventrale**, finalement, contient les neurones moteurs  $\alpha$  et  $\gamma$  et constitue la dernière étape du trajet du signal moteur vers la périphérie *via* sa racine ventrale. La **matière blanche** de la moelle épinière est située au pourtour de la matière grise. Elle est également divisée en segments appelés **colonnes**, lesquelles sont regroupées selon leur localisation dorsale, ventrale et latérale. Les trajets afférents et efférents sont situés à l'intérieur de ces colonnes (Grimm & Wagner, 2007).

La moelle épinière se divise également en segments spinaux d'où origine, pour chaque segment, une paire de **nerfs spinaux** quittant la colonne vertébrale par les espaces intervertébraux (Fig. 1.1.1). Chaque nerf spinal est constitué des **racines dorsale** (fibres afférentes ou sensitives) et **ventrale** (fibres efférentes ou motrices) se rejoignant au foramen intervertébral, juste distalement au ganglion de la racine dorsale (GRD). Quatre branches principales émergent du nerf spinal, soit les **branches méningée**, **communicante** (reliant le nerf spinal au tronc

orthosympathique), **dorsale primaire** et **ventrale primaire**. Ces branches vont constituer l'innervation périphérique et former, au niveau appendiculaire, les plexus nerveux (Grimm & Wagner, 2007).

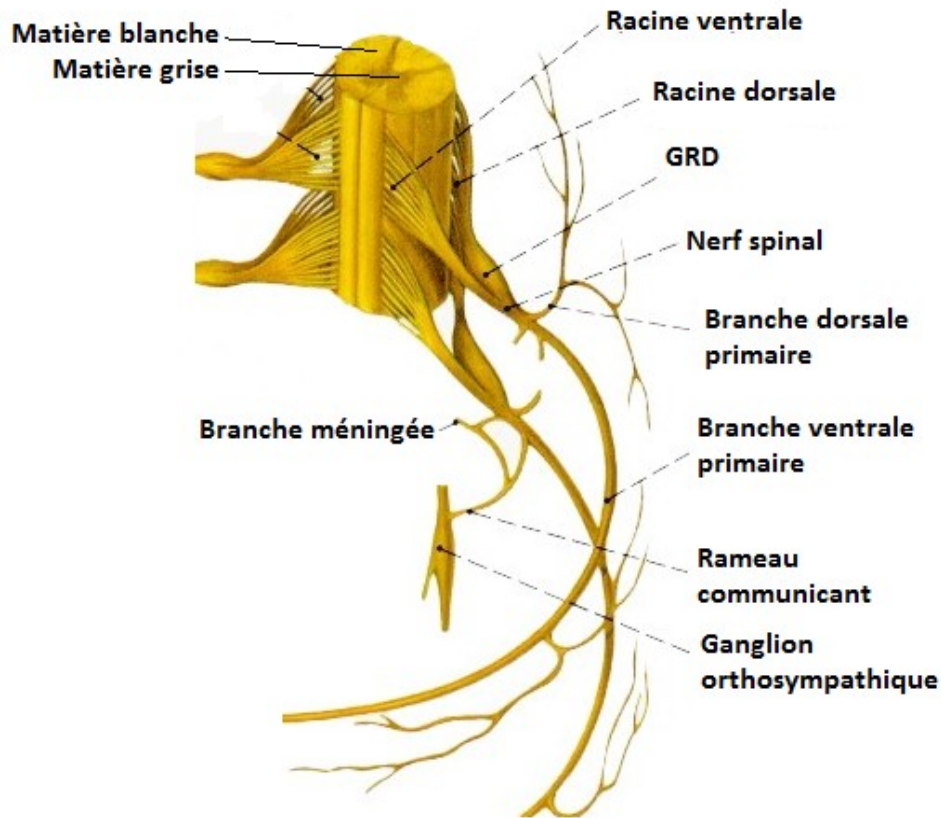


Fig. 1.1.1 - Schéma de la moelle épinière et des nerfs spinaux

Modifié à partir de <http://www.corpshumain.ca/>

En plus de ses nombreuses divisions anatomiques, le SNP peut être divisé au niveau fonctionnel en portions **somatique** (volontaire) et **autonome** (viscérale). Les fibres efférentes somatiques ont une fonction motrice volontaire par leurs terminaisons aux plaques motrices des muscles squelettiques. Les fibres afférentes somatiques conduisent l'influx nerveux sensitif (physiologique ou douloureux) des muscles squelettiques et du système tégumentaire, principalement, jusqu'au SNC pour son intégration. Le système périphérique autonome, lui, ne requiert aucun contrôle conscient et sert plutôt à maintenir la fonction des organes viscéraux et l'homéostasie systémique (Tortora & Grabowski, 1994a). Il peut être subdivisé en trajets **orthosympathique** et **parasympathique**. Le système orthosympathique est particulièrement

requis en présence de douleur viscérale, de même qu'en période de stress ou d'urgence. Les afférents viscéraux, dont les corps cellulaires sont logés dans le GRD thoracolombaire, sont associés à un territoire plus large que les afférents somatiques et, donc, à une capacité moindre de discriminer l'origine précise du *stimulus* (Grimm & Wagner, 2007).

Le nerf périphérique constitue le trajet de transmission du potentiel électrique à partir du SNC jusqu'à la périphérie (transmission **efférente**) et/ou de la périphérie jusqu'au SNC (transmission **afférente**). Il s'agit d'un composé de 2 éléments, soit les fibres nerveuses et le tissu conjonctif (Tortora & Grabowski, 1994a). Les fibres nerveuses, appelées **axones**, constituent une projection des neurones. Ces axones peuvent être myélinisés ou non-myélinisés, ce qui affectera leur mode de propagation du potentiel d'action. Lorsque présente, la gaine de **myéline** est formée par les cellules de Schwann (un type de cellule gliale) et constitue un recouvrement discontinu, interrompu régulièrement par les nœuds de Ranvier à l'intérieur desquels sont concentrés les canaux ioniques. Dans les nerfs non myélinisés, le potentiel d'action est propagé par des canaux ioniques distribués sur toute la longueur de l'axone (Tortora & Grabowski, 1994a). Les axones, myélinisés ou pas, sont enveloppés d'un tissu conjonctif composé de collagène, l'**endonèvre**. Plusieurs axones sont ensuite regroupés en faisceaux par le **périnèvre**, constitué de 7 ou 8 couches de cellules. Plusieurs faisceaux sont finalement enveloppés d'un **épinèvre**, un tissu conjonctif nettement plus dense contenant adipocytes et vaisseaux sanguins. L'épinèvre est formé à la sortie du canal vertébral par l'invagination de 2 couches de méninges, l'arachnoïde et la dure-mère (Tortora & Grabowski, 1994b).

## **B. La conduction nerveuse et le trajet de l'influx nociceptif**

L'influx nerveux est un courant électrochimique circulant le long de l'axone vers la membrane présynaptique. Le potentiel transmembranaire de repos d'un axone est d'environ -70 mV et est lié à une concentration intracellulaire en ions potassium ( $K^+$ ) supérieure à celle de l'environnement extérieur. La dépolarisation a lieu alors que les ions sodium ( $Na^+$ ) traversent de l'extérieur vers l'intérieur de la cellule *via* les canaux sodiques. La repolarisation résulte quant à elle du trajet inverse réalisé par les ions  $K^+$ , ramenant la membrane nerveuse au repos (Skarda & Tranquilli, 2007). Ainsi, lorsqu'une membrane axonale au repos est stimulée électriquement, un potentiel d'action (dépolarisation) est produit et transmis le long du neurone

à une vitesse relative à la taille et au type de fibre nerveuse. On appelle **orthodromique** la conduction normale antérograde du potentiel par l'axone, p. ex. du corps cellulaire vers le muscle dans le cas d'une fibre efférente. À l'opposé, la conduction rétrograde est dite **antidromique** (Latash, 2002).

Ensuite, la communication entre les différentes cellules se fait *via* les synapses, par le biais des neurotransmetteurs. Leur relâche dépend de la différence de potentiel transmembranaire au niveau synaptique, celle-ci induisant un influx d'ions calcium ( $\text{Ca}^{2+}$ ) qui entraînera l'exocytose présynaptique des neurotransmetteurs. Ces derniers iront ensuite se fixer au terminal post-synaptique et exciter la membrane post-jonctionnelle (Grimm & Wagner, 2007).

Les deux directions possibles de l'influx nerveux sont les trajets afférent et efférent. Au niveau afférent, on retrouve 3 types de récepteurs sensitifs somatiques: mécaniques, thermiques et nociceptifs. Les **mécanorécepteurs** sont sensibles à l'indentation, l'étirement, la pression cutanée ou le mouvement des poils; ils contrôlent le sens du toucher. Ils incluent des récepteurs corpusculaires et des terminaisons nerveuses libres. Les **thermorécepteurs** sont des terminaisons nerveuses libres; elles contrôlent la sensation de chaud et froid. Les **nocicepteurs** sont également des terminaisons nerveuses libres, qui contrôlent la sensation de douleur. Si un *stimulus* suffisant est appliqué au récepteur, l'influx nociceptif est transmis par les nerfs périphériques jusqu'au SNC afin d'être perçu, interprété et, dans certains cas, associé à la réponse motrice appropriée (Fig. 1.1.2). Ce trajet est divisé en 5 étapes à l'intérieur du système nerveux, la première de celles-ci étant la **transduction**, ou détection du *stimulus* au niveau de la terminaison nerveuse par des récepteurs spécifiques et variés dans leur degré de sensibilité. Pour la faire circuler, ceux-ci vont transformer l'information en potentiel d'action *via* des canaux ioniques non-sélectifs qui, une fois activés par le passage des ions  $\text{Na}^+$  et  $\text{Ca}^{2+}$ , produisent un courant dépolarisant (Muir, 2009). La présence, spécificité et le seuil de ces transducteurs nociceptifs définissent les différentes classes de fibres afférentes (Lamont, 2008). Ainsi, un seuil d'intensité minimale est généralement nécessaire à tout *stimulus* pour être transmis par ces

récepteurs sensitifs. À partir de l'atteinte du seuil, l'intensité du *stimulus* sera déterminée par 2 facteurs : le nombre de potentiels d'action transmis par une fibre (sommation temporelle) et le nombre de fibres voyageant parallèlement qui seront impliquées (sommation spatiale) (Tortora & Grabowski, 1994a).

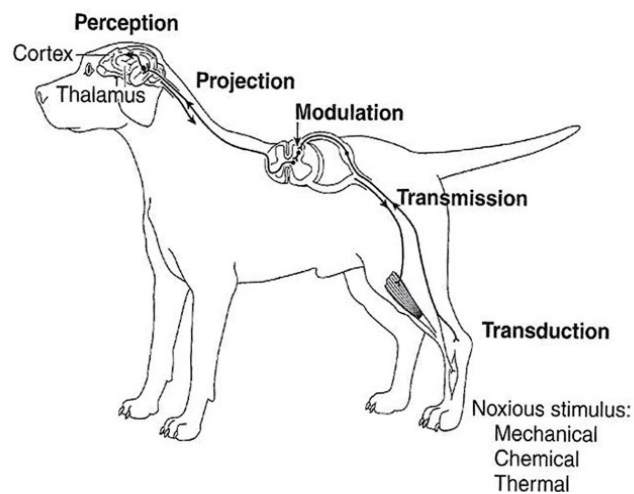


Fig. 1.1.2 - Différentes étapes du trajet nerveux de l'influx nociceptif

Tiré de Muir, 2009.

Les fibres nerveuses peuvent être classifiées en fonction de leur taille et de leur degré de myélinisation (voir Table 1.1.1). Un grand diamètre et une forte myélinisation seront liés à une plus grande vitesse de conduction. Ainsi, les fibres de classe A, les plus volumineuses, sont subdivisées en A- $\alpha$ , A- $\beta$ , A- $\gamma$ , A- $\delta$  dans l'ordre décroissant de taille et, secondairement, de vitesse. Ces fibres sont myélinisées à différents degrés. Les fibres A- $\alpha$  et A- $\gamma$  ont une action motrice sur les muscles squelettiques. Les fibres A- $\beta$  sont généralement cutanées et associées au toucher, à la vibration et à la pression mais peuvent être impliquées, suite à une stimulation nociceptive chronique, à l'hyperalgésie et/ou l'allodynie. Globalement, les fibres A- $\alpha$ , A- $\beta$  et A- $\gamma$  sont des récepteurs à haute sensibilité et vont généralement transmettre l'information inoffensive. Les fibres A- $\delta$  sont liées à la température et au toucher mais également à la douleur aiguë (Grimm & Wagner, 2007). Ainsi, environ 75% des fibres A $\delta$  vont détecter les *stimuli* de faible intensité (non douloureux), et sont composées de mécano-récepteurs et de récepteurs mécano-thermiques. Les nocicepteurs haute-intensité A $\delta$  minimalement myélinisés répondent exclusivement aux *stimuli* pouvant être associés à des dommages tissulaires. Ils transmettent l'information à un rythme plus rapide que les fibres C et sont donc plus précis dans la nature de la lésion primaire. Ils sont associés à la douleur aiguë initiale, de type « piqûre ». Les fibres B, elles, sont dites pré-ganglionnaires autonomes et sont généralement myélinisées. Les fibres C sont finalement de plus faible diamètre, non-myélinisées et responsables de l'innervation post-ganglionnaire orthosympathique ainsi que de la transmission de la douleur viscérale, la douleur retardée, le

toucher et la température. En effet, les nocicepteurs de fibres C non-myélinisées sont retrouvés en grande quantité dans la peau, les muscles striés et les articulations (> 50% des fibres sensibles au niveau des nerfs périphériques). Ils sont moins présents au niveau des viscères. Entre 10 et 15% des fibres C vont détecter les *stimuli* de faible intensité. L'activation des fibres C est responsable de la douleur secondaire, après la lésion initiale, et se caractérise par une sensation de « brûlure » associée à l'inflammation et au dommage tissulaire, lesquels intensifient la sensation douloureuse (hyperalgésie) (Muir, 2009). Ainsi, certains nocicepteurs A- $\delta$  et C sont définis comme des récepteurs « silencieux », sur la base d'un seuil d'activation élevé les rendant normalement peu sensibles aux *stimuli* douloureux simples. Ils ne seront recrutés qu'en cas de stimulation nociceptive prolongée ou particulièrement intense provoquant la relâche de facteurs tissulaires pro-inflammatoires, lesquels entraîneront une réduction de ce seuil (Handwerker *et al.*, 1991; Willis & Westlund, 1997). Les conditions pathologiques affectant les fibres C peuvent ainsi être associées à différentes conditions de douleur chronique (Grimm & Wagner, 2007).

Table 1.1.1 - Classification des fibres nerveuses

| Groupe                      | Fonction   | Myélinisation | Diamètre ( $\mu\text{m}$ ) | Vélocité (m/s) |
|-----------------------------|--|---------------|----------------------------|----------------|
| <b>A<math>\alpha</math></b> | Motrice (muscles squelettiques)                                    | +++           | 15-20                      | 80-120         |
| <b>A<math>\beta</math></b>  | Sensation tactile, proprioception                                  | +++           | 8-20                       | 30-120         |
| <b>A<math>\gamma</math></b> | Tonus musculaire, réflexes   | ++            | 4-8                        | 15-35          |
| <b>A<math>\delta</math></b> | Température, toucher, douleur                                      | +             | 3-4                        | 10-25          |
| <b>B</b>                    | Orthosympathique préganglionnaire                                  | +             | <3                         | 3-15           |
| <b>C</b>                    | Orthosympathique post-ganglionnaire; température, toucher, douleur | -             | 0,3-1,3                    | 0,1-2          |

Modifié à partir de Muir, 2009 (Ch.2, Table 2.2).

La seconde étape du trajet nerveux est la **transmission** du *stimulus* maintenant transformé en potentiels d'action jusqu'à la moelle épinière par le biais des nerfs périphériques. Les corps cellulaires des neurones constituant les nerfs périphériques afférents sont situés dans le ganglion de la racine dorsale des nerfs spinaux, qui fait office d'intermédiaire entre la moelle épinière et



la fibre somatique ou viscérale. Les corps cellulaires du ganglion produisent plusieurs neurotransmetteurs essentiels à la viabilité nerveuse et à la transmission du signal. On y retrouve entre autres la bombésine, la cholecystokinine, l'endorphine, le facteur de relâchement de la corticotropine, la somatostatine, la substance P, *etc.* (Muir, 2009).

La troisième étape du trajet nerveux est la **modulation** de l'influx nerveux à l'intérieur de la moelle épinière. Cette modulation consiste soit en une amplification, soit en une suppression du signal périphérique. La corne dorsale de la matière grise contient des interneurons et des neurones ascendants qui transmettent l'influx sensitif jusqu'au cerveau. La corne ventrale contient également des interneurons ainsi que des neurones moteurs liés à la fonction musculaire squelettique, et la zone latérale des neurones autonomes pré-ganglionnaires liés au contrôle et la transmission de l'influx viscéral. La synapse des fibres sensibles afférentes se fait soit directement aux neurones ascendants qui transmettent l'information telle quelle, soit aux interneurons qui la régulent d'abord avant la transmission. Une multitude de neurotransmetteurs sont impliqués dans les trajets excitateurs et inhibiteurs. La théorie du contrôle de la porte (ou portillon) est une vision simplifiée de la modulation du *stimulus* nociceptif par le SNC. L'influx transmis par les fibres myélinisées A $\beta$  (généralement associées à des *stimuli* inoffensifs) active les interneurons inhibiteurs dans la moelle, inhibant les neurones de projection au cerveau et limitant ainsi la transmission de *stimuli* douloureux (Melzack & Wall, 1965).

La **projection** est le trajet parcouru par l'information à partir de la corne dorsale jusqu'au cerveau *via* l'une ou l'autre des voies ascendantes dans la substance blanche de la moelle épinière (p. ex. les voies spino-thalamiques latérale et médiale) (Muir, 2009).

La **perception** est l'étape d'intégration et de reconnaissance de l'information sensorielle dans le cerveau. Le système réticulé activateur, situé au niveau du tronc cérébral, est un centre d'intégration des expériences sensorielles projetant au thalamus et au système limbique, lesquels vont relayer et interpréter l'information. Ensemble, ces centres vont traiter l'influx projeté au niveau du cerveau et activer les trajets efférents de réponse autonome, motrice et neuroendocrine. De plus, il semble que ces zones puissent être conditionnées à différentes

formes de *stimuli* afin de préparer le SNC à des événements stressants ou désagréables (Muir, 2009).

Finalement, la sensation de douleur prend tout son intérêt dans la réponse motrice associée visant à faire disparaître le *stimulus*. Au repos, la cellule musculaire est chargée négativement en raison d'un surplus d'ions  $K^+$ . La charge positive de sa périphérie, liée à un surplus d'ions  $Na^+$ , crée de part et d'autre de la membrane cellulaire une différence de potentiel d'environ 90 mV. En fonction de l'intégration de l'information au niveau du SNC, un influx sera dirigé *via* le trajet efférent jusqu'au SNP. À la jonction neuro-musculaire, il entraînera la libération d'acétylcholine au niveau de la plaque motrice reliant l'axone moteur et le muscle innervé, changeant ainsi la configuration des protéines de la membrane post-synaptique et modifiant par le fait même la perméabilité ionique. L'échange d'ions  $K^+$  et  $Na^+$  réduira ainsi graduellement la différence de potentiel membranaire jusqu'à l'atteinte du seuil de 45 mV, où le *stimulus* sera transmis et la réponse musculaire apparaîtra (Grimm & Wagner, 2007).

### C. Définitions relatives à la douleur et la nociception

Avant toute chose, l'identification de la douleur et son contrôle passent par la compréhension des différents éléments qui la composent. Ainsi, la **douleur** consiste en une expérience sensorielle et émotionnelle déplaisante, associée à un dommage tissulaire réel ou potentiel. Il s'agit de l'expérience consciente de la nociception, son intégration au niveau cortical. La **nociception** consiste donc plutôt en la réception, conduction et analyse au niveau du SNC des signaux nerveux générés par la stimulation des nocicepteurs. C'est le processus physiologique menant à la perception de la douleur (Muir, 2007).

La douleur constitue un processus homéostatique impliquant des réponses physiologiques et comportementales variées et uniques à chaque animal. Le mécanisme de protection associé la douleur dite **physiologique** incite l'individu à se distancer ou éviter la source de dommages tissulaires. Une douleur immédiate ou **initiale** est ressentie 0,1 seconde après le *stimulus* et on ne la retrouve en pratique que sur la peau. Elle provient de la stimulation des récepteurs mécaniques ou thermiques, *via* les fibres  $A\delta$ . La douleur lente ou **tardive** est notée après un délai d'une seconde et augmente en intensité au fil des premières secondes à minutes. Elle

provient de *stimuli* surtout chimiques, mais également de *stimuli* mécaniques ou thermiques prolongés ou répétés, et est transmise *via* les fibres C. Elle peut être retrouvée au niveau des structures profondes (douleur viscérale) (Guyton & Hall, 2006).

Au contraire de tous les autres récepteurs sensitifs du corps, les nocicepteurs ont une très faible capacité d'adaptation. C'est pour cette raison que certaines douleurs chroniques vont, si le *stimulus* persiste, augmenter progressivement en intensité. C'est ce qu'on appelle l'**hyperalgésie**. Cette réponse accrue peut provenir du site de l'atteinte (hyperalgésie primaire) ou même des tissus environnants intacts (hyperalgésie secondaire). L'hyperalgésie est à distinguer de l'**allodynie** soit une douleur produite par un *stimulus* habituellement non-dommageable (p. ex. douleur associée à un effleurement de la peau) (Lamont, 2008). L'hyperalgésie et l'allodynie sont des manifestations de douleur dite **pathologique**. La forme aiguë de la douleur pathologique a un rôle de protection tout comme la douleur physiologique. Toutefois, lorsque chronique ou exagérée, elle perd cet usage et peut entraîner des changements physiopathologiques importants chez le patient (anxiété, peur, agressivité, immunosuppression, *etc.*) pouvant affecter l'homéostasie et donc la pérennité de l'individu. Globalement, c'est la sensibilisation neuronale qui est à l'origine de la douleur pathologique (Muir, 2009).

La **sensibilisation périphérique** est une altération neurochimique causée par le dommage tissulaire et l'inflammation au site de l'atteinte. La diminution du pH localement et la libération des composantes des cellules tissulaires, nerveuses et inflammatoires augmentent la sensibilité des nocicepteurs. Les neurotransmetteurs et modulateurs de l'inflammation sont relâchés localement et produisent une « soupe » inflammatoire au site de la lésion et à sa périphérie, aggravant ainsi la réponse douloureuse à la lésion primaire en réduisant le seuil de déclenchement des nocicepteurs et en activant d'autres nocicepteurs jusqu'alors silencieux (Muir, 2009). Les anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) et les opioïdes sont les deux familles analgésiques les plus couramment utilisées afin de combattre la sensibilisation périphérique (Lamont, 2008).

La **sensibilisation centrale** est associée à l'excitabilité des neurones et des cellules gliales de la moelle épinière, d'abord au niveau de la corne dorsale. La stimulation importante ou prolongée des fibres C entraîne la libération de neuromodulateurs nociceptifs au niveau du SNC, lesquels

affectent entre autres les caractéristiques de la relation *stimulus*-réponse (**neuroplasticité**). Cet effet peut être permanent, ce que l'on appelle la mémoire de la douleur. Le recrutement des fibres A $\beta$  normalement associées aux *stimuli* inoffensifs pour contribuer à la réponse douloureuse fait également partie du processus de sensibilisation centrale. Les inhibiteurs NMDA (kétamine) et les anticonvulsivants (gabapentine) sont connus pour leur effet atténuant sur la sensibilisation centrale, et les AINS peuvent également être considérés dans un contexte d'analgésie multimodale (Lamont, 2008).

L'**analgésie** consiste en la perte de sensation douloureuse. Au sens clinique, on vise à rendre tolérable sinon éliminer la douleur sans induire chez le sujet une dépression trop importante. De la même façon que se distinguent douleur et nociception, l'analgésie diffère de l'**antinociception** en ce sens que cette dernière bloque la transmission du message nociceptif plutôt que d'affecter simplement sa perception consciente au niveau des centres supérieurs (Muir, 2009). L'**analgésie préventive** vise à éviter les phénomènes de sensibilisation (surtout centrale) et de neuroplasticité. Le fait de contrôler la douleur par une analgésie adéquate avant même le *stimulus* douloureux permet de limiter les effets nocifs que celui-ci pourrait avoir sur le SNC et favoriser le contrôle global de la douleur chez ce patient. L'**analgésie multimodale** consiste en la combinaison de différentes molécules ou techniques de contrôle de la douleur afin d'agir à différents niveaux des trajets nociceptifs. Cela permet également de réunir les avantages des différentes molécules tout en limitant leurs effets secondaires par la réduction du dosage de chacune. Par exemple, les opioïdes agissent principalement au niveau central pour fournir une analgésie systémique affectant la perception de la douleur. Leur combinaison à une technique d'anesthésie régionale permettra de bloquer à la source l'influx nociceptif lui-même. Ainsi, un patient devant subir une amputation bénéficiera de l'ajout d'un bloc régional à l'analgésie fournie par les opioïdes intégrés dans son protocole d'anesthésie générale. Le dosage pourra en être réduit, ainsi que la profondeur de l'anesthésie volatile s'il y a lieu. Par conséquent, l'usage systématique de l'analgésie préventive combinée à l'analgésie multimodale s'inscrit dans un courant de pensée axé sur la reconnaissance et le contrôle de la douleur chez les animaux comme chez les humains (Lamont, 2008).

## **1.2 - L'anesthésie locorégionale (ALR) et son utilisation au niveau du membre thoracique**

### **A. ALR - généralités, avantages et inconvénients**

L'anesthésie locorégionale consiste en l'administration d'un agent anesthésique local (AL) directement au site d'action visé afin d'y bloquer la conduction de l'influx dans les fibres nerveuses et ainsi éliminer la sensation. La taille et la myélinisation d'une fibre nerveuse affectent de façon importante la susceptibilité de celle-ci aux effets d'un AL. Pour bloquer une fibre myélinisée, 3 nœuds de Ranvier consécutifs doivent être atteints (Franz & Perry, 1974). Les fibres myélinisées de petite taille ( $A\gamma$  et  $A\delta$ ) présentent donc la plus grande sensibilité aux ALx. Elles sont suivies des fibres myélinisées de plus large dimension ( $A\alpha$  et  $A\beta$ ). En dernier lieu, les fibres C, plus grandes et non myélinisées, sont les plus résistantes à l'effet des ALx (Mama, 2009).

Au niveau appendiculaire, il est important de noter que les fibres responsables de l'innervation sensitive proximale du membre sont généralement situées en périphérie du nerf à son origine proximale, alors que les fibres responsables de l'innervation sensitive distale sont plutôt situées au centre. Conséquemment, lors d'administration périnerveuse d'AL, la partie proximale d'un membre est généralement insensibilisée plus rapidement que la portion distale (Winnie *et al.*, 1977a). Toutefois, l'élimination de l'effet de l'AL progressant de l'aspect distal à proximal suggère une absorption systémique (entraînant l'arrêt de l'effet de l'AL) plus efficace au niveau des fibres centrales, mieux vascularisées que les fibres périphériques (Winnie *et al.*, 1977b).

Finalement, plus l'on se dirige distalement à l'intérieur du plexus, plus la proportion de tissu conjonctif augmente par rapport au tissu nerveux (passant d'un ratio 1 :1 dans le plexus proximal à 2:1 dans le plexus distal). Un nerf périphérique peut contenir jusqu'à 70% de tissu conjonctif lâche, ce qui explique le délai d'action supérieur, pour un AL donné, lors de la réalisation de blocs nerveux distaux par rapport à proximaux (Moayeri *et al.*, 2008).

## Avantages relatifs

L'avantage principal recherché dans l'utilisation de l'ALR est d'abord l'antinociception et, en second lieu, la myorelaxation (Mahler & Adogwa, 2004). À l'opposé de l'anesthésie générale, qui par son action systémique bloque la perception de douleur *via* entre autres la perte de conscience, l'ALR affecte la conduction du *stimulus* nociceptif à son origine. Elle permet ainsi d'abord de réaliser différentes procédures sur des patients éveillés ou sous légère sédation, selon le degré invasif de la procédure (Duke, 2000). Elle a été trouvée plus efficace que l'anesthésie générale en termes de besoin en support analgésique supplémentaire, permettant par le fait même une récupération plus rapide et un congé accéléré (O'Donnell *et al.*, 2009). Lorsqu'une sédation profonde ou une anesthésie générale est tout de même requise, l'ajout d'une technique locale ou régionale favorise la réduction de la profondeur anesthésique, réduisant ainsi les effets indésirables liés aux agents systémiques (Pypendop & Ilkiw, 2005; Rezende *et al.*, 2011). Elle fournit une anesthésie pouvant se prolonger au-delà du réveil (Wenger, 2004; Wenger *et al.*, 2005) et parfois même être laissée en place (p. ex. microsphères de polymère contenant des anesthésiques locaux) ou, à l'aide d'un cathéter, répétée au besoin dans les heures suivant la procédure afin d'accélérer la récupération post-opératoire (Mahler & Reece., 2007).

De par son action locale et rapide, l'ALR est particulièrement efficace pour empêcher le développement de sensibilisation associée au trauma chirurgical et à l'inflammation. Les ALx sont la seule classe analgésique pouvant produire un blocage complet de la nociception périphérique tout en prévenant la sensibilisation des trajets nociceptifs centraux et ainsi le développement de douleur pathologique (Lemke & Creighton, 2008). Finalement, le bloc moteur, lorsque présent, permet d'obtenir une myorelaxation facilitant dans certains cas l'approche chirurgicale.

## Inconvénients et complications possibles

Malgré l'excellente analgésie associée, l'ALR ne peut être utilisée en toute circonstance. Bien que certaines techniques, particulièrement les blocs locaux, soient très simples, la plupart des approches régionales demandent un certain niveau de connaissance anatomique et d'expertise. La courbe d'apprentissage de certaines techniques d'anesthésie régionale en médecine humaine

constitue un sujet d'étude à part entière (Baranauskas *et al.*, 2008; Liu *et al.*, 2010). Aussi, bien qu'un bloc différentiel puisse parfois être obtenu, le bloc sensitif est généralement accompagné d'un bloc moteur qui, malgré son intérêt myorelaxant, constitue souvent un effet secondaire indésirable en phase post-opératoire.

Les complications les plus couramment retrouvées en ALR sont généralement sans conséquence. Dysesthésie temporaire, sensibilité musculaire et formation d'hématome sont de courte durée et sans conséquence définitive (Campoy, 2008). Les avantages inhérents aux ALR justifient le plus souvent leur usage. Toutefois, d'autres complications plus importantes peuvent être rencontrées. Ainsi, les **complications neurologiques** occasionnellement rapportées peuvent être liées à différentes causes : trauma nerveux direct, injection intrafasciculaire, ischémie neuronale par compression, neurotoxicité des ALx, contamination (Campoy, 2008). Le trauma nerveux direct peut être associé à de l'œdème et parfois à des saignements intra- ou extra-neuraux. Ceux-ci peuvent causer une compression et, secondairement, une dégénérescence nerveuse. Les symptômes d'une lésion nerveuse post-bloc vont généralement devenir apparents dans les 48 heures suivant la procédure. Leur durée et leur intensité vont varier en fonction de la sévérité de l'atteinte. Une étude réalisée par Hadzic *et al.* en 2004 a permis de démontrer une pression d'injection significativement supérieure lors d'injection intra-neurale (4/7 injections > 25 psi) par rapport à péri-neurale ( $\leq 4$  psi). Cette pression supérieure a été associée cliniquement à des déficits moteurs et histologiquement à une dégénérescence axonale. Ainsi, une pression élevée en début d'injection peut indiquer un placement intraneural et mener à un dommage fasciculaire et des déficits neurologiques persistants (Hadzic *et al.*, 2004).

Dans la revue de Brull *et al.* compilant les résultats de 32 investigations sur les complications neurologiques, bien que les dommages neurologiques permanents soient rares (un seul cas rapporté dans ces études), la fréquence de neuropathie secondaire à un bloc régional appendiculaire est d'environ 3% (Brull *et al.*, 2007). Toutefois, il est souvent difficile, sinon impossible, de distinguer les neuropathies secondaires au bloc lui-même de celles pouvant être imputées à d'autres facteurs de risque. Ceux-ci ont été mis en évidence dans une publication de Hebl (2008):

- Facteurs liés au patient : sexe masculin, âge avancé, maigreur/obésité, diabète sucré, déficits neurologiques préexistants.
- Facteurs chirurgicaux : trauma ou étirement intra-opératoire, dommage vasculaire, infection/ inflammation péri-opératoire, hématome, ischémie due à un garrot, immobilisation/ plâtre inadéquat.
- Facteurs anesthésiques : trauma mécanique induit par l'aiguille/ cathéter, lésion nerveuse ischémique (vasoconstricteur, œdème neural), lésion chimique (neurotoxicité des ALx). Le contact du nerf et de l'aiguille est moins problématique, c'est plutôt l'injection dans les fascicules qui est associée à des dommages nerveux (dégénérescence axonale).

## **B. Revue anatomique du membre thoracique canin**

La compréhension de l'anatomie est d'une importance capitale dans le succès de l'anesthésie locorégionale. Comme les structures nerveuses sont rarement identifiables à la palpation, il est crucial de connaître les structures adjacentes normales pouvant servir de repères anatomiques. Également, la vascularisation peut être utile à titre de repère (p. ex. pouls palpable de l'artère fémorale à proximité du nerf du même nom) mais peut également être liée à d'éventuelles complications (p. ex. lacération d'un vaisseau adjacent lors de la réalisation d'un bloc). Ces bases anatomiques seront donc discutées avant d'aborder le sujet des structures nerveuses du membre thoracique à proprement parler.

### Anatomie musculo-squelettique et vasculaire du membre thoracique

La partie la plus proximale du membre thoracique correspond à l'épaule et est composée de la scapula, liée à la colonne vertébrale par des attaches musculaires et à l'humérus par l'articulation scapulo-humérale. Les muscles dits extrinsèques sont ceux permettant d'attacher le membre au squelette axial. Ils sont présentés dans l'annexe A et illustrés dans l'annexe C. À l'opposé, la musculature intrinsèque relie entre eux différents os composant le membre. Elle est détaillée dans l'annexe B et illustrée dans l'annexe C.



L'humérus et les structures adjacentes composent le *brachium* et sont reliées à l'*antebrachium* par l'articulation du coude et la musculature intrinsèque proximale. Le radius et l'ulna, les os de l'*antebrachium*, sont articulés l'un par rapport à l'autre en plus d'être tous deux liés à l'humérus proximement et au carpe distalement. On retrouve les muscles extenseurs du carpe et des doigts à leur face crâniale et les muscles fléchisseurs distaux à leur face caudale. Le carpe est composé de 7 os organisés en 2 rangées articulées proximement au radius et à l'ulna et distalement aux os métacarpiens. Finalement, chaque os métacarpien est articulé à une série de phalanges (proximale, moyenne, distale) jusqu'à la griffe. Des os sésamoïdes sont également enfouis dans les structures tendineuses au niveau du carpe ainsi que des articulations métacarpophalangiennes (Evans & deLahunta, 2004a).

La vascularisation du membre provient principalement de l'artère (a.) axillaire, elle-même une continuité de l'a. sous-clavière. Elle voyage à la face médiale du membre, en portion caudale du plexus. Au tiers proximal de l'humérus, l'a. axillaire devient l'a. brachiale, laquelle voyage à l'aspect médial du *brachium* (où, en portion distale, son pouls est bien palpable) jusqu'à la face crâniomédiale du coude en formant plusieurs collatérales. Parmi celles-ci, l'a. brachiale superficielle passe crânialement au biceps brachial puis plonge pour devenir l'a. antébrachiale superficielle crâniale, dont les divisions distales fournissent l'irrigation de la portion dorsale du pied. Au tiers proximal du radius, l'a. brachiale devient l'a. médiane, laquelle donne rapidement la bifurcation nommée a. radiale et poursuit son trajet à proximité du nerf médian vers la face palmaire du pied. L'a. radiale, elle, se dirige distalement le long de la face crânio-médiale du radius et se divise au niveau du carpe pour irriguer les structures profondes du pied (Evans & deLahunta, 2004b).

### Études d'importance sur l'innervation sensitive du membre thoracique

La plupart de nos connaissances sur la question de l'innervation appendiculaire sensitive chez le chien nous proviennent d'un groupe de recherche de l'Université de Davis en Californie ayant complété des études anatomiques et électrophysiologiques détaillées il y a plus de vingt ans (Kitchell *et al.*, 1980; Bailey & Kitchell, 1987; Sharp *et al.*, 1990; Sharp *et al.*, 1991). Ont été définies dans ces études les notions de divisions cutanées : la région cutanée, ou dermatome, représente le territoire cutané innervé par un nerf (n.) donné et se divise en **zone de**

**chevauchement** (innervée par deux nerfs ou plus) et en **zone autonome** (innervée par un seul nerf). La zone autonome, lorsqu'elle existe, présente un intérêt car elle constitue le site de test de la fonction sensitive d'un nerf périphérique particulier. La première publication d'envergure concernant le membre thoracique est celle de Kitchell *et al.* qui, en 1980, ont établi l'étendue de la région cutanée desservie par chacun des nerfs du membre thoracique. De tous les embranchements du plexus brachial, seuls les nerfs suprascapulaire, subscapulaire, thoracique latéral, thoracodorsal et pectoraux crânial et caudal n'ont été associés à aucune innervation cutanée. Les branches cutanées des nn. brachiocéphalique, axillaire, musculocutané, radial, médian et ulnaire ont toutes des régions cutanées se superposant significativement et des zones autonomes restreintes en taille. Une variation individuelle significative doit également être considérée dans l'interprétation et l'utilisation de ces résultats (Kitchell *et al.*, 1980)

En 1987, la revue de Bailey & Kitchell a réorganisé les données sur l'évaluation sensitive cutanée chez le chien. Les régions cutanées et les zones autonomes de chaque nerf périphérique seront détaillées en fin de chapitre. Finalement, le groupe de recherche de Sharp a déterminé la contribution relative de chaque racine spinale ventrale aux nerfs principaux du membre thoracique ainsi que le patron global d'innervation chez le chien (Sharp *et al.*, 1990 ; Sharp *et al.*, 1991). On y observe que, malgré la stabilité de cette distribution d'un patient à l'autre pour les racines principales, une variation est notée particulièrement pour les faibles contributions (<10%).

#### Anatomie nerveuse spécifique du membre thoracique

Tiré de Kitchell *et al.*, 1980; Bailey & Kitchell, 1987; Sharp *et al.*, 1990; Sharp *et al.*, 1991; Evans & deLahunta, 2004a & b

Le plexus brachial est formé des branches ventrales provenant des segments spinaux C6, C7 et C8 ainsi que T1. Chez certains chiens, il arrive que les segments spinaux C5 et T2 soient faiblement impliqués. Les branches nerveuses émergent à la bordure ventrale du muscle scalène, voyagent dans l'espace axillaire et forment à ce niveau le plexus à proprement parler. Originent ensuite du plexus plusieurs branches nerveuses mixtes qui innervent le membre thoracique de même que les tissus axiaux adjacents (Fig. 1.2.1):

- **Suprascapulaire** - provient de C5-C6-C7. Fonction de stabilisation, flexion, extension et rotation de l'épaule.
- **Subscapulaire** - provient de C6-C7. Fonction de déplacement dorsal de la scapula, adduction et extension de l'épaule.
- **Musculocutané** - provient de C6-C7 surtout, C8-T1 également. Fonction de flexion/supination du coude et d'extension/adduction de l'épaule. S'étend sur toute la longueur du *brachium*, entre le m. biceps brachial et les vaisseaux brachiaux, puis une branche communicante bifurque vers le n. médian au niveau du coude. L'origine précise de cette branche communicante montre un patron variable d'un chien à l'autre, C7 étant la contribution principale. Il mène au n. antébrachial cutané médial, lequel innerve la surface cutanée médiale de l'*antebrachium*. Une zone autonome de cette branche est identifiée à l'aspect médial de l'*antebrachium* juste distalement à l'épicondyle médial de l'humérus.
- **Axillaire** - provient de C7 (90% de l'apport nerveux) ainsi que C6 et C8. Fonction de flexion/rotation de l'épaule. Voyage entre les mm. subscapulaire et grand rond médialement pour ensuite rejoindre l'aspect latéral du membre. Ses branches cutanées, dont fait partie le n. brachial cutané crânio-latéral, innervent la surface latéro-caudale de la scapula et du *brachium*. Le n. brachial cutané crâniolatéral apparaît ainsi à la surface latérale du *brachium* au niveau sous-cutané, caudalement au m. deltoïde, et innerve la peau aux faces latérale du *brachium* et caudale de la scapula. Certaines branches cutanées crânielles vont également innerver la portion crâniale de l'*antebrachium* et ainsi chevaucher la zone desservie par les branches cutanées de la portion superficielle du n. radial latéralement ainsi que le n. musculocutané à l'aspect médial. Une zone autonome est identifiée pour le n. brachial cutané crâniolatéral au niveau du *brachium* latéral, juste caudalement au processus acromien de la scapula.
- **Radial** - provient de C6 à T2. Près de 50% de l'apport vient de C8. L'apport de C6 et T2 est minime. Il parcourt une courte distance en un tronc formé des nerfs radial, médian et ulnaire avant de se séparer pour pénétrer le m. triceps distalement au m. grand rond. Il s'enroule ensuite autour de l'humérus, d'abord à la face caudale puis latérale du m. brachial. Au tiers distal de l'humérus, il émerge de la bordure distale du chef latéral du

triceps et dessert la face crânio-latérale du brachium avant de se diviser en branches profonde et superficielle. Il peut généralement être palpé à ce niveau. La branche superficielle, palpable à la surface du m. brachial, innerve la peau de l'*antebrachium* crâniolatéral et la surface dorsale du pied (nn. digitaux dorsaux communs). Elle se divise en branche médiale, branche latérale et n. antébrachial cutané latéral. La branche médiale circule le long de l'*antebrachium* en longeant la face médiale de la v. céphalique, alors que la branche latérale voyage à l'aspect latéral de la v. céphalique et, le long de l'*antebrachium*, avec l'artère antébrachiale superficielle crâniale. La branche profonde du n. radial voyage distalement à proximité du m. brachial et innerve les mm. extenseur radial du carpe (C7), extenseur commun des doigts (surtout C8), supinateur, extenseur latéral des doigts (surtout T1), long abducteur du pouce et extenseur ulnaire du carpe. On identifie la zone autonome du n. antébrachial cutané latéral sur l'*antebrachium* latéral, juste distalement à l'attache distale du ligament collatéral latéral. Les zones autonomes des branches médiale et latérale se situent sur l'extrémité proximale des 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> métacarpiens, respectivement.

- **Médian** - Provient de C7-C8-T1-T2. Forme un tronc commun avec le n. ulnaire et, brièvement, le n. radial. Ce tronc passe au niveau du chef médial du triceps, entre la v. brachiale caudalement et l'a. brachiale crânialement. Le n. médian en forme la branche crâniale et parcourt le *brachium* à proximité de l'a. brachiale. Il reçoit une bifurcation du n. musculocutané au niveau du coude, puis passe à l'aspect médial de l'*antebrachium*. Il se divise en de multiples branches (n. palmaires médial et latéral) près du carpe, puis passe au niveau du tunnel carpien avec l'a. médiane et se divise afin d'innerver la portion palmaire du pied. Il contrôle la pronation et la flexion du membre distal. On n'identifie aucune zone autonome du n. médian, seulement une zone commune des nn. médian et ulnaire située à l'aspect palmaromédial du 2<sup>e</sup> doigt.
- **Ulnaire** - provient des mêmes racines nerveuses que le n. médian, toutefois la contribution de T1 y est généralement plus importante. Il forme la division caudale du tronc commun des nn. médian et ulnaire, bifurque au tiers distal de l'humérus et passe caudalement à l'épicondyle médial de l'humérus. Sa branche antébrachiale cutanée caudale (T1-T2) se sépare dans cette zone et voyage caudodistalement le long de la

surface médiale du triceps. Elle innerve le tiers distal du *brachium* caudomédial et les deux tiers proximaux de l'*antebrachium* caudal. On identifie une zone autonome à cette branche juste distalement au processus de l'olécrâne. Le n. ulnaire, lui, passe caudalement à l'*antebrachium*. Une nouvelle division, la branche dorsale (C8-T1), se détache au milieu de l'*antebrachium* pour se rendre au niveau sous-cutané de la face latérale du membre distal. Elle innerve le tiers distal de l'*antebrachium* latéro-caudal. La branche proximale a une zone autonome à l'aspect caudal de l'*antebrachium*, juste proximale à l'os accessoire du carpe. La branche distale dessert une zone autonome à la surface latérale du 5<sup>e</sup> doigt. Finalement, la branche palmaire du nerf ulnaire, qui fournit l'innervation sensitive de la surface palmaire de la patte, n'est associée à aucune zone autonome.

- **Brachiocéphalique** - provient surtout de **C6**, également **C7**. Innervation des faces latérale, crâniale et médiale du *brachium*. Sa zone autonome est identifiée à la bordure crâniale du *brachium*, proximale à l'attache du m. cléidobrachial sur l'extrémité distale de la crête humérale.
- **Pectoraux crâniens** - dérivés de **C6-C7-C8**. Innervation du m. pectoral superficiel.
- **Thoracodorsal** - provient principalement de **C8** mais également **C7** et minimalement **T1**. Voyage avec les vaisseaux thoracodorsaux à la surface médiale du m. grand dorsal.
- **Thoracique latéral** - provient de **C8** à **T2**, **T1** étant l'apport le plus significatif. Innervation du m. cutané du tronc.
- **Pectoraux caudaux** – dérivés de **C8**, **T1** et **T2**. Innervation du m. pectoral profond, parfois combinés au n. thoracique latéral.

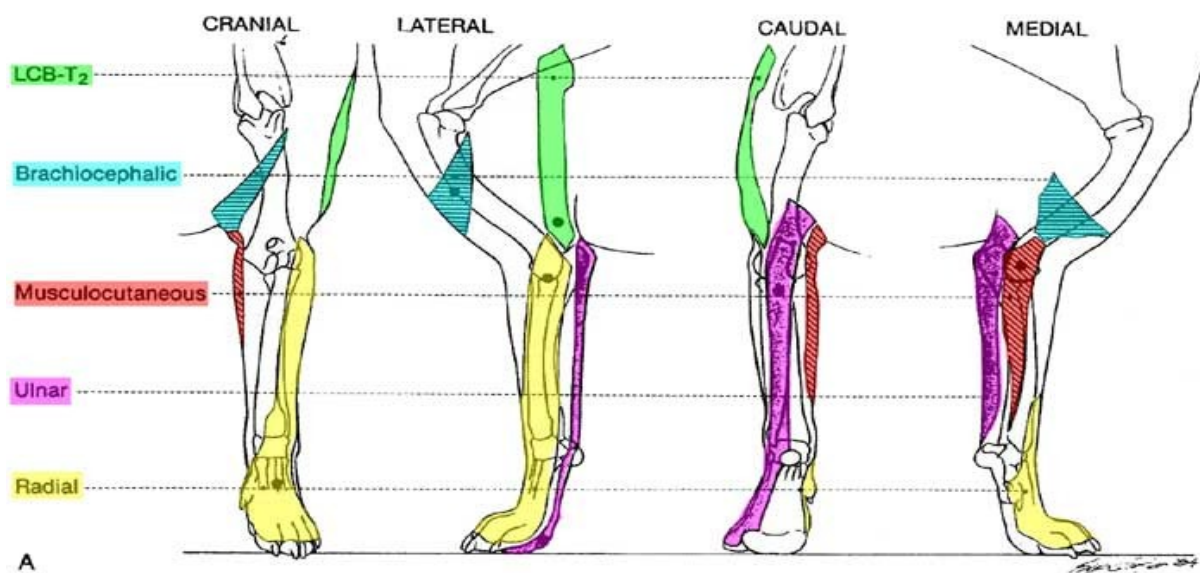


Fig. 1.2.1 - Dermatomes du membre thoracique du chien

Tiré de Campoy (2008).

### C. ALR périmébrale du membre thoracique chez le chien – bloc du plexus brachial

#### Approche axillaire (BPBa)

Utilisé afin d'obtenir une anesthésie distale au coude, ce bloc est idéalement réalisé sur un patient sous sédation ou anesthésié et en décubitus latéral bien qu'une approche en décubitus dorsal ait aussi été décrite (Campoy *et al.*, 2010). L'aiguille est insérée médialement à l'articulation scapulo-humérale, orientée vers la jonction costochondrale de la première côte palpable puis positionnée tout juste médialement à l'épine scapulaire (Fig. 1.2.2). L'injection est effectuée en retirant et en réorientant lentement l'aiguille dans l'axe dorso-ventral. Le délai d'action est relativement court (15-30 min) (Lemke & Creighton, 2008).

Moens et Caulkett ont publié en 2000 une étude démontrant l'efficacité d'une nouvelle méthode de cathétérisme du plexus brachial chez le chien, une technique effectuée sans sédation préalable. Lors de la première injection, 71% des chiens ont développé un bloc moteur et sensitif complet. Deux des trois chiens ayant reçu une seconde injection par la suite ont à nouveau démontré un bloc complet (Moens & Caulkett, 2000).

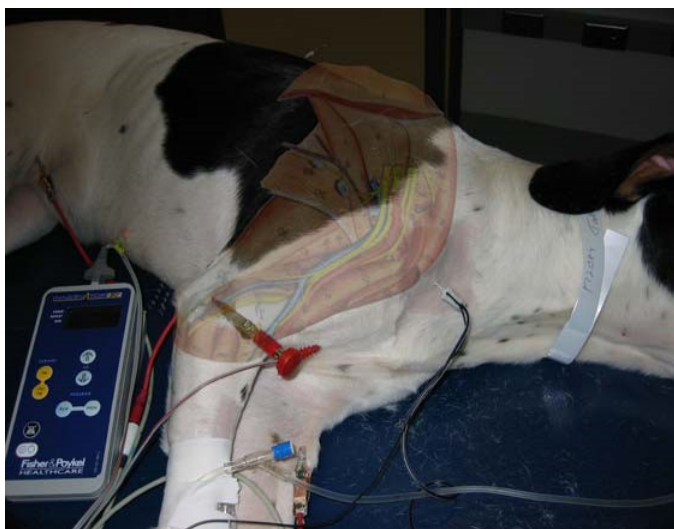


Fig. 1.2.2 - Bloc axillaire du plexus brachial réalisé sous NS  
Tiré de Campoy (2008).

Le BPBa effectué sous NS a été investigué pour la première fois chez le chat en 2010 (Mosing *et al.*, 2010). On a démontré la réduction du pourcentage d'anesthésique volatil intra-opératoire de même que la douleur dans la période post-opératoire immédiate chez 20 sujets subissant une chirurgie du membre thoracique distal. La nécessité de compléter l'analgésie peu de temps après le réveil suggère un bloc de plus courte durée que chez le chien.

La proximité de certaines structures anatomiques par rapport au site d'injection est associée à des risques lors de la réalisation du BPBa : bloc du nerf phrénique, pneumothorax, syndrome de Horner, injection intra-vasculaire et diffusion épidurale ou spinale sont les plus importants. La mobilité importante des structures nerveuses visées au niveau axillaire est associée à un taux d'échec important. Ce phénomène s'explique par la mobilisation dans plusieurs axes de l'articulation scapulo-humérale, qui implique des nerfs en réalité plus longs que la distance séparant leur origine des muscles innervés (Mahler & Adogwa, 2004). Également, un effet de canalisation au niveau du plexus est maintenant reconnu autant chez le chien que chez l'Homme (Moens & Caulkett, 2000; Neal *et al.*, 2009). En effet, il semble qu'à ce niveau précis se trouve un espace potentiel, entre l'épinèvre et le tissu conjonctif, pouvant fournir une voie de moindre résistance lors de l'injection et causant ainsi une diffusion longitudinale (canalisée) plutôt que circonferentielle de l'AL (Klaastad *et al.*, 2002). On observe ainsi un bloc plus rapide et prolongé des structures nerveuses crânielles, alors que les nerfs en portion plus caudale du plexus seront sous-exposés et le bloc considéré incomplet.

### Approche paravertébrale (PBPB)

L'approche paravertébrale a été décrite par quelques auteurs depuis 15 ans (Lemke & Dawson, 2000; Hofmeister *et al.*, 2007; Lemke & Creighton, 2008). Elle présente un avantage majeur par rapport à la technique axillaire, soit celui d'offrir un bloc sensitif proximal au coude et incluant la région scapulaire. Les repères anatomiques sont francs et simples, les volumes d'ALx sont généralement réduits et le taux de succès est globalement supérieur. Toutefois, le risque de parésie diaphragmatique est accru et limite son administration bilatérale, de même que son usage chez les patients compromis au niveau respiratoire. L'injection épidurale/ intrathécale accidentelle est également possible, quoique rare. Finalement, le niveau de difficulté est supérieur chez les patients musclés ou obèses. Les autres complications potentielles sont similaires à celles retrouvées avec le BPBa (Viscasillas *et al.*, 2013).

L'approche **paravertébrale classique** implique l'injection d'AL au pourtour des nerfs cervicaux C6, C7, C8 et T1 à leur sortie du canal vertébral correspondant. La racine nerveuse T1, identifiée à la face caudale de la première côte, est toutefois difficile à identifier et atteindre en raison de la superposition de la scapula. La technique **paravertébrale modifiée** (Fig. 1.2.3) a donc été développée afin de contourner ce problème et réduire par le fait même le nombre de sites d'injection. La différence se situe au niveau du bloc des branches ventrales de C8 et T1, qui est réalisé à leur jonction à la bordure crâniale de la première côte. Les branches de C6 et C7 sont bloquées de la même façon que dans la technique originale, à savoir crânialement aux processus transverses (PT) des vertèbres C6 et C7 (Lemke & Creighton, 2008)



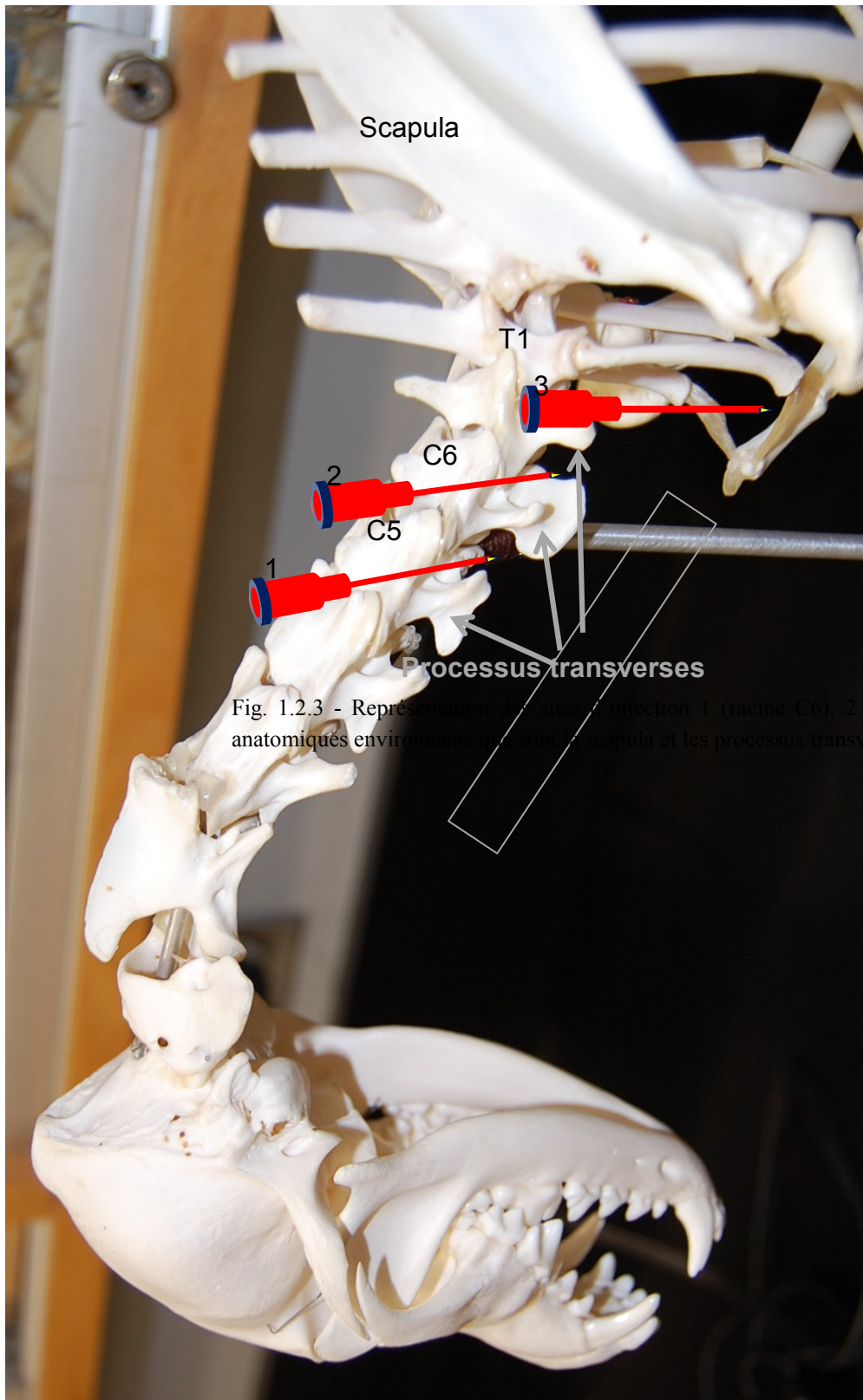


Fig. 1.2.3 - Représentation de trois injections 1 (racine C6), 2 (racine C7) et 3 (jonction C8-T1) anatomiques environnant la gaine scapula et les processus transverses des vertèbres cervicales

### **1.3 - Techniques de localisation nerveuse**

Depuis ses débuts, l'ALR se base d'abord sur des repères anatomiques externes (visibles ou palpables) afin de localiser les structures internes visées ou à éviter. La palpation de structures osseuses, musculaires ou vasculaires permet une identification grossière du site d'injection tel qu'on devrait le retrouver chez le plus grand nombre. Diverses techniques (trans-artérielle, péri-vasculaire, induction de paresthésie) ont été développées au fil des années pour préciser l'identification du site lorsque le bloc est réalisé à l'aveugle. Toutefois, c'est la neurostimulation (NS), apparue pendant les années 1960, qui a constitué la première percée majeure dans la localisation nerveuse (Greenblatt & Denson, 1962). Quelques 30 ans plus tard, l'échographie s'est également introduite dans la pratique de la neurolocalisation (Kapral *et al.*, 1994). Ces deux approches et la technologie associée à l'une et l'autre se sont raffinées au fil des décennies jusqu'à être de nos jours intégrées couramment dans la pratique de l'ALR.

#### **A. Neurostimulation : principes physiques, variables et technique**

Le neurostimulateur standard consiste en un générateur de courant constant, une cathode reliée à l'aiguille et une anode attachée à la peau. Quand l'aiguille pénètre la peau, le circuit est fermé et un courant est libéré selon une fréquence et une durée déterminées par l'opérateur. Le passage de ce courant crée une zone de dépolarisation autour de la pointe de l'aiguille causant une diminution de la différence de potentiel électrique au niveau de la membrane cellulaire. C'est ce qui déclenche le potentiel d'action, puis l'impulsion électrique produite par le neurostimulateur est transmise le long de l'axone. Si le nerf contient des fibres motrices, la dépolarisation membranaire induit les contractions musculaires secondaires (Campoy, 2008; Lemke & Creighton, 2008).

#### **Variables relatives au nerf: rhéobase et chronaxie**

Les facteurs déterminant le seuil de stimulation du nerf sont la rhéobase, intensité mesurée en milliampères (mA), et la chronaxie, durée mesurée en millisecondes (ms). La **rhéobase** est l'intensité minimale d'un courant électrique nécessaire pour atteindre le seuil de dépolarisation

d'une cellule quand la durée d'application de ce courant est très longue. La **chronaxie** est la durée minimale d'un *stimulus* requise pour activer une fibre nerveuse avec un courant de deux fois la rhéobase (Fig. 1.3.1). Elle mesure l'excitabilité des différents types de tissus nerveux, c'est-à-dire la durée de stimulation électrique nécessaire pour obtenir une réponse (Campoy, 2008).

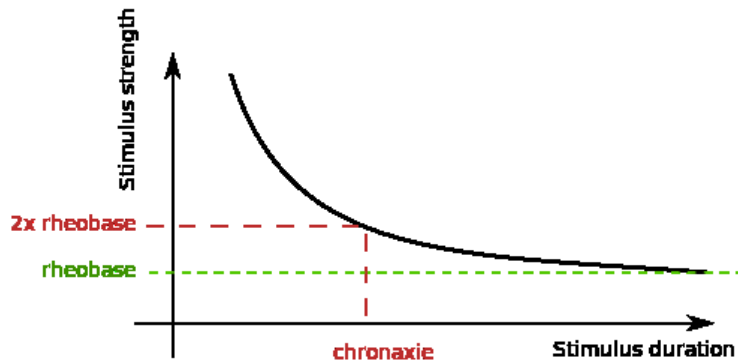


Fig. 1.3.1 - Représentations de la rhéobase et la chronaxie sur un graphe illustrant l'intensité du *stimulus* électrique en fonction de sa durée

Tiré de <http://en.wikipedia.org/wiki/Chronaxie>

L'équation suivante, où  $r$  = rhéobase (mA),  $c$  = chronaxie (ms) et  $t$  = temps (ms), calcule la quantité minimale de courant ( $q$ , en nanoCoulombs) permettant de provoquer un potentiel d'action :

$$q = r \left( 1 + \frac{c}{t} \right)$$

La chronaxie est en relation inverse par rapport à la vitesse de conduction de la fibre nerveuse. Le *stimulus* doit donc être prolongé au-delà du délai déterminé par la chronaxie pour causer une stimulation sélective des fibres motrices ou sensibles. Ainsi, les fibres  $A\alpha$  ont une chronaxie de 0,05-0,1 ms, les fibres  $A\delta$  une chronaxie de 0,15 ms et les fibres C une chronaxie de 0,4 ms. Avec une courte durée d'impulsion (entre 0,05 et 0,15 ms), une stimulation des fibres motrices d'un nerf mixte est donc possible sans sensation d'inconfort (paresthésie) liée à la stimulation des fibres sensibles (Delbos & Akinin, 2003).

### Autres variables

Deux facteurs vont influencer la densité du courant dans les tissus : la distance entre l'électrode et le nerf et la surface de l'électrode transmettant le courant. La **distance entre l'électrode et le nerf** agit en fonction de la loi de Coulomb :

$$E = Kq/d^2$$

où E = courant nécessaire pour stimuler le nerf à distance (en Coulombs ou C), K = constante de Coulomb ou  $8.988 \cdot 10^9 \text{ N} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{C}^{-2}$ , q = courant minimal nécessaire pour stimuler le nerf (C), d = distance entre le *stimulus* et le nerf. Ainsi, E est inversement proportionnel au carré de la distance entre l'électrode stimulatrice et le nerf à stimuler. En ce sens, un déplacement minime de l'aiguille lorsque proche du nerf peut être associé à une augmentation franche du courant nécessaire. De la même façon, une réponse motrice obtenue alors que l'intensité du courant est basse nous fournira des informations précises sur la position de l'aiguille par rapport au nerf (Delbos & Akinin, 2003).

La **surface de l'électrode transmettant le courant** est déterminée par le type d'aiguille utilisé. Une aiguille isolée permet d'obtenir une densité supérieure à l'extrémité et, secondairement, une précision accrue de la localisation nerveuse. Les aiguilles non isolées sont généralement plus fines et moins coûteuses mais nécessitent une intensité plus élevée pour obtenir la réponse motrice visée (Delbos & Akinin, 2003).

Avec les nouveaux modèles d'aiguilles isolées, l'extrémité est généralement à moins de 5 mm du nerf quand une réponse motrice est obtenue avec un courant moindre que 0,5 mA. Idéalement, la réponse ne devrait pas être observée avec un courant de moins de 0,2 mA lequel pourrait indiquer un placement intra-neural, surtout si la réponse est alors associée à une résistance à l'injection. La résistance à l'injection, bien qu'indicatrice, varie en fonction de l'aiguille et ne doit donc pas être utilisée comme seul critère de sécurité (Lemke & Creighton, 2008).

### Avantages et inconvénients

Il a été démontré maintes fois que la NS présente plusieurs avantages par rapport à l'approche dite « à l'aveugle » : placement de l'aiguille facilité, délai d'action réduit, volume d'injectat moindre, effet prolongé et risque de dommage nerveux diminué (Lemke & Creighton, 2008; Mahler & Adogwa, 2008; Ricco *et al.*, 2014). En termes de taux de succès, Futema *et al.* (2002) ont rapporté un bloc du plexus brachial complet chez 91.6% de leurs patients présentés pour une

chirurgie orthopédique. Toutefois, la NS ne peut être utilisée que lorsque le nerf visé a une composante motrice. Elle doit également être employée avec précaution chez un patient présenté, par exemple, pour une fracture distale du membre étant donnée la réponse motrice provoquée par la stimulation. Autre fait à considérer : quelques études décrivant des blocs où étaient combinées neurostimulation et écholocalisation (US) ont permis d'observer une certaine inconstance dans l'intensité ou même la présence d'une réponse motrice appropriée au contact direct de l'aiguille et du nerf (Perlas *et al.*, 2003; Bowens *et al.*, 2010). Ainsi, bien qu'elle ait longtemps été perçue comme une technique n'entraînant pas d'atteinte nerveuse lorsqu'utilisée de façon optimale, la NS n'offre aucune garantie et ne doit pas être considérée sans risques.

## **B. Échographie : principes physiques, équipement et outils**

Tiré de Barthez, 2002a & b; Boscan *et al.*, 2010

Le son est émis par une structure en vibration et se propage dans la matière sous forme d'onde mécanique. Dans un milieu donné, il est caractérisé par sa fréquence ( $f$ , en Hz) et sa longueur d'onde ( $\lambda$ , en m), lesquels vont déterminer sa vitesse de propagation ( $V$ ) en m/s :

$$V = f * \lambda$$

Les ondes ultrasonores sont des sons dont la fréquence est supérieure à 20 000 Hz, donc indétectables par l'oreille humaine. L'échographie est basée sur la détection des ultrasons tels qu'ils sont reflétés par les différentes interfaces tissulaires examinées. L'ultrason est créé par la déformation du cristal piézoélectrique à l'intérieur de la sonde échographique lorsque celui-ci est soumis à un courant électrique. La sonde, ou transducteur, produit les impulsions ultrasonores séquentielles qui diffusent dans les tissus et sont renvoyés sous forme d'échos lorsqu'ils atteignent une interface d'impédance acoustique. Le transducteur capte les échos réfléchis et c'est le délai entre l'envoi et le retour du signal qui détermine l'image. Ce délai est basé sur le temps de propagation moyen des échos dans les tissus mous, soit 1540 m/s. Il présume aussi que les ultrasons et leurs échos se déplacent en ligne droite.

L'**impédance acoustique** ( $Z$ , en  $\text{Pa}\cdot\text{s}\cdot\text{m}^{-1}$ ) est une propriété inhérente à chaque tissu causant une « résistance au passage des ultrasons ». Elle est associée à sa masse volumique ( $d$ , en  $\text{kg}/\text{m}^3$ ) ainsi qu'à la vitesse du son dans ce tissu donné ( $v$ , en  $\text{m}/\text{s}$ ) et est définie par la formule suivante :

$$Z = d * V$$

L'**échogénicité** de chaque tissu est déterminée par son impédance acoustique et représentée par la capacité d'absorption/réflexion du son sur une échelle allant du blanc (gaz, minéraux) au noir (liquide). Elle est définie par rapport au tissu environnant et est donc une mesure relative (iso-, hypo- ou hyperéchogénicité par rapport à l'environnement). Dans l'organisme, les interfaces d'impédance acoustique les plus significatives sont à la jonction tissu mou/air et tissu mou/minéraux.

Les signaux échographiques peuvent être présentés en différents formats. Le **mode B** est celui avec une représentation sous forme d'image anatomique et fournit l'information sur les différentes échogénités d'une « tranche » tissulaire en représentant l'intensité du signal par la brillance d'un point dans l'image. Le regroupement de l'information provenant de l'ensemble des cristaux piézoélectriques reconstruit une image tissulaire en 2D.

La progression des ultrasons dans les tissus cause leur **atténuation**, soit une diminution de leur amplitude pouvant faire « disparaître » des structures en profondeur. Cet effet peut être corrigé, du moins partiellement, par l'ajustement du gain afin d'amplifier le signal. L'usage de cet outil doit toutefois être mesuré car une correction trop importante de l'atténuation risque à l'opposé de causer une réflexion exagérée des ondes, alors que les tissus seront représentés comme étant faussement hyperéchogènes.

La **réfraction** représente une autre interaction tissulaire normale, soit le changement de direction d'une onde alors qu'elle voyage dans les tissus. Lorsque l'ultrason atteint une interface d'impédance avec un angle oblique, une portion est réfléchiée dans l'angle contraire à son arrivée. Cette portion du signal disparaît puisque le son ne revient alors plus directement à la sonde. L'autre portion du faisceau progresse plus en profondeur dans les tissus mais dans un angle légèrement dévié.

Finalement, l'**écho texture** (soit l'architecture des tissus, l'aspect du « grain » de l'image), présente une variabilité importante d'un tissu à l'autre en raison principalement des échos de dispersion, dont l'intensité dépend de l'homogénéité tissulaire.

### Particularités de la sonde – fréquence et résolution

La **fréquence** de la sonde est choisie selon le type d'examen à réaliser. En effet, plus la fréquence est élevée, plus la longueur d'onde des ultrasons est courte. Secondairement, la résolution de l'image sera supérieure mais la pénétration tissulaire des ultrasons moindre. La **résolution axiale** d'une image détermine la capacité à produire une distinction claire entre différentes structures. Une résolution élevée est donc essentielle à l'examen échographique nerveux étant donnée la petite taille des structures examinées. Ainsi, pour l'examen de structures nerveuses pour la plupart assez superficielles, une sonde à fréquence élevée (10-15 MHz) sera généralement sélectionnée. On vise simplement à obtenir la plus haute résolution possible tout en atteignant la profondeur nécessaire à l'examen.

La forme de la sonde est également à considérer. Les sondes **linéaires**, dont la fenêtre est plus étroite, sont utilisées dans les régions d'accès plus difficile où les structures nerveuses sont superficielles. Les sondes **convexes** fournissent un champ plus large, souvent moins précis. Elles facilitent le repérage des structures profondes, permettant entre autres de visualiser l'aiguille sur tout son trajet. L'image courbe peut toutefois être plus difficile à interpréter.

### Doppler

Le **Doppler** est un outil d'importance en ALR échoguidée puisqu'il permet de distinguer les structures nerveuses des structures vasculaires en imageant le débit sanguin à l'intérieur de celles-ci. Cet outil tire son appellation de l'effet Doppler, qui se définit comme étant le décalage d'une onde entre la mesure de l'émission et la mesure à la réception lorsque la distance entre l'émetteur et le récepteur varie dans le temps. Dans le cas d'une onde acoustique provenant du cristal piézoélectrique d'une sonde échographique, la distance parcourue par l'onde entre l'émission et la réception sera affectée par le mouvement du corps réfléchissant (p. ex. masse d'érythrocytes dans un vaisseau sanguin). Si le corps réfléchissant s'approche, la fréquence

perçue est augmentée (longueur d'onde diminuée – flot représenté en rouge) et si le corps réfléchissant s'éloigne, la fréquence perçue est diminuée (longueur d'onde augmentée – flot représenté en bleu). La variation est d'autant plus marquée que la vitesse d'éloignement ou de rapprochement est grande. Le Doppler est efficace lorsque le flux est parallèle aux échos. Lorsqu'un vaisseau est imagé perpendiculairement au trajet des échos, on peut ne pas voir le mouvement/ débit dans celui-ci et faussement conclure qu'il ne s'agit pas d'un vaisseau (Sites *et al.*, 2007).

### C. Spécificités de l'écholocalisation nerveuse (US)

Tiré de Barthez, 2002a & b; Boscan *et al.*, 2010; Sites *et al.*, 2007

Dans tout examen échographique, il est vital de savoir reconnaître et interpréter les artéfacts pouvant être observés. Sites *et al.* ont publié en 2007 une liste des différents artéfacts échographiques, en mettant l'accent sur les artéfacts d'importance en ALR. D'abord, l'**ombrage acoustique** est observé lorsque le faisceau ultrasonore rencontre une structure hyperatténuante (air, os). La quasi-totalité des ultrasons sont renvoyés à la sonde et les structures plus en profondeur ne peuvent être imagées. Ainsi, les cônes d'ombre observés aux interfaces de tissus mous et d'os permettent d'utiliser les structures osseuses comme repères anatomiques chez les patients obèses ou musclés. Par exemple, lors de l'exécution d'un PBPB sous échographie, la visualisation des processus transverses et de la première côte facilite la localisation des racines nerveuses à proximité. Au contraire, la présence d'air d'origine iatrogénique peut nuire à l'examen échographique. L'aiguille elle-même peut également être une source d'ombrage.

L'**anisotropie** consiste en une variation de l'échogénicité en fonction de l'angle d'approche des ultrasons. Lorsqu'ils sont perpendiculaires, l'échogénicité est à son maximum. Lorsque les ultrasons arrivent dans un angle oblique, la structure perd de son échogénicité jusqu'à parfois disparaître. Cet artéfact justifie l'usage d'une sonde linéaire pour l'examen en coupe longitudinale de structures tendineuses ou nerveuses, et c'est un artéfact communément observé en ALR car les structures impliquées (nerfs, tendons) y sont particulièrement sujettes.

La **réverbération** est présente lorsqu'une onde se retrouve « coincée » entre deux structures d'échogénicité élevée. Elle est reflétée à répétition mais une petite partie du faisceau est tout de



même retournée à la sonde à chaque aller-retour, créant des lignes parallèles et équidistantes. Dans un contexte d'écholocalisation nerveuse, la réverbération sera le plus souvent liée à l'aiguille. L'oscillation entre la sonde et l'aiguille sera particulièrement marquée quand celle-ci est perpendiculaire au faisceau. Une deuxième aiguille peut être vue à l'écran et l'extrémité peut être plus difficile à visualiser clairement. Également, l'effet « baïonnette » peut être observé alors que l'aiguille paraît pliée ou cassée en raison d'une vitesse variable des ultrasons selon les tissus. Finalement, au niveau tissulaire, la réverbération peut permettre de retrouver facilement une structure très réfléchissante (p. ex. la plèvre) pour éviter les dommages/ponctions involontaires. Une pression manuelle augmentée sur la sonde peut diminuer la distance et, secondairement, réduire l'artéfact de réverbération.

En plus des artéfacts particuliers, différentes structures anatomiques peuvent parfois présenter une apparence similaire aux nerfs visés. C'est par une évaluation complète dans les plans **longitudinal** et **transverse** qu'il sera possible de vérifier l'apparence échographique classique des **nerfs**, représentée sur la figure 1.3.2. En coupe transverse, on observe une apparence de « honeycomb » (rayon de miel). Les cercles hypoéchogènes constituent les fascicules et le

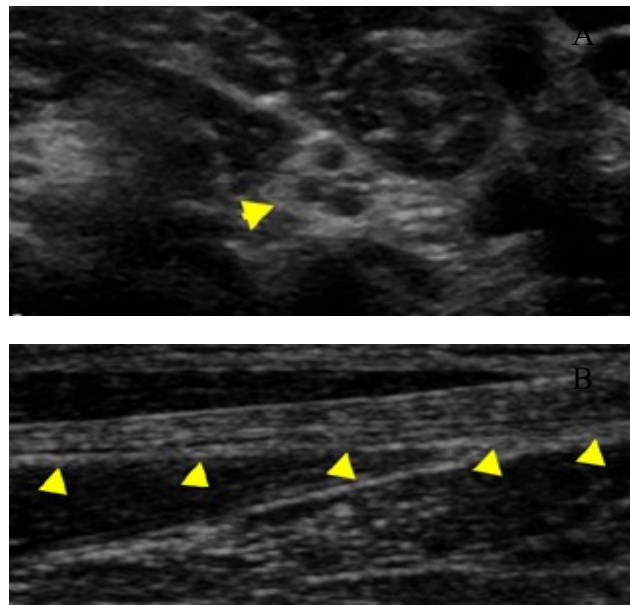


Fig. 1.3.2 - Nerve en vue transverse (A) et longitudinale (B)

Tiré de USRA (2008) [http://www.usra.ca/basic\\_p](http://www.usra.ca/basic_p)

pourtour hyperéchogène, le tissu conjonctif. Le ratio de l'un et l'autre varie selon le nerf examiné. En coupe longitudinale, le nerf se caractérise par des stries hypoéchogènes continues séparées par du tissu conjonctif hyperéchogène. À ce niveau, il se distingue des **tendons**, qui eux présentent une échostructure fibrillaire représentée par des stries hyperéchogènes discontinues (Alexander & Dobson, 2003; Boscan *et al.*, 2010). Également, la présence de deux

interfaces hyper-échogènes parallèles distinguera le nerf d'un **fascia**, où l'on n'en observe qu'une seule.

Les **vaisseaux sanguins** sont souvent moins échogènes, et peuvent présenter un pouls (artères) ou une compressibilité (veines). Le Doppler permet de faire la distinction franche. Toutefois, une veine thrombosée aura, en coupe transverse, une apparence très similaire à un nerf. Il faut donc parfois suivre la structure sur une certaine longueur pour la distinguer adéquatement.

Finalement, les **nœuds lymphatiques** enflammés sont généralement larges, non compressibles, ronds, anéchogènes et contiennent des zones focales hyperéchogènes représentant le tissu hilaire. Ils peuvent être similaires à un nerf en coupe transverse, surtout en zone axillaire, mais sont plus gros et ronds dans tous les axes.

### Écholocalisation nerveuse interventionnelle

Le balayage de l'image et l'identification des repères anatomiques sont les premières étapes essentielles à une procédure réussie. Selon Marhofer & Chan (2007), l'A.R.T. du balayage échographique implique A : alignement, pour glisser la sonde le long du trajet nerveux ; R : rotation, pour positionner la sonde en transverse ; T : « tilting » ou inclinaison, pour optimiser l'angle d'incidence. Les meilleures images sont obtenues lorsque les ondes sont perpendiculaires à l'axe de la structure visée (réfraction moindre, réflexion supérieure).

L'ALR échoguidée sécuritaire implique :

- visualisation et détection des structures nerveuses ciblées,
- capacité de suivre l'avancement de l'aiguille dans les tissus en temps réel et
- évaluation de la diffusion de l'AL autour du nerf.

Ainsi, la technique d'injection est l'élément clé du succès :

- L'alignement dans le plan : l'aiguille alignée sur l'axe long de la sonde afin de la visualiser sur toute sa longueur. On suit la progression de l'aiguille dans les tissus mais le moindre mouvement peut faire perdre l'image.

- L'alignement hors-plan : l'aiguille traverse le plan de la sonde (transverse). Comme il est difficile de suivre la progression dans les tissus, l'injection d'un petit volume ou le « pas-à-pas » peuvent servir à visualiser l'extrémité de l'aiguille.

#### **D. Anatomie échographique du plexus brachial**

Nombre d'études anatomiques ont été réalisées en médecine humaine afin de définir l'apparence échographique de diverses structures nerveuses puis évaluer la précision des injections échoguidées en comparant à des examens radiographiques, tomodensitométriques ou même histologiques (Yang *et al.*, 1998; Geffen *et al.*, 2009). En médecine vétérinaire, à ce jour, déjà quelques études pionnières se sont penchées sur la description de l'anatomie nerveuse échographique du cheval et du chien, entre autres espèces (Alexander & Dobson, 2003; Guilherme & Benigni, 2008). Deux études parues en 2009 ont investigué l'anatomie et l'approche échoguidée des structures nerveuses du membre pelvien chez le chien. L'une a investigué les nerfs sciatique et fémoral, d'abord sur cadavre. Une diffusion péri-neurale sciatique a été obtenue dans 100% des cas, mais à seulement 62% pour le nerf fémoral. Ensuite évaluée *in vivo*, le nerf fémoral a pu être identifié et désensibilisé dans 50% des cas seulement (Echeverry *et al.*, 2010). La seconde étude a plutôt investigué l'approche échoguidée des blocs sciatique et saphène. La localisation nerveuse, le bloc sensitif complet du nerf saphène et les blocs moteur et sensitif partiel à complet du nerf sciatique ont été obtenus chez les 5 sujets, validant ainsi ces techniques (Costa-Farré *et al.*, 2011).

Au niveau du membre thoracique, l'étude de Guilherme & Benigni (2008) a défini la technique d'examen échographique des structures nerveuses du membre thoracique canin. On y a démontré que les nerfs spinaux C6, C7 et C8 étaient facilement visualisables à la bordure ventrale des muscles épaxiaux, juste latéralement à leurs *foramina* respectifs, sur un patient en décubitus latéral. Les nerfs majeurs du plexus (nn. radial, ulnaire, médian et musculocutané) ont pu être suivis distalement jusqu'au coude.

C'est réellement l'étude de Bagshaw et *al.* (2009) qui a ouvert la voie à la réalisation du PBPB par US. On y a déterminé des repères anatomiques à partir de cadavres canins : le profil aplati et l'angulation crânioventrale du PT de C5, les portions crâniale et caudale du PT de C6 (l'une focale et la seconde large, orientée caudo-ventralement), la position des racines nerveuses C6 et C7 relativement au PT de C6 et le profil étroit du PT de C7, avec la racine nerveuse de C8 située juste caudalement

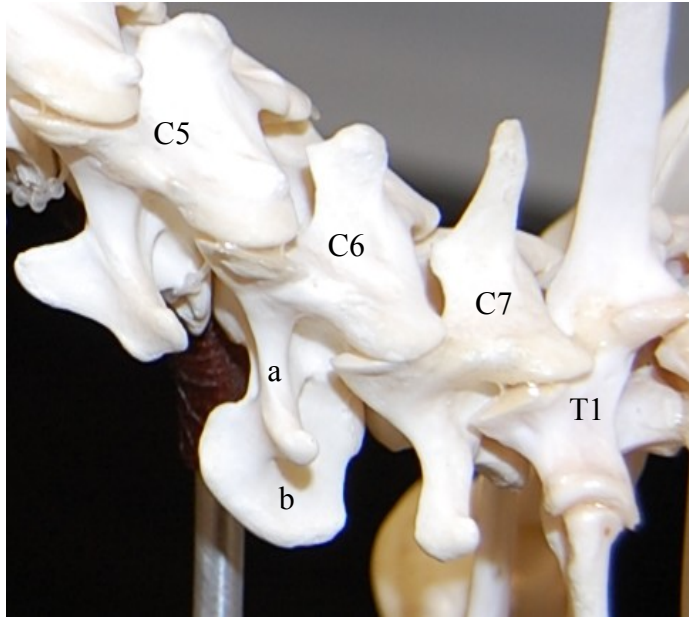


Fig. 1.3.3 - Vue rapprochée du processus transverse de la vertèbre C6 – portions focale (a) et large (b)

(Fig. 1.3.3). La technique a ensuite été démontrée efficace pour guider les injections péri-neurales au niveau des racines nerveuses. Alors qu'un taux de succès de 66% était rapporté lors d'un bloc dit « à l'aveugle » avec 3 à 5 mL d'anesthésique, (Hofmeister *et al.*, 2007) on a pu observer dans cette étude une diffusion périneurale satisfaisante dans 100% des cas avec l'US et ce, avec un volume nettement moindre, soit 0,3 mL par site. En termes de complications relatives au volume, la diffusion dans l'espace épidual a été notée dans 10% des injections avec un volume de 0,3 ml et 20% pour un volume de 3 ml, laissant croire qu'une réduction de la dose et l'usage de l'US permettraient de réduire la fréquence de ces complications (Bagshaw *et al.*, 2009).

En 2010, Campoy *et al.* ont réalisé une étude combinant US et NS sur des chiens vivants puis euthanasiés pour permettre la dissection, et a suggéré que la confirmation par stimulation électrique pourrait éventuellement devenir superflue (Campoy *et al.*, 2010).

### **E. Survol de la littérature comparant neurostimulation et écholocalisation nerveuse**

Depuis une quinzaine d'années, l'usage de l'US en ALR a augmenté à un rythme exponentiel. Pour un nombre toujours croissant d'anesthésistes, elle est rapidement devenue la technique de

référence déclassant la NS. Avec cette vague d'enthousiasme a également été soulevé un mouvement de scepticisme chez plusieurs praticiens souhaitant des preuves tangibles, une médecine factuelle justifiant un virage aussi majeur et la rétrogradation apparente d'une l'approche jusqu'alors perçue comme le « gold standard ».

La majeure partie de la recherche sur l'ALR échoguidée a été réalisée en médecine humaine, où cette technique est bien établie (Abrahams *et al.*, 2009; Chan *et al.*, 2007; Marhofer *et al.*, 2005). Une rétrospective sur les 15 ans de l'US a été publiée en 2010 : parmi les particularités de celle-ci, la visualisation directe des nerfs et structures anatomiques adjacentes de même que de la diffusion de l'AL ont été soulignées (Marhofer *et al.*, 2010). De ces caractéristiques inhérentes découlent plusieurs avantages concrets dans la réalisation du bloc sous cette approche plutôt que sous NS, tel que démontré dans diverses publications comparatives. D'abord, plusieurs références citent un bloc sensitif de qualité supérieure et un besoin moindre d'anesthésie/analgésie supplémentaire (Marhofer *et al.*, 1997; Marhofer *et al.*, 1998; Chan *et al.*, 2007; Abrahams *et al.*, 2009). Il semble que la détection des variations anatomiques facilite le positionnement de l'aiguille et secondairement, réduit le taux d'échec observé avec d'autres approches. En effet, bien qu'une anatomie « classique » du plexus brachial humain soit acceptée, 7 configurations principales ont été décrites dont la plus commune est observée dans 57% des cas. Soixante-et-un pourcent des individus présentent une asymétrie gauche/ droite (Neal *et al.*, 2009). La réduction de la dose d'AL nécessaire à l'obtention d'un bloc efficace a été rapportée (Marhofer *et al.*, 1998; Casati *et al.*, 2007a; McNaught *et al.*, 2011), de même que la réduction des complications/ effets secondaires (Chan *et al.*, 2007; daConceição *et al.*, 2009). La technique a été trouvée plus rapide à réaliser (Williams *et al.*, 2003), avec un délai d'action moindre (Marhofer *et al.*, 1997; Chan *et al.*, 2007) et un bloc d'une durée supérieure (Oberndorfer *et al.*, 2007).

Toutefois, toutes les études ne font pas l'unanimité. Bien qu'aucune ne semble démontrer une efficacité globale *inférieure* de l'US par rapport aux autres techniques, certaines ont rapporté une efficacité équivalente. Ainsi, l'étude de Casati *et al.*, en 2007, a testé sur 60 patients l'hypothèse selon laquelle l'US peut raccourcir le délai d'action du BPBa par rapport à la NS. Au final, aucune différence significative n'a été rapportée quant aux taux de succès, délai

d'action et incidence de complications pour cette technique (Casati *et al.*, 2007b). Également, en 2009, une étude sur 40 patients ayant reçu un BPBa du plexus brachial a mené à une conclusion similaire : aucune différence significative entre les deux approches, US ou NS, quant à leur taux de succès et le temps nécessaire à la réalisation du bloc (daConceicao *et al.*, 2009).

Finalement, et plus précisément pour le PBPB modifié chez le chien, une nouvelle étude colorimétrique publiée en 2012 a démontré un taux de succès pour le moins mitigé (en moyenne 1 à 2 racines colorées par membre, n=68) et une absence de distinction entre les approches à l'aveugle, NS et US (Rioja *et al.*, 2012). Toutefois, ces résultats se doivent d'être nuancés : d'abord, des volumes assez restreints (0,1 ml/kg par site) ont été employés. Également, le protocole d'administration sous NS n'impliquant pas de courant minimal cible, des injections ont été effectuées sur la base d'une réponse obtenue à  $\geq 0,6$  mA. Sous US, des injections ont été effectuées après visualisation de certains repères vasculaires ou osseux, sans identification directe de la racine nerveuse ciblée chez plusieurs sujets. Néanmoins, bien que le protocole de cette étude présente des lacunes, les résultats obtenus sont à considérer et mettent en évidence le manque de données disponibles sur l'approche PBPB.

## **1.4 - Anesthésiques locaux**

### **A. Pharmacologie**

Le mode d'action analgésique précis des ALx est à ce jour inconnu. Toutefois, il est démontré que leur action principale se situe le plus souvent au site même de leur injection, par l'inhibition réversible de la formation et la propagation de l'influx nerveux au niveau des fibres afférentes primaires. Par le blocage des canaux sodiques de la membrane axonale, ils inhibent la dépolarisation et, ainsi, la transmission du signal au SNC. Ce blocage est réversible et se résorbe lorsque la molécule d'AL se dissocie des canaux sodiques pour être métabolisée (Strichartz *et al.*, 2008).

La molécule d'AL traverse la membrane phospholipidique neuronale sous sa forme non-ionisée. Ensuite, elle s'ionise au niveau du cytoplasme plus acide, puis se fixe à la surface intracellulaire des canaux sodiques, la stabilisant ainsi en empêchant sa dépolarisation (Skarda & Tranquilli, 2007).

### Structure chimique

Les molécules d'AL d'intérêt clinique sont classifiées en 2 familles selon leur structure chimique (Fig. 1.4.1). Chaque molécule comprend 3 régions : un cycle aromatique relié à une amine secondaire ou tertiaire par une chaîne carbonée intermédiaire. C'est la nature de cette chaîne intermédiaire qui détermine la classification en amide ou ester. Le schéma ci-dessus illustre la

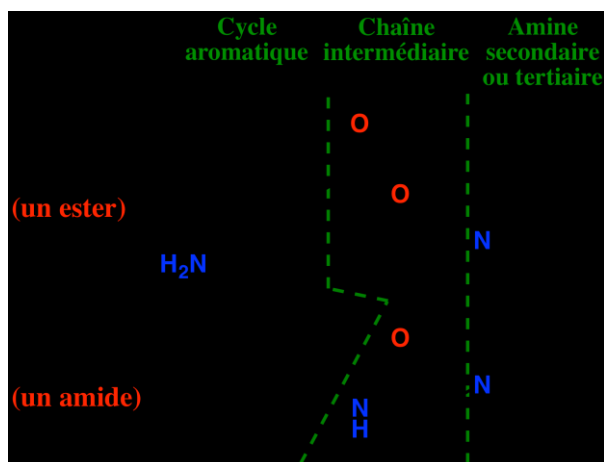


Fig. 1.4.1 - Structure chimique type des AL

structure chimique de deux molécules représentantes des familles d'ALx. Une chaîne de type ester est instable et possède une courte demi-vie car elle est hydrolysée par les pseudo-cholinestérases en solution dans le plasma sanguin. Une chaîne de type amide est plus stable et résistante à la stérilisation par la chaleur ou les variations du pH. Les amides sont difficilement métabolisés par les cholinestérases mais sont métabolisés par des enzymes hépatiques (Skarda & Tranquilli, 2007; Mama, 2009).

### Propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques

La **liposolubilité** des molécules d'ALx dépend de la composition de leur cycle aromatique, et est le principal facteur affectant la puissance *in vitro*. Ainsi, une liposolubilité élevée est associée à une meilleure pénétration de la membrane neuronale et, donc, une puissance anesthésique supérieure (Berde & Strichartz, 2010). La **liaison protéique** est un déterminant de la durée d'action, une persistance systémique supérieure permettant d'obtenir un bloc prolongé. Le **pK<sub>a</sub>** (constante de dissociation acide, qui détermine le taux d'ionisation de la molécule en fonction du pH) des ALx varie entre 7.7 et 9. Plus celui-ci est élevé, moins l'on retrouve de base non-

ionisée au pH physiologique (= 7.4). Toutefois, comme c'est la forme non-ionisée qui diffusera aisément à travers la bicouche phospholipidique de la membrane plasmique neuronale et sera ainsi biologiquement active, le pK<sub>a</sub> spécifique à chaque molécule affectera (à pH environnant donné) sa capacité et son rythme de diffusion vers le site d'action. Finalement, la **chiralité** joue également un rôle dans les propriétés d'un AL. Deux énantiomères auront un arrangement spatial différent en raison de la présence d'un (ou plusieurs) atome (s) de carbone asymétrique, c'est-à-dire lié à quatre atomes ou groupements d'atomes différents. Ceci affectera les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de chaque énantiomère (Skarda & Tranquilli, 2007; Mama, 2009). Le tableau présenté en annexe D détaille ces propriétés de même que certaines particularités cliniques pour chacun des principaux ALx.

Au-delà des caractéristiques moléculaires *in vitro*, différents paramètres extrinsèques affectent l'intensité des effets d'un AL dans un environnement donné : la concentration administrée, sa dilution par le fluide interstitiel, les diverses barrières de tissu fibreux rencontrées, la diffusion dans le tissu adipeux et les structures vasculaires environnantes, *etc.* (Strichartz *et al.*, 2008). Aussi, les délais d'action et de récupération observés cliniquement sont ultimement dépendants d'une diffusion relativement lente des molécules d'AL dans et hors du tissu nerveux. La vitesse de diffusion aura un effet nettement plus marqué que la rapidité de liaison ou dissociation des molécules d'AL aux canaux ioniques. Ainsi, l'effet clinique d'une molécule peut durer plusieurs heures alors même que la molécule se dissocie des canaux sodiques en quelques secondes (Berde & Strichartz, 2010). En outre, la persistance de l'agent anesthésique à son site d'action et ses effets dépendent de divers facteurs dont la dose administrée, le volume et/ou la concentration, le degré de vascularisation du site, *etc.* Ainsi, il a été démontré qu'à une dose donnée, l'injection péri-neurale d'une formulation à faible volume et forte concentration permet l'obtention d'un bloc de durée et de profondeur supérieure (Nakamura *et al.*, 2003). Mais surtout, à formulation et dose données, l'action d'un AL sera significativement influencée par l'effet vasomoteur spécifique à chaque agent.

L'**effet vasomoteur** spécifique de la lidocaïne a été largement documenté dans un contexte d'infiltration nerveuse. Ainsi, lors d'application topique, un effet divergeant est noté selon le site évalué : lors de mesure du flux sanguin nerveux à proprement parler, l'action vasomotrice



suit globalement une courbe concentration-dépendante. L'effet constricteur sera minime lors d'application topique à faible concentration (0,5%), mais deviendra évident à concentration de 1-2 % (Partridge, 1991). Au niveau de la vascularisation de la musculature lisse en périphérie, le phénomène devient plus complexe : une faible concentration telle que celle rencontrée lors d'une perfusion intraveineuse (0,1%) entraînera une vasoconstriction. À l'opposée, une vasodilatation est plutôt observée à concentration d'intérêt clinique pour l'ALR (lidocaïne 1%). De ce fait, l'effet observé dans les instants suivant l'injection pourrait même s'inverser progressivement en fonction de la redistribution locale de la solution dans les tissus environnants, laquelle aura pour effet de réduire la concentration au site d'action (Sinnott *et al.*, 2003).

### Métabolisme et élimination

Le mécanisme d'élimination des ALx dépend de leur structure chimique. À l'exception de la cocaïne, les amino-esters sont éliminés par hydrolyse enzymatique plasmatique. Celle-ci est réalisée par des pseudo-cholinestérases non spécifiques ; d'ailleurs, l'absence d'activité des pseudo-cholinestérases dans le liquide céphalorachidien résulte en un effet clinique local significativement prolongé après une injection subarachnoïdienne. Les produits de l'hydrolyse peuvent être excrétés directement par les reins mais vont généralement subir un métabolisme hépatique et pulmonaire. L'acide para-aminobenzoïque (PABA), un métabolite commun de l'hydrolyse, peut être associé à des réactions allergiques chez l'humain (Skarda & Tranquilli, 2007).

Les ALx de type amino-amides sont d'abord métabolisés dans les microsomes hépatiques par dé-alkylation du composé parent en un composé intermédiaire. Ce composé intermédiaire est généralement hydrolysé et excrété dans l'urine, mais une conjugaison supplémentaire est parfois requise. Une toxicité peut être observée chez certaines espèces chez qui la réalisation de cette étape est limitée (p. ex. chat). Le métabolisme de certains composés peut également résulter en une toxicité directe (p. ex. métabolisme de la prilocaïne en o-toluidine, laquelle peut oxyder l'hémoglobine). Une interaction médicamenteuse, une altération des fonctions hépatique et/ou rénale ou une variation du débit sanguin peuvent modifier le rythme d'élimination des anesthésiques locaux et en augmenter les effets secondaires (Skarda & Tranquilli, 2007).

## Toxicité

À un dosage clinique normal, la toxicité des anesthésiques locaux est faible. Toutefois, sachant les canaux sodiques affectés au contrôle des potentiels d'action à travers l'organisme, il n'est pas surprenant d'observer des effets toxiques systémiques secondaires à l'usage des ALx chez certains patients. L'injection intraveineuse accidentelle et la surdose sont les principales causes de toxicité (French & Sharp, 2012). La toxicité **neurologique** est généralement la première observée, sauf dans le cas de la bupivacaïne. Les signes de toxicité neurologique peuvent toutefois être difficiles à reconnaître sous anesthésie générale. Chez l'humain, de faibles doses d'AL administrées à un patient éveillé sont connues pour causer une perte de sensibilité de la langue et de la cavité buccale (Skarda & Tranquilli, 2007). Lorsque la concentration plasmatique augmente, on peut observer une excitation du SNC (spasmes musculaires, acouphènes) obtenue par le bloc des trajets inhibiteurs puis, en second lieu, une dépression des trajets excitateurs pouvant être associée à de l'apnée et un *collapsus* cardiovasculaire d'origine neurologique. Avant la dépression cardiovasculaire, des crises épileptiformes peuvent être observées. La concentration plasmatique associée aux différents degrés de surdose est reliée au médicament lui-même ainsi que, dans certains cas, à l'espèce concernée. La dose i.v. de lidocaïne provoquant des convulsions est de 22 mg/kg chez le chien et de 12 mg/kg pour le chat (Skarda & Tranquilli, 2007). Dans un contexte clinique, on considère généralement sûre une dose de 12 mg/kg chez le chien et 6 mg/kg chez le chat (Berde & Strichartz, 2010).

Au niveau **cardiovasculaire**, les effets toxiques résultent en un débit cardiaque diminué et sont causés par action directe sur le cœur et la vascularisation, ainsi que sur le système nerveux autonome. Les effets cardiaques toxiques apparaissent généralement à des doses nettement plus élevées que la dose convulsive, la dose i.v. létale de lidocaïne chez le chien étant de 140 mg/kg. Les ALx diminuent l'excitabilité électrique, la conduction et la contractilité cardiaque, menant à des brady-arythmies et un potentiel *collapsus* cardiovasculaire (Clarkson & Hondeghem, 1985; Duke 2000). La bupivacaïne et l'etidocaïne peuvent être associées de façon plus importante à des arythmies, ce qui rend leur injection intravasculaire des plus risquées. On peut noter une dépression cardiovasculaire chez le chat à seulement 1.2 mg/kg de bupivacaïne

lorsqu'injectée par voie i.v. (Duke, 2000). Chez le chien, la dose jugée sûre de bupivacaïne i.v. est fixée à 2 mg/kg (Berde & Strichartz, 2010).

À de faibles doses, une vasoconstriction périphérique est notée, tout particulièrement au niveau de la vascularisation pulmonaire. Avec l'augmentation de la concentration plasmatique, une relaxation et une vasodilatation secondaire sont notées. Cette vasodilatation de même que la diminution du débit cardiaque sont associées à une hypotension artérielle. Lors d'une injection subarachnoïdienne ou épidurale, la dépression cardiovasculaire peut également être aggravée par le bloc du système nerveux orthosympathique secondaire à la diffusion crâniale de l'anesthésique (Skarda & Tranquilli, 2007).

Bien que la toxicité neurale directe soit faible aux dosages communs, plusieurs études *in vitro* ont également signalé une **cytotoxicité** par apoptose ou nécrose cellulaire lors d'application d'AL d'usage courant sur des cultures cellulaires de neurones (Perez-Castro *et al.*, 2009; Werdehausen *et al.*, 2009) ou de chondrocytes (Jacobs *et al.*, 2011; Park *et al.*, 2011). Toutefois, outre un certain nombre de cas cliniques, peu d'études *in vivo* ont permis d'étudier de façon rigoureuse ce phénomène à dose et concentration d'intérêt clinique.

Des effets secondaires **musculosquelettiques** (irritation des tissus locaux) ont été rapportés à dosage clinique avec les agents à action prolongée, tout particulièrement les agents hautement liposolubles (Foster & Carlson, 1980; Zink *et al.*, 2003). La **méthémoglobinémie** est également observable avec certains agents (ex. prilocaïne chez le chat), et peut être associée à des signes de fatigue, faiblesse, dyspnée et tachycardie (Skarda & Tranquilli, 2007). Les **réactions de type anaphylactique** sont plus fréquentes avec les esters en raison du métabolite PABA et de certains agents de conservation comme le méthylparabène. Finalement, la **dépendance** est un autre effet toxique connu de la cocaïne, un ester atypique (Mama, 2009).

## **B. Bloc différentiel**

Dans le but d'optimiser les effets d'un bloc régional, la plupart des praticiens vont viser autant que possible un bloc « sélectif » (ou différentiel), soit un bloc permettant de contrôler la douleur

tout en préservant la fonction motrice. Ainsi, la récupération sera facilitée par la capacité du patient de se mobiliser, de contrôler ses voies urinaires, *etc.*

La sensibilité au bloc varie d'un type de fibre nerveuse à l'autre sur la base de deux critères, soit la taille et la myélinisation. Ainsi, les fibres atteintes en premier lieu sont les fibres myélinisées de petite taille ( $A\gamma$  et  $A\delta$ ), suivies des fibres myélinisées de plus grand diamètre ( $A\alpha$  and  $A\beta$ ). Finalement, les petites fibres C, non-myélinisées, sont les plus résistantes aux effets des anesthésiques (Gokin *et al.*, 2011).

### C. Combinaisons d'AL et additifs communs

La **combinaison** de différents agents anesthésiques locaux est couramment employée dans un contexte clinique afin, espère-t-on, d'allier les avantages et réduire les effets toxiques de chaque molécule. Cette pratique est toutefois controversée, et quelques études ont démontré un intérêt mitigé en termes de rapidité et/ou durée d'action lors de combinaison de divers agents par rapport à l'administration indépendante de chacun (Ribotsky *et al.*, 1996; Gadsen *et al.*, 2011; Lizarraga *et al.*, 2012). En effet, les avantages attendus pourraient être contrecarrés par les interactions chimiques modifiant les propriétés pharmacologiques des anesthésiques impliqués (Chen *et al.*, 2013). Surtout, en l'absence de données suffisantes et d'études d'envergure adéquate, les effets toxiques sont présumés additifs et les doses de chaque agent doivent être ajustées en conséquence (Cuvillon *et al.*, 2009; Chen *et al.*, 2013).

L'ajout d'additifs est une autre avenue couramment employée afin de modifier les propriétés cliniques d'un AL. Parmi ces additifs, les plus fréquemment utilisés sont certainement les **vasoconstricteurs**. L'effet premier visé par l'addition d'adrénaline, par exemple, est la réduction du débit d'absorption systémique (clairance) afin de prolonger la période de contact entre l'AL et la membrane nerveuse (Fink *et al.*, 1978; Bernards & Kopacz, 1999). De ce fait, son intérêt est multiple : d'abord, par la réduction du pic de concentration plasmatique ( $C_{\max}$ ) d'AL, elle en minimise théoriquement la toxicité systémique potentielle (Burm *et al.*, 1986; Barr *et al.*, 1995; Mazoit *et al.*, 1996). Ensuite, elle contribue à augmenter l'intensité du bloc (Sinnott *et al.*, 2003) et à en prolonger la durée (Bernards & Kopacz, 1999; Hansen *et al.*, 2001; Sinnott

*et al.*, 2003). Finalement, elle sert de marqueur d'injection intravasculaire accidentelle (Moore & Batra, 1981).

On suppose l'effet de l'adrénaline lié à son action vasomotrice, celle-ci causant une réduction mesurable de l'apport sanguin au site d'action (Partridge, 1991; O'Malley *et al.*, 1995). Au niveau pharmacocinétique, cette présomption est justifiée par une diminution marquée du pic de concentration plasmatique et de la clairance lors d'ajout d'adrénaline à un AL (Burm *et al.*, 1986, Bernards & Kopacz, 1999). Bien qu'il soit difficile d'exclure un effet pharmacodynamique de l'adrénaline par son action agoniste sur les récepteurs  $\alpha_2$ -adrénergiques, ce scénario paraît de peu d'importance (Bernards & Kopacz, 1999). Il est également impossible d'exclure que l'action systémique de l'adrénaline sur la fonction cardiaque cause une augmentation du volume de distribution ( $V_d$ ) expliquant la diminution du pic plasmatique (Sharrock *et al.*, 1991).

La concentration d'adrénaline la plus couramment utilisée est de 1 :200 000 ou 5  $\mu\text{g/ml}$ . La concentration maximale sûre est de 1 :50 000, et on considère généralement les concentrations plus faibles que 1 :200 000 comme étant de moindre efficacité (Skarda & Tranquilli, 2007). L'impact de l'adrénaline est plus marqué sur les molécules à courte action (lipophobes) que sur celles à longue action (lipophiles) (Barr *et al.*, 1995; Pither *et al.*, 2003).

Bien que l'ajout d'adrénaline soit d'intérêt pour divers blocs, ses effets systémiques (tout particulièrement au niveau hémodynamique) peuvent aussi être dommageables à certains patients. À concentration relativement élevée, on note une augmentation de la fréquence cardiaque, du débit cardiaque ainsi qu'une diminution de la résistance vasculaire périphérique. Certains praticiens vont donc choisir d'éviter l'ajout d'adrénaline ou réduire la concentration à 1 :400 000 chez des patients dont la condition circulatoire pourrait être compromise (diabète, cancer, cardiopathie, *etc.*) (Neal *et al.*, 2009). Également, bien que la littérature à ce sujet soit mitigée (Denkler, 2001), il est de commun usage d'éviter l'adrénaline au niveau des extrémités, afin de réduire le risque d'ischémie distale (Skarda & Tranquilli, 2007).

À l'opposé de l'adrénaline, la **hyaluronidase** (une enzyme métabolisant l'acide hyaluronique) pourra être combinée à un anesthésique local afin d'augmenter sa diffusion au site d'action. Elle

en augmenterait ainsi l'absorption systémique, et secondairement la toxicité. Par le fait même, la durée du bloc sera généralement réduite. Son intérêt clinique est mitigé (Prosser *et al.*, 1996) et son usage se limite à certains contextes précis, dont les blocs ophtalmiques (Skarda & Tranquilli, 2007).

Les  **$\alpha_2$ -adrénergiques** tels que la clonidine, la médétomidine et son stéréoisomère actif, la dexmédétomidine ont également été étudiés pour leur apparent effet agoniste lors de combinaison à divers AL courants (Eisenach *et al.*, 1996; Chaldiakis *et al.*, 2013; Lamont, 2008; Memis *et al.*, 2004). Communément utilisé lors de bloc neuraxial, on reconnaît à la clonidine une absorption importante par le liquide céphalorachidien (LCR) et une action nettement plus spinale que systémique (Eisenach *et al.*, 1996). Lors d'administration périphérique, on soupçonne différents sites d'action : systémiquement, la clonidine affecterait le métabolisme hépatique des ALx afin d'en ralentir l'élimination. L'action serait néanmoins majoritairement périphérique, accentuant par hyperpolarisation l'effet inhibiteur de l'AL sur le potentiel d'action des fibres C (Gaumann *et al.*, 1992a). À noter que, lorsque combinée à la bupivacaïne afin d'effectuer un BPB chez l'humain, il a été rapporté que la clonidine permettait d'obtenir un bloc d'une durée significativement prolongée par rapport à l'utilisation d'adrénaline comme adjuvant (Eledjam *et al.*, 1991). À l'opposée, sa combinaison à la lidocaïne présenterait moins d'intérêt, offrant un bloc de qualité et de durée équivalente (Gaumann *et al.*, 1992b).

Finalement, le **bicarbonate de sodium** est aussi communément employé pour son effet alcalinisant sur l'AL. Ainsi, son ajout permettrait d'obtenir des injections moins douloureuses et une rapidité d'action supérieure pour plusieurs ALx, l'augmentation de pH permettant d'atteindre des valeurs plus proches du pKa des ALx et de fait facilitant la forme non-ionisée. L'intérêt clinique reste toutefois controversé, et la stabilité réduite de la solution après sa préparation doit être prise en compte (Neal *et al.*, 2009; Skarda & Tranquilli, 2007).

## **1.5 - Notions d'analyse pharmacocinétique**

### **A. Définitions**

La **pharmacocinétique** (PK) est une branche de la pharmacologie étudiant la quantification d'une substance xénobiotique (appelée principe actif, ou P.A.) dans l'organisme *via* l'examen, à travers l'utilisation de modèles mathématiques, de son absorption, sa distribution, son métabolisme et son élimination (ADME) (Dhillon & Kostrzewski, 2006). Le flux du P.A. dans un système est mesuré par son transfert par unité de temps, soit  $\Delta X/\Delta t$ , où X représente la quantité du P.A. (Riviere, 2011b). La **pharmacodynamie** (PD) étudie plutôt l'intensité de l'effet du P.A. sur l'organisme et ce, en fonction de la quantité (volume, concentration) administrée (Riviere, 2011a). La détermination et l'analyse des paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques d'un P.A. permettent de déterminer et ajuster de la façon la plus précise possible, entre autres choses, les voies d'administration et posologies afin d'en optimiser l'efficacité et réduire la toxicité (Ruiz-Garcia *et al.*, 2008).

### **Absorption**

L'absorption est le mouvement du P.A. à travers les membranes biologiques (membrane cutanée, capillaire, cellulaire ou autre), à partir du site d'administration jusqu'à la circulation sanguine systémique (Le, 2014). Parmi les voies d'administration les plus communes on retrouve les voies parentérale, orale et topique (Riviere, 2011c). Physiologiquement, les membranes biologiques rencontrées par le P.A. sur son trajet définissent des espaces tissulaires homogènes. Le mécanisme de translocation d'une molécule à travers ces multiples membranes (diffusion passive ou facilitée, transport actif, pinocytose) est d'abord influencé par ses propriétés physicochimiques, la formulation et voie d'administration choisie mais également par la nature de la membrane et les conditions du milieu, dont le pH. Par exemple, la nature lipophile de certains médicaments affectera leur absorption parallèle dans la lymphe, affectant ainsi l'extrapolation réaliste des données plasmatiques (Riviere, 2011b). Ultiment, le mécanisme par lequel une molécule traversera les membranes biologiques dans l'organisme déterminera le plus souvent le modèle pharmacocinétique approprié pour en représenter la circulation pour une voie d'administration et une formulation donnée.

Le paramètre pharmacocinétique le plus représentatif du phénomène d'absorption d'une molécule est sa **biodisponibilité (F, en %)**, soit la fraction de la **dose (D)** de médicament administré qui parvient à la circulation sanguine générale (Le, 2014). Elle doit inévitablement être prise en considération dans la détermination d'une dose lors d'administration extravasculaire (e.v.).

La **constante d'absorption ( $k_a$ )** est également d'importance dans l'analyse de la phase d'absorption. Dans un contexte d'administration e.v., elle représente le rythme d'absorption du P.A. relativement à la quantité toujours à administrer (Le, 2014).

Lors d'une ALR, le site d'injection peut dans certains cas se comporter comme un site « dépôt », retenant puis larguant lentement les molécules. À cet égard, les tissus graisseux péri-duraux jouent le rôle de tampon puisque trois heures après une injection de bupivacaïne, la moitié de la dose injectée est encore retenue localement (Burm *et al.*, 1986).

### Distribution

Suite à son absorption, une substance xénobiotique doit se répartir dans l'organisme et rejoindre le site d'action et ce, à une concentration suffisante et pour une durée suffisante afin de mener à ses effets pharmacologiques et/ou toxicologiques. Les molécules de P.A. peuvent aussi se distribuer vers d'autres sites que la biophase. À partir de ces sites, le P.A. peut alors être soit éliminé, relâché graduellement dans la circulation ou alors accumulé jusqu'à causer une toxicité chronique (p. ex. plomb dans le tissu osseux) (Riviere & Buur, 2011).

La distribution d'un composé dans les tissus périphériques dépend de quatre principaux facteurs:

- ses propriétés physicochimiques ( $pK_a$ , liposolubilité, poids moléculaire)
- son affinité pour les composants tissulaires (protéines, acides nucléiques, récepteurs spécifiques)
- le gradient de concentration entre circulation sanguine et tissus
- l'irrigation des tissus (Riviere & Buur, 2011).



Le **volume de distribution** ( $V_d$ ) de la substance est le paramètre permettant de caractériser la distribution dans l'organisme. Il s'agit d'une constante de proportionnalité entre la quantité de P.A. présente dans l'organisme (réservoir) à un instant donné et la concentration plasmatique (qui elle est mesurable), définie par l'équation suivante:

$$V_d \text{ (L)} = \frac{\text{quantité totale du P. A. dans l'organisme (mg)}}{C_p \text{ du P. A. (mg/L)}}$$

C'est une donnée théorique et sans valeur physiologique propre (Riviere & Buur, 2011).

Le **temps de demi-vie** ( $t_{1/2}$ ) permet également de caractériser la distribution. Il correspond au temps nécessaire pour réduire de moitié les concentrations plasmatiques lorsque l'équilibre de distribution est atteint. Dans l'équation ci-dessous,  $k_{el}$  correspond à la constante d'élimination :

$$t_{1/2} \text{ (h)} = \frac{(\ln 2)}{k_{el} \text{ (h}^{-1}\text{)}} \approx \frac{0,693}{k_{el} \text{ (h}^{-1}\text{)}}$$

Son intérêt est de prédire le temps nécessaire pour atteindre l'élimination complète, ou alors estimer l'atteinte d'un état d'équilibre lors d'une perfusion ou d'administrations répétées. Dans ce dernier cas, il permet également d'anticiper l'accumulation (Dhillon & Kostrzewski, 2006).

### Métabolisme et élimination

Le métabolisme consiste en la transformation d'un composé xénobiotique par le système enzymatique de l'organisme afin d'en faciliter l'élimination. Ainsi, le P.A. sera évacué par l'organisme à partir de la circulation systémique, soit sous forme inchangée (c.à.d. par excrétion) et/ou sous la forme d'un ou plusieurs métabolites (Riviere & Baynes, 2011). Les métabolites produits peuvent avoir des effets biologiques variables, aussi bien du point de vue thérapeutique que toxique (Le, 2014). Pour certains traitements, la molécule administrée sera inactive et son (ses) métabolite (s) constitueront plutôt la forme active recherchée (Hu *et al.*, 2013).

Le foie est un organe d'importance majeure au métabolisme, puisqu'il est le site principal de la biotransformation des P.A.. Les caractéristiques de la molécule et du site métabolique (foie,

rein, poumon, *etc.*) ainsi que la nature des enzymes impliquées vont définir les paramètres d'une réaction de métabolisme (Riviere, 2011d). Ainsi, pour la majorité des P.A. à concentration thérapeutique, une fraction des sites enzymatiques est occupée et le rythme métabolique est proportionnel à la  $C_p$ . Il s'agit donc d'une cinétique de premier ordre. Toutefois, quand les sites enzymatiques sont surchargés (p. ex. lors d'une surdose), le métabolisme se déroule à son rythme maximal. Ce rythme constant n'est donc plus affecté par la  $C_p$  et respecte alors une cinétique d'ordre 0, Ainsi, pour un même P.A., le métabolisme peut passer d'une cinétique à l'autre en fonction, par exemple, de la dose administrée (Le, 2014).

Le rein est quant à lui le principal organe d'élimination des composés hydrosolubles, soit sous forme de substance active inchangée ou de métabolite (Riviere, 2011d). L'élimination rénale se fait par divers mécanismes, dont la filtration glomérulaire et la sécrétion tubulaire active. Les voies d'élimination biliaire, intestinale, pulmonaire et lactée doivent également être prises en compte de façon variable selon le P.A. impliqué (Le, 2014).

La **clairance totale (Cl<sub>T</sub>)** est un paramètre pharmacocinétique primaire, caractérisant l'efficacité d'élimination d'un P.A. par l'organisme. Elle englobe toutes les voies d'élimination et de biotransformation de l'organisme, un processus qui se réalise à partir des fluides biologiques systémiques (sang, lymphe, *etc.*). Elle est formalisée mathématiquement par l'équation ci-dessous, qui est le rapport (à un instant donné) entre la quantité de produit éliminé par unité de temps et la concentration de la substance dans le plasma à cet instant (Riviere, 2011d).

$$\frac{\Delta X}{\Delta t} = Cl(L \cdot h^{-1}) \cdot \frac{X^n}{V_d} (mg \cdot L^{-1}); \text{ donc } CL = \frac{\Delta X / \Delta t}{Cp^n}$$

où  $t$  est le temps,  $C_p$  est la concentration plasmatique,  $X$  est la masse du P.A.,  $V_d$  est le volume de distribution et  $n$  l'ordre du processus.

Le rythme d'élimination du P.A. hors de l'organisme, relativement à la quantité qui persiste dans l'organisme, est représenté par la constante d'élimination ( $k_{el}$ ), qui est le rapport entre la clairance et le volume de distribution (Riviere, 2011d), tel que spécifié à l'équation suivante :

$$k_{el} (h^{-1}) = \frac{Cl (L \cdot h^{-1})}{V_d (L)}$$

où Cl est la clairance et  $V_d$ , le volume de distribution. Graphiquement, on mesure la clairance d'une substance en divisant la dose absorbée (dose administrée  $\cdot$  F si administration e.v.) par la surface sous la courbe (AUC) du profil  $C_p(t)$  (Dhillon & Kostrzewski, 2006).

À noter que, pour un sujet donné,  $k_{el}$ ,  $t_{1/2}$ ,  $V_d$  et Cl sont des paramètres spécifiques à un P.A. particulier dont la pharmacocinétique est linéaire (c.à.d. invariable par rapport à la dose et le temps), sans égard à la voie d'administration. Ces données peuvent donc logiquement être extrapolées à partir d'une administration intravasculaire (Jambhekar & Breen, 2012).

Comme chez l'humain, le chien élimine la lidocaïne en majorité au niveau du foie (via le système d'enzymes CYP450, principalement CYP3A4) et son ratio d'extraction hépatique oscille entre 0,6-0,8 (Benowitz & Meister, 1978; Skarda & Tranquilli, 2007). Son métabolisme hépatique mène à la synthèse de deux métabolites actifs, la mono-éthyl glycine xylidide (MEGX) et la glycine xylidide (GX), dont les effets pharmacologiques et toxicologiques sont connus mais restent à mesurer chez le chien (Wilcke *et al.*, 1983; Ngo *et al.*, 1997).

### Effet flip-flop

Brièvement, le terme « flip-flop » réfère à une situation où, suite à l'administration extravasculaire d'un P.A., le processus d'absorption est plus lent que l'élimination (Fig. 1.5.1). Il devient alors l'étape limitante du profil PK et, lorsque celui-ci est représenté graphiquement, la **pente terminale** (à partir de laquelle est mesurée  $\lambda_z$ ) devient le reflet du temps requis pour l'absorption. Secondairement, le  $t_{1/2}$  sera prolongé (Yáñez *et al.*, 2011).

La présence d'une cinétique flip-flop peut être vérifiée en comparant l'absence de parallélisme de la pente terminale des profils  $C_p(t)$  lorsque le P.A. est administré par voie i.v. vs. e.v. (Jambhekar & Breen, 2012).

Un patron  $C_p(t)$  de type flip-flop a été rapporté suite à l'administration de lidocaïne par voie épidurale chez le chien (Doherty *et al.*, 1996).

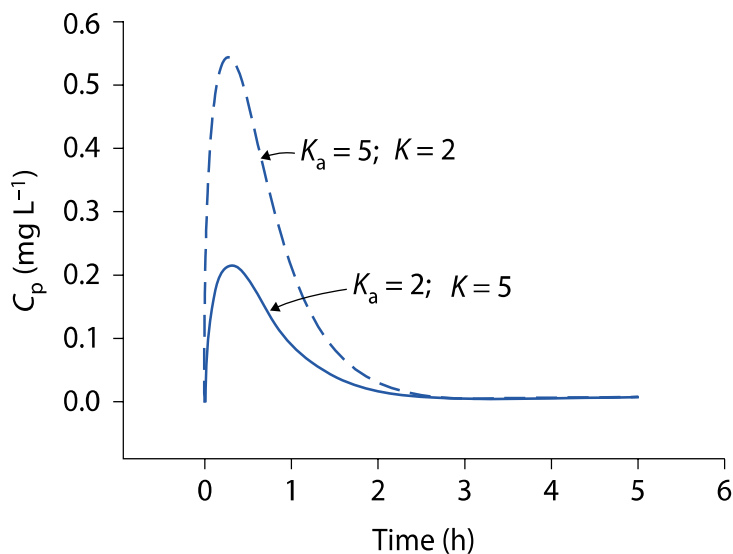


Fig. 1.5.1 - Comparaison entre une cinétique  $C_p(t)$  « classique » ( $k_a < k_{el}$ ) et flip-flop ( $k_a > k_{el}$ )

Le  $V_d$  des deux modèles est identique. Tiré de Jambhekar, 2012

## B. Étude pharmacocinétique

Concrètement, l'étude pharmacocinétique est une expérimentation selon laquelle un modèle mathématique est choisi (analyse PK) ou développé (modélisation PK) en fonction des profils temps-concentration (plasmatique, tissulaire ou autre) du P.A. étudié. Le modèle PK devient un outil permettant d'estimer/extrapoler la concentration du P.A. dans son environnement et générer des paramètres ( $Cl$ ,  $t_{1/2}$ ,  $V_d$ ) qui seront utiles pour décrire ensuite les processus biologiques sous étude (Riviere, 2011a). En général, le choix de l'approche analytique PK dépendra des objectifs visés (décrire, prédire ou même expliquer les variables et les mécanismes d'un système PK donné) ainsi que des limites (accessibilité, robustesse, covariables, *etc.*) de chacune.

Le point de référence d'une analyse PK consiste le plus souvent en l'évolution du processus actif sous forme libre, sans liaison protéique, dans le plasma. En plus de faire circuler le P.A. dans l'organisme et d'être relativement simple à collecter pour analyse, le plasma est, pour la majorité des médicaments, en équilibre avec le liquide extracellulaire des tissus normalement perfusés. Ce dernier reflète généralement la concentration intra-tissulaire du médicament, incluant le site d'action (Riviere, 2011b).

L'étude pharmacocinétique passe par plusieurs étapes préalables, soit :

- 1) La recension bibliographique relative au P.A. d'intérêt, permettant l'élaboration d'une ou plusieurs hypothèses PK ainsi que d'un protocole expérimental.
- 2) La **collecte de données** PK, effectuée de façon aussi rigoureuse et standardisée que possible. Cette étape implique la récolte d'échantillons (p. ex. plasmatiques) multiples, puis l'extraction du/des P.A. d'intérêt à partir de ces échantillons.
- 3) La représentation graphique des données obtenues par extraction du P.A. sous la forme d'un profil individuel de la **concentration plasmatique en fonction du temps**, ou  $C_p(t)$ . Les valeurs individuelles de  $C_{max}$  (concentration plasmatique maximale) et  $T_{max}$  (temps d'occurrence de la  $C_{max}$ ) peuvent déjà être déterminées, puis des **analyses exploratoires** permettront l'évaluation de la qualité des données obtenues et la présence de covariables.
- 4) L'identification, l'application et la validation d'une méthode d'analyse PK. Ainsi, la prédiction de paramètres pharmacocinétiques peut se faire à l'aide de méthodes **compartimentales** (qui divisent conceptuellement le corps en une série de boîtes homogènes), **non-compartimentales**, **populationnelles**, etc. (Riviere, 2011a).

### Méthodes non-compartimentales

Les méthodes non-compartimentales permettent de décrire et parfois même prédire certaines données mais n'expliquent pas l'évolution temporelle du système pharmacocinétique et sont donc généralement moins prédictives que les modèles compartimentaux (Riviere, 2011f).

La **régression** (linéaire ou non-linéaire) a longtemps été l'approche de choix en pharmacocinétique. Elle consiste en une méthode d'analyse statistique où l'on cherche à prédire la valeur d'une variable continue dépendante  $y$  (ici la  $C_p$ ) en fonction d'une ou plusieurs variables indépendantes  $x$ , dont au moins une (ici le temps  $t$ ) doit être de type continu. Les autres variables indépendantes peuvent être continues ou discrètes. La  $C_p(t)$  est prédite par une équation le plus souvent exponentielle (Fig. 1.5.2). Bien qu'elle soit accessible et d'un grand intérêt descriptif, la capacité d'inférence à la population de cette approche est limitée et les coefficients obtenus n'ont pas de signification biologique (Riviere & Chittendem, 2011a).

Dans un contexte d'analyse pharmacocinétique, l'**examen des résidus** est l'un des usages courants de la régression linéaire. Une fois les données  $C_p$  linéarisées par transformation semi-logarithmique (*log*), les profils sont soumis à une série de régressions permettant, ultimement, de visualiser graphiquement les écarts entre les concentrations observées et celles prédites par le modèle choisi (Riviere & Chittendem, 2011a).

La **théorie des moments statistiques**, développée en réponse à cette limite d'inférence, consiste en la schématisation de la concentration plasmatique en fonction du temps. Le moment statistique est une mesure de la dispersion décrivant le comportement des molécules dans le système. Cette méthode se base donc sur un paramètre appelé **temps de résidence moyen** (« mean residence time » ou **MRT**) du P.A. dans l'organisme, lequel est corrélé à l'AUC selon l'équation suivante :

$$MRT = \frac{\int t * C(t) dt}{\int C(t) dt} = \frac{AUMC}{AUC}$$

où AUC est en (mg·h)/L et AUMC, correspondant à l'aire sous la courbe du premier moment statistique, est en (mg·h<sup>2</sup>)/L (AGAH, 2004). Par la méthode trapézoïdale plus couramment employée, l'AUC sera estimée pour chaque « moment » ou section du profil  $C_p(t)$  à partir de la mesure du trapèze obtenu (Fig. 1.5.2). Le segment final, à partir du temps de la dernière mesure, sera extrapolé à l'infini par une régression de la pente terminale ( $\lambda_z$ ) mesurable. Cette régression se base sur un minimum de trois concentrations plasmatiques mesurables (Riviere, 2011f).

Les données PK du P.A. étudié doivent répondre à quatre postulats pour permettre la caractérisation de la courbe d'évolution des  $C_p$  par le calcul des moments statistiques (Riviere, 2011f) :

1. Élimination à partir du site échantillonné afin de mesurer l'exposition systémique
2. Cl et  $V_d$  du P.A. indépendants de la dose, de la fréquence d'administration et du délai depuis l'administration
3. Transferts de P.A. qui se réalisent exclusivement par des processus d'ordre 1 (cinétique linéaire)

#### 4. Élimination de toutes les molécules de P.A. administrées

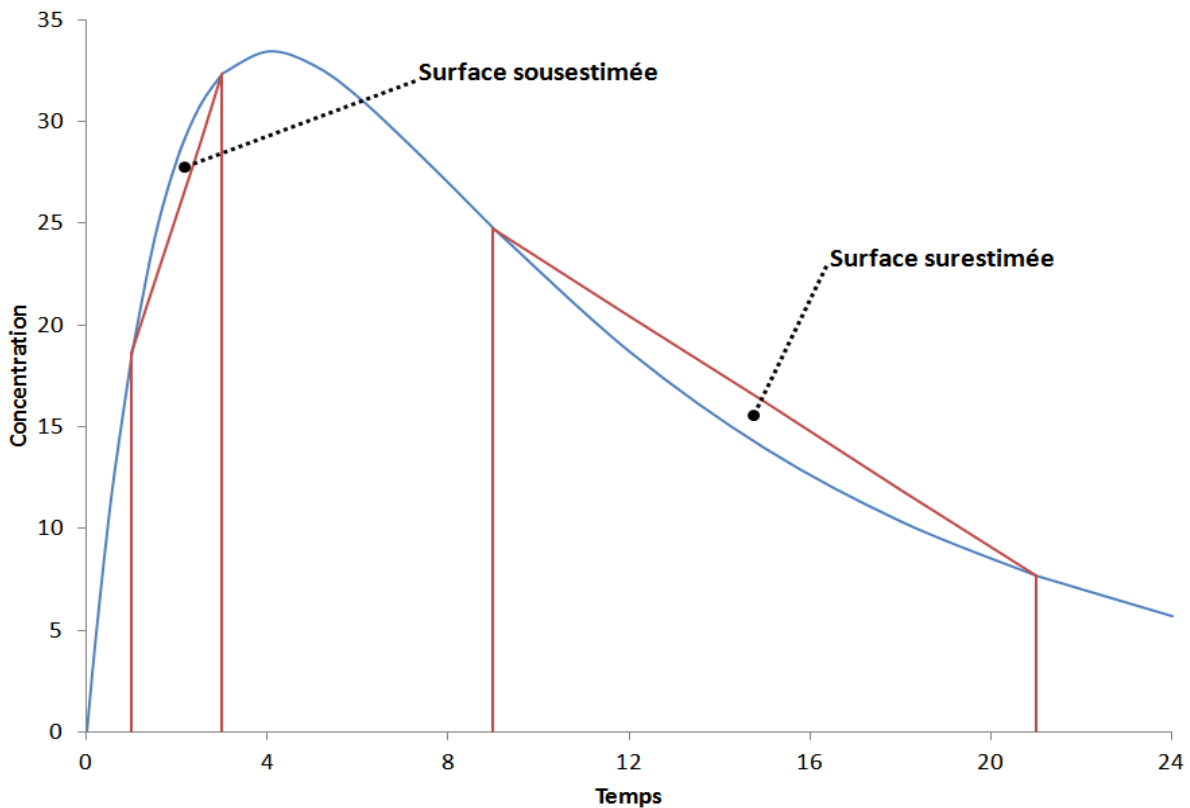


Fig. 1.5.2 - Profil  $C_p(t)$  d'un P.A. à partir duquel l'AUC est estimée par la méthode des moments statistiques

Tiré de del Castillo, 2012.

Cette approche met l'emphase sur la description des propriétés générales du système PK étudié et non sur sa structure. À partir des données obtenues par la méthode des moments statistiques, il est possible d'estimer la valeur de différents paramètres pharmacocinétiques ( $Cl$ ,  $V_d$ , *etc.*). Ceux-ci pourront ensuite servir, par exemple, à développer un modèle compartimental approprié pour les données et permettre une meilleure inférence de données individuelles vers la population cible. Elle fournit ainsi des résultats répétables et reproductibles, limite les erreurs de mesure et, surtout, permet une interprétation physiologique simple (Riviere, 2011f).

#### Méthodes compartimentales

Les modèles compartimentaux cherchent, par de multiples hypothèses, à décrire directement l'évolution temporelle simultanée des concentrations du P.A. dans différentes parties (ou

compartiments) interconnectées du corps. Ces méthodes sont complémentaires aux modèles non-compartimentaux décrits précédemment en ce sens qu'elles permettent, entre autres, de considérer la variété de mécanismes métaboliques affectant le devenir et les effets du P.A. dans l'organisme. Aussi, elles facilitent l'interprétation et surtout l'extrapolation des résultats, en plus de permettre l'introduction de covariables dans l'analyse (Foster & Vicini, 2012).

Un **compartiment** désigne un sous-ensemble de matière cinétiquement homogène et distinct des autres compartiments. Il s'agit d'une représentation schématique d'une structure organique (fluide, organe, *etc.*). La matière qui arrive dans un compartiment se distribue uniformément et instantanément à l'intérieur de celui-ci. Puisque les compartiments sont interconnectés, ils peuvent échanger des particules entre eux ou à l'extérieur de l'organisme, dans le cas d'un système ouvert. Le pendant pharmacodynamique est également possible, et chaque compartiment y représente l'intensité de l'effet biologique causé par le P.A. (Riviere, 2011e).

Bien que le nombre de compartiments d'un système ne soit pas limité, le modèle **mono-compartimental** est un exemple simple de cette méthode d'analyse (Fig. 1.5.3). Il présuppose que les concentrations plasmatiques du P.A. sont une juste représentation des concentrations dans d'autres fluides ou organes, et que l'élimination du P.A. est directement proportionnelle à sa concentration dans l'organisme (Dhillon & Kostrzewski, 2006).

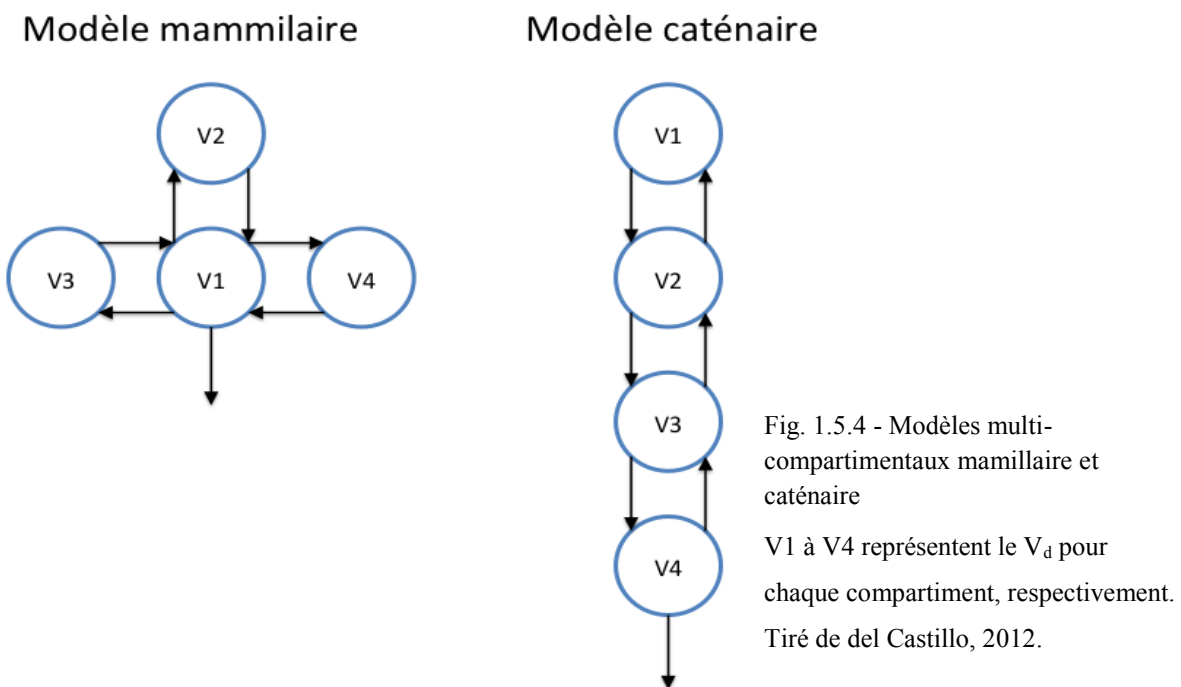


Fig. 1.5.3 - Modèle ouvert à un compartiment

Tiré de Riviere, 2011e.



Les modèles **multi-compartimentaux** impliquent que, une fois le P.A. absorbé dans le compartiment central (généralement associé au système vasculaire et aux tissus hautement perfusés), celui-ci se distribue de façon variable dans le (les) compartiment (s) périphérique (s) (Dhillon & Kostrzewski, 2006). Selon la forme de cette distribution, les modèles multi-compartimentaux se divisent en types mamillaires ou caténaires (Fig. 1.5.4). Le modèle **mamillaire** est constitué d'un compartiment central qui communique avec divers compartiments périphériques ainsi que l'environnement extérieur à l'organisme. Les compartiments périphériques y échangent exclusivement avec le compartiment central. Le modèle **caténaire** est disposé en série et chaque compartiment n'échange des particules qu'avec les compartiments adjacents (Gillette, 1975).



L'**ordre d'un processus de transfert (n)** est l'indicateur de la corrélation entre la vitesse de transfert du P.A. dans un compartiment à sa quantité (ou concentration) dans le même compartiment. Ainsi, un **système compartimental linéaire** est un système où tous les processus de transfert du P.A. sont d'un ordre moindre ou égal à 1. Le corollaire implique donc que tout modèle compartimental suivant une cinétique d'ordre supérieure à 1 est dit **non-linéaire** (Riviere, 2011e). Souvent, les fonctions d'influx et d'efflux en pharmacocinétique sont des

valeurs constantes ( $n = 0$ ) ou des proportions fixes de la quantité de molécules présentes dans le compartiment ( $n = 1$ ). Dans le cas d'un transfert d'ordre 0, le processus n'est identifiable qu'une fois la saturation du système obtenue (Riviere, 2011e).

L'**état stationnaire** d'un système compartimental est la situation où la quantité de P.A. dans chaque compartiment et les vitesses de transfert sont constantes. Un **volume de distribution à l'état stationnaire** ( $V_{dss}$ ) y est associé et peut être calculé (Dhillon & Kostrzewski, 2006).

### C. Notions d'allométrie

En médecine vétérinaire, étant donné la variété d'espèces sujettes à des études de pharmacocinétique, la transposition inter-espèces des résultats est d'une importance cruciale. En ce sens, l'extrapolation de données pharmacocinétiques d'une espèce à l'autre, ou allométrie, constitue un aspect majeur de la recherche dans le domaine. Cette méthode permet, entre autres, la prédiction des effets pharmacologiques ou toxicologiques du P.A. sur des espèces autres que celle étudiée, par exemple dans le cas d'études sur des animaux de laboratoire. À cette fin, elle se base sur des comparaisons mathématiques de paramètres facilement mesurables (p. ex. masse corporelle) (Riviere, 2011g).

Une équation dans laquelle un paramètre PK est associé, *via* une fonction mathématique, à une donnée facilement mesurable (p. ex. la masse corporelle) est appelée relation allométrique. Comme la plupart des paramètres PK sont dépendants, à divers degrés, d'une fonction physiologique (p. ex. le taux de filtration glomérulaire), celle-ci peut permettre l'extrapolation inter-espèces à partir de l'équation allométrique suivante :

$$Y = a * (BW)^b$$

où Y est le paramètre d'intérêt,  $a$  le coefficient allométrique, BW la masse corporelle (en kg) et  $b$  l'exposant allométrique. Lorsque représenté graphiquement (Fig. 1.5.5),  $b$  devient la pente et  $a$  l'intercept. En général, l'exposant allométrique oscillera entre 0,67 et 1 ( $1-b$  dans le cas d'un processus physiologique inversé tel que le  $T_{1/2}$ ). Le coefficient  $a$  est la valeur de Y pour un animal 1 kg ( $b = 0$ ). Celui-ci est déterminé sur la base des données disponibles dans la littérature.

Dans le cas d'une situation isométrique,  $b = 1$ . Dans cette perspective, la corrélation serait directe entre la masse corporelle et le paramètre et ce, peu importe l'espèce. Une telle situation est peu probable, sinon impossible.

Ce type d'extrapolation peut toutefois être associé à deux types d'erreur : d'abord, le profil pharmacocinétique ne peut être transposé directement entre les espèces sans un minimum

d'ajustement à certaines caractéristiques d'espèce. Également, il faut considérer la réponse pharmacodynamique évaluée, qui peut s'avérer drastiquement différente entre deux espèces sans que cette distinction ne soit imputable à des particularités pharmacocinétiques. Plus précisément, parmi les facteurs d'erreur de ce type d'analyse, il faut considérer (Riviere, 2011g):

- 1) La biotransformation du P.A., variable d'une espèce à l'autre. Par exemple, les processus d'acétylation chez le chien ou de glucuronidation chez le chat pourraient, pour les molécules nécessitant l'une ou l'autre de ces réactions de métabolisme, nuire à l'extrapolation.
- 2) Le polymorphisme génétique intra-espèce, par exemple le CYP450 chez certaines races de chiens
- 3) La liaison protéique
- 4) La saturation des transporteurs
- 5) Les altérations physiologiques causées par la molécule elle-même
- 6) Les différences inter-espèces au niveau de la recirculation entéro-hépatique
- 7) La réabsorption tubulaire rénale et sa sensibilité au pH urinaire (carnivores vs. herbivores)

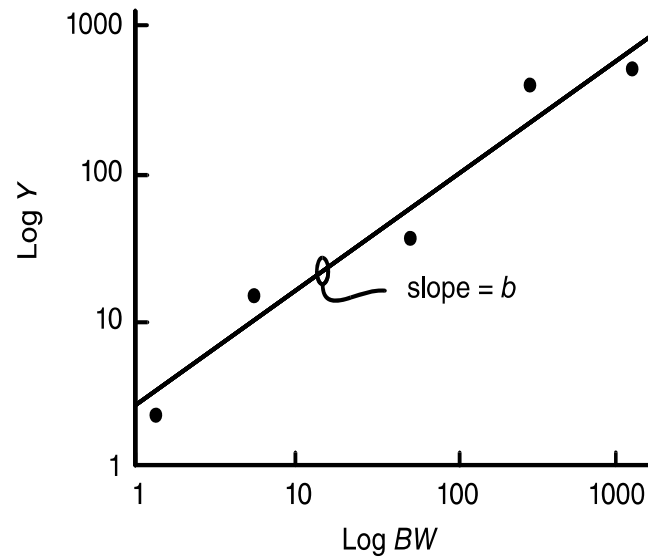


Fig. 1.5.5 - Graphe allométrique log-log de base

Tiré de Riviere, 2011g.

## D. Pharmacocinétique de population

Tout comme la pharmacocinétique standard et l'allométrie, la pharmacocinétique de population vise à optimiser l'extrapolation des données à partir d'un échantillon (p. ex. groupe homogène de sujets en santé impliqués dans une étude pharmacologique extensive), vers le (les) sous-groupe (s) cible (s) de la population. Surtout, elle vise à décrire, expliquer et quantifier le polymorphisme à l'intérieur de cette population. En effet, les sujets d'une même population peuvent se distinguer par une variabilité **inter-individuelle** physiologique (p. ex. âge, masse corporelle), pathologique (p. ex. atteinte rénale ou hépatique) ou statistique. Cette dernière reflète l'étendue d'une distribution même après l'ajustement relatif aux covariables connues. Aussi, la variabilité **intra-individuelle** (p. ex. cycle circadien) doit être considérée (Riviere & Chittendem, 2011b).

Dans une approche pharmacocinétique individuelle, chaque sujet est modélisé afin d'estimer, pour chacun, les paramètres PK. Les paramètres individuels sont ensuite regroupés, puis analysés par, entre autres, des mesures de tendance centrale et de dispersion. Finalement, des corrélations sont établies entre les paramètres PK et les caractéristiques démographiques par, entre autres, des techniques de régression. Cette approche nécessite des sous-groupes bien définis et un protocole extensif, et sa capacité d'inférence est limitée par la nature généralement homogène de l'échantillon étudié (Riviere & Chittendem, 2011b).

L'approche de population, à l'opposé, combine les données individuelles en un seul modèle. Elles y sont modélisées par la combinaison d'effets fixes (standardisés dans la population) et d'effets aléatoires (variables d'un individu à l'autre). La prochaine équation illustre de façon simplifiée ce type de modèle :

$$C_p(t) = f(\theta, t, \eta) + \varepsilon$$

où  $C_p(t)$  est la concentration plasmatique en fonction du temps  $t$ ,  $\theta$  représente les paramètres PK,  $\varepsilon$  l'erreur et  $\eta$  la variabilité inter/intra-individuelle (Teuscher, 2011).

La pharmacocinétique de population se divise en deux méthodes, soit paramétrique *vs.* non-paramétrique. Comme pour leur usage en statistiques, les méthodes paramétriques, jugées plus robustes, impliquent une distribution normale (ou log-normale) des données à partir desquelles sont tirés les paramètres pharmacocinétiques et l'erreur inter/intra-individuelle  $\varepsilon$ . Au contraire, les méthodes non-paramétriques n'impliquent aucune restriction de ce type, et l'incertitude est reflétée par, entre autres, des intervalles de confiance (Riviere & Chittendem, 2011b).

L'approche de population offre divers avantages : la taille de l'échantillon est augmentée et les données non-balancées (p. ex. variation du nombre de prélèvements / sujet) peuvent être incluses. La corrélation entre les paramètres est directement prise en compte, et les covariables sont modélisées d'emblée. Finalement, un modèle raffiné peut être développé afin de permettre une large inférence à la population cible et ce, même si une variation inter-individuelle importante est présente (Riviere & Chittendem, 2011b; del Castillo *et al.*, 2006). Par contre, il s'agit d'une méthode de calcul nettement plus lourde et, secondairement, moins accessible.

### **E. Modélisation PK/PD**

La modélisation PK/PD consiste en la description et l'explication de l'évolution de l'effet pharmacologique (E, ou la quantification PD de l'intensité/la fréquence) d'un P.A. en fonction de l'évolution de sa concentration plasmatique (PK). Elle permet de décrire et comprendre les mécanismes sous-jacents à l'effet observé du P.A. Concrètement, la modélisation PK/PD est un outil permettant, entre autres, d'établir des dosages, fréquences et modes d'administrations. Elle fournit un cadre d'extrapolation inter-espèces et permet un certain degré de prédiction des effets du P.A. dans un contexte physiologique *vs.* physiopathologique (Riviere & Toutain, 2011).

La construction d'un modèle PK/PD implique généralement 4 composantes, appelées sous-modèles :

- 1) Un modèle PK convertissant la dose administrée en un profil  $C_p(t)$
- 2) Un modèle décrivant le transfert du P.A. du plasma vers la biophase (ou site d'action)
- 3) Un modèle décrivant le processus physiologique ou pathologique sur lequel le P.A. agit

- 4) Un modèle PD reliant la concentration dans la biophase à un effet mesurable sur l'organisme

On retrouve deux types de modèles PD : l'un, dit modèle gradé, s'applique aux variables E suivant une échelle continue (souvent appelées biomarqueurs) et décrit la progression de cet effet en fonction de la concentration. Une relation D-E gradée peut être mesurée sur un sujet donné à qui l'on administre un éventail de doses afin d'évaluer l'intensité de sa réponse sur un continuum. Le second, dit modèle quantal, s'applique plutôt à une variable E nominale et comptabilise la fréquence (présence/absence) d'une réponse pour ce même éventail de doses, cette fois administré à une population (Riviere & Toutain, 2011).

Le modèle sigmoïdal est basé sur l'équation de Hill, la plus généralement employée pour illustrer une relation gradée entre l'effet (le biomarqueur mesuré) et la  $C_p(t)$  :

$$E(t) = E_0 + \frac{E_{max} + C_n(t)}{EC_{50}^n + C_n(t)}$$

où E(t) est l'effet pharmacologique observé pour une concentration plasmatique au temps t ( $C(t)$ ),  $E_0$  l'effet pharmacologique mesuré en l'absence de P.A. ou *baseline*,  $E_{max}$  est l'effet maximal,  $EC_{50}$  est la valeur de  $C_p$  produisant 50% de l' $E_{max}$  et  $n$  est le coefficient de Hill. Ce dernier représente la pente de la  $C_p$ -E. Plus la valeur de ce paramètre est élevée ( $n > 1$ , pente marquée), plus des changements de la  $C_p$ , même minimes, vont affecter l'effet observé. Ce modèle, d'une grande flexibilité, permet de définir les paramètres PD de base et peut être modifié afin de s'appliquer à une multitude d'interactions entre le P.A. administré et l'organisme (Riviere & Toutain, 2011).

## F. Techniques d'extraction – anesthésiques locaux

L'analyse pharmacocinétique d'un P.A. nécessite au préalable la collecte de données pharmacologiques, à commencer par l'extraction de mesures de concentration plasmatique suite à l'administration du P.A.. Ainsi ont été développées, depuis le début du 20<sup>e</sup> siècle, diverses méthodes de séparation, d'identification et de quantification des composantes d'une solution (Snyder & Dolan, 2013). Ces méthodes dites « chromatographiques » se sont diversifiées et

précisées jusqu'à mener, au cours des dernières décennies, à une prolifération d'études et de données pharmacocinétiques sur un nombre grandissant de molécules d'intérêt et leurs métabolites.

La **chromatographie liquide** implique la migration différentielle du P.A. dans deux phases, l'une stationnaire et l'autre mobile. De façon générale, la phase mobile entraîne l'échantillon dissout à travers la phase stationnaire (laquelle peut être liquide ou solide). Cette dernière est fixée à la surface intérieure d'une colonne ou sur une surface plane et retient plus ou moins fortement les différents analytes contenus dans l'échantillon dilué selon l'intensité des forces d'interactions. Ultimement, la vitesse caractéristique de chaque composante de l'échantillon permettra de les séparer, quantifier et identifier. De nos jours, la chromatographie liquide implique généralement un système sous pression (débit élevé de la phase mobile – 50-350 bars) ainsi que d'une phase stationnaire composée d'une mince membrane poreuse de fines particules inertes, le plus souvent de la silice ou des polymères. La fine granulométrie de la phase stationnaire permet une différenciation plus précise des composantes de la solution et une meilleure résolution de l'image obtenue. La combinaison de ces attributs, soit la rapidité et la résolution élevée, ont mené à l'appellation « **chromatographie liquide haute performance** », ou **HPLC** (Snyder & Dolan, 2013).

Un système HPLC se divise en plusieurs parties (Fig. 1.5.6): d'abord, un **réservoir de solvant** est lié au système par une (des) pompe (s) à pression élevée permettant de faire circuler dans le système la phase mobile. Cette dernière est généralement composée d'une combinaison de solvants (p. ex. eau et acétonitrile). Un **injecteur** permet ensuite d'injecter l'échantillon préparé dans la phase mobile, puis celui-ci est projeté par la pompe vers une (des) **colonne (s)** contenant la phase stationnaire. Ensuite, un **détecteur** génère un signal proportionnel à la quantité de chaque composante de l'échantillon. Les composantes de la phase mobile peuvent être détectées de diverses façons, dont la mesure des rayons ultraviolets (UV). Puisque chaque composante de la solution absorbera différentes longueurs d'onde, la longueur d'onde employée est sélectionnée en fonction de l'analyte à quantifier.

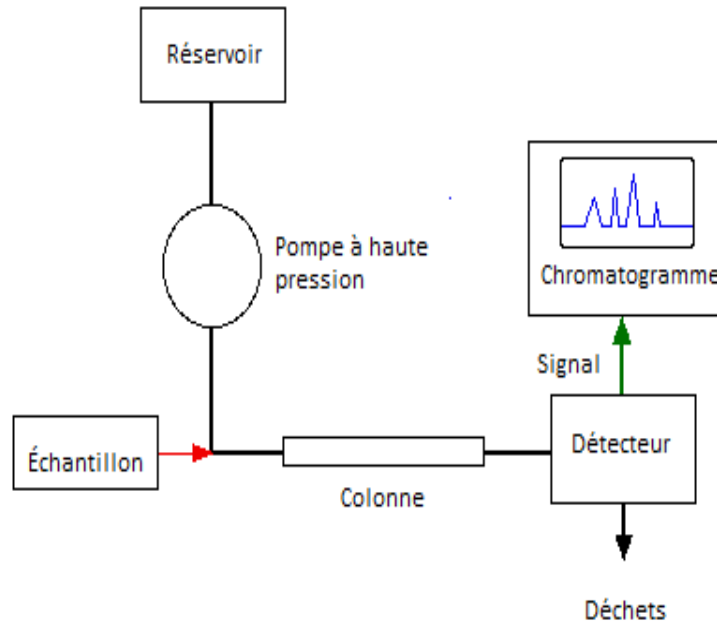


Fig. 1.5.6 - Schéma d'un système HPLC

Modifié à partir de <http://www.chemguide.co.uk/>

La spectrométrie de masse peut être combinée à la détection UV afin, entre autres avantages, de permettre l'identification de molécules sans en connaître au préalable le temps de rétention ( $t_R$ , voir ci-dessous). Finalement, une interface visuelle d'analyse convertit le signal détecté en **chromatogramme** (Waters, 2014).

Brièvement, le chromatogramme (Fig. 1.5.7) consiste en la représentation des résultats obtenus à partir d'une analyse HPLC. Ceux-ci se présentent sous la forme d'un graphe illustrant le signal détecté en fonction du temps. On y observe divers pics de forme gaussienne et chacun présente les caractéristiques (temps de rétention ou  $t_R$ , largeur du pic ou  $\omega$ , aire sous la courbe) permettant, entre autres, d'identifier et/ou quantifier les analytes contenus dans la solution. Pour un même analyte, ces caractéristiques seront influencées par différents facteurs, dont la pression appliquée, la nature de la phase stationnaire, la composition du solvant et la température de la colonne. Tous ces éléments doivent donc être rigoureusement contrôlés dans la validation d'un protocole d'extraction.



Dans le domaine d'intérêt pour la présente étude, les anesthésiques locaux, plusieurs publications visant à augmenter l'accessibilité, la sensibilité et la spécificité des méthodes d'extraction de divers AL ont été rédigées au cours des dernières décennies. Parmi celles-ci, une étude de Neff-Davies *et al.* en 1982 a décrit une première méthode d'extraction par HPLC de la lidocaïne et de ses métabolites actifs chez le chien. Plus récemment, Gaudreault *et al.*, ont validé une nouvelle technique d'extraction permettant de mesurer simultanément les

$C_p$  de la ropivacaïne et la bupivacaïne dans le plasma humain lorsque les échantillons sont collectés sur 3 jours suivant l'administration d'un bloc nerveux. Cette technique, une double extraction liquide-liquide, a permis d'obtenir une variation minimale (coefficient de variation < 3% intra et < 7 % inter-expérimentation) et une précision oscillant entre 97-102% pour les deux molécules (Gaudreault *et al.*, 2009).

### G. Paramètres pharmacocinétiques de la lidocaïne chez le chien

Des données pharmacocinétiques sur la lidocaïne sont collectées depuis plusieurs décennies et ce, chez diverses espèces. Chez le chien, des chercheurs ont documenté son évolution dans l'organisme lorsqu'administrée, entre autres, par voie intraveineuse (Lelorier *et al.*, 1977; Ngo *et al.*, 1997; Perez-Guillé *et al.*, 2011), intramusculaire (Wilcke *et al.*, 1983), orale (Boyes *et al.*, 1970) ou transdermique (Weiland *et al.*, 2006). Lors d'administration d'un bolus i.v. de lidocaïne chez le chien, un  $t_{1/2}$  entre 48 et 68 min ainsi qu'une Cl oscillant entre 0,02 et 0,04 L/(min•kg) ont été rapportés (Wilcke *et al.*, 1983; Doherty *et al.*, 1996; Ngo *et al.*, 1997).

Dans le contexte de la présente étude, les paramètres pharmacocinétiques obtenus par Wilcke *et al.* (1983) sont particulièrement d'intérêt puisqu'il s'agit de l'une des rares études décrivant la

### Détection du pic

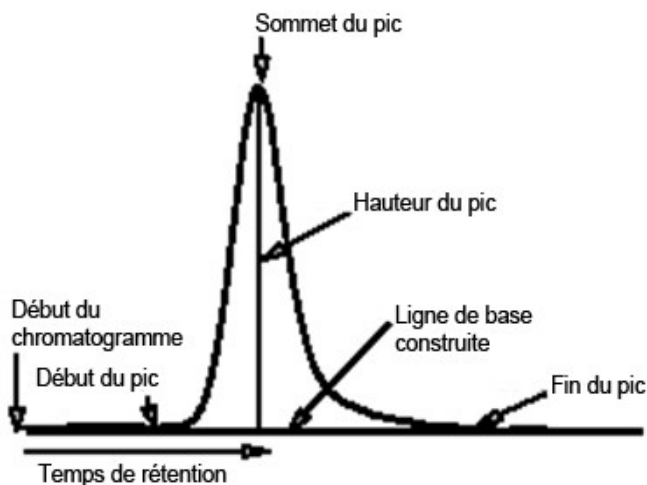


Fig. 1.5.7 - Exemple de chromatogramme

Tiré de Lafleur, 2012, <http://www.snv.jussieu.fr/>

PK d'une administration intramusculaire chez le chien. Anatomiquement, il est plausible de croire en des similitudes entre un site d'injection IM et une administration péri-neurale. Il est à noter que l'auteur a basé ses analyses sur un modèle ouvert à deux compartiments, développé d'abord à partir de données obtenues par administration intraveineuse. Une absorption (F) à 92% et une constante d'absorption ( $k_a$ ) de  $0,129 \text{ min}^{-1}$  ont été rapportées après l'injection de lidocaïne (6 mg/kg) dans le biceps fémoral.

Un certain nombre de publications ont décrit l'effet de l'adrénaline sur les paramètres PK des AL chez l'humain. Ainsi, une réduction de la  $C_{\max}$  sans effet sur les autres paramètres ( $t_{\max}$ ,  $t_{1/2}$ , Cl) a été rapportée pour la lidocaïne ainsi que la ropivacaïne lors d'épidurale ou de bloc péribulbaire (Burm *et al.*, 1986; Mazoït *et al.*, 1996; Lee *et al.*, 2002; Barr *et al.*, 1995). Chez des modèles animaux, Ratajczak-Enselme *et al.*, (2007) ont rapporté une réduction de  $C_{\max}$  lors d'administration de bupivacaïne avec adrénaline par voie épidurale chez le mouton. Cet effet pourrait être d'un intérêt clinique majeur afin de réduire la toxicité des AL courants lors de leur usage à forte dose ou chez des patients fragilisés, par exemple, par une atteinte hépatique affectant le processus métabolique.

## **1.6 - Pharmacodynamie : méthodes d'évaluation sensitive et motrice spécifiques au projet**

### **A. Modélisation de la douleur et classification des méthodes d'induction**

Depuis le tout début de la recherche en algologie, on vise à développer le modèle de la douleur se rapprochant le plus de la réalité. Surtout, il doit constituer une méthode éthique et répétable d'évaluation de la douleur et de son contrôle, tout en étant adapté aux particularités comportementales et physiologiques de l'espèce évaluée. Ainsi se sont développés un nombre toujours croissant de modèles algométriques expérimentaux. Parmi ceux-ci, les méthodes induisant une réponse réflexe peuvent être classées selon 4 catégories. Une réponse réflexe est éminemment discutable et les tests opérants faisant intervenir une intégration corticale prennent de plus en plus de place. Mais traditionnellement en algologie, l'évaluation première passera

par des réponses réflexes à des *stimuli* aversifs. Le choix de l'une ou l'autre de ces 4 catégories dépend de différents facteurs dont l'espèce, le degré invasif, le coût et l'accessibilité de l'équipement, les spécificités du type de douleur ou d'analgésique évalué, *etc.*

L'application d'un *stimulus électrique* a été développée et appliquée à diverses espèces et protocoles analgésiques (Koppert *et al.*, 2005; Bergadano *et al.*, 2007; Bergadano *et al.*, 2009). Ce modèle est généralement considéré comme étant potentiellement invasif (implantation chirurgicale d'électrode) et surtout peu spécifique. Le *stimulus* électrique activerait un trop large spectre de fibres afférentes considérant l'hétérogénéité fonctionnelle des fibres étudiées (Hu *et al.*, 1981; Casey & Morrow, 1983).

L'injection de formol est un exemple de modélisation par induction **chimique** de la douleur et présente l'avantage de ne requérir aucune contention, en plus de présenter une stimulation constante se rapprochant plus d'un profil de douleur clinique qu'un *stimulus* transitoire. Toutefois, comme la réponse comportementale évaluée s'étale généralement sur une longue période (minutes à heures), son usage est limité dans toute étude nécessitant des mesures ponctuelles répétées (Dubuisson & Dennis, 1977). Également, son utilisation répétée risque d'être associée à des dommages tissulaires significatifs, rendant son usage difficile à justifier éthiquement.

L'induction **mécanique** de douleur est parmi les méthodes ayant été le plus étudiées. La première mesure sensitive standardisée a été la technique de Von Frey, développée en 1896. La version moderne (Semmes Weinstein) de cet esthésiomètre consiste en une série de monofilaments de nylon de diamètre variable appliquant une force standardisée lorsqu'appuyés à angle droit sur la zone à évaluer. Une fois appuyés sur la peau, une pression supplémentaire du manipulateur entraînera une courbure du filament sans toutefois augmenter la pression appliquée sur les tissus par son extrémité (Fig. 1.6.1) (Pieper *et al.*, 2010). Aussi, la méthode dite du « two-step pinch » (pression cutanée effectuée à l'aide d'une pince hémostatique) décrite par Bailey et Kitchell a été d'abord développée afin de cartographier l'innervation cutanée chez le chien (Bailey & Kitchell, 1987). Cette technique a ensuite été largement employée pour documenter la sensibilité cutanée dans un dermatome spécifique suite, par exemple, à

l'administration d'un bloc nerveux (Thalhammer *et al.*, 1995; Rasmussen *et al.*, 2006). Depuis, des versions plus élaborées du *stimulus* mécanique par pression ont été mises au point, dont entre autres les algomètres électroniques, le ballonnet rectal (évaluant la douleur viscérale) et l'algomètre de pression continue (Haussler *et al.*, 2006; Dixon *et al.*, 2007).

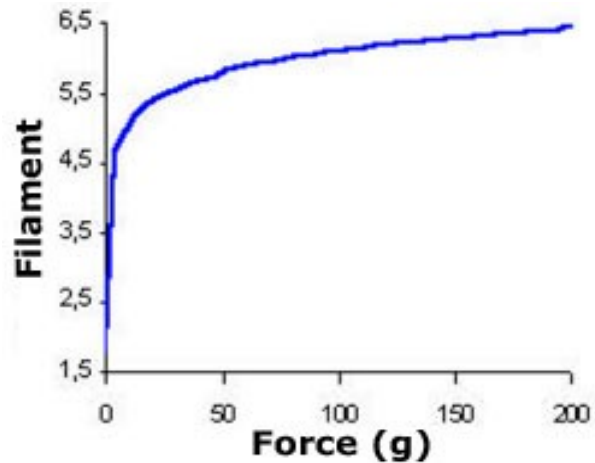


Fig. 1.6.1 - Relation entre le diamètre du filament et la force appliquée

Tiré de [www.bioseb.com](http://www.bioseb.com).

Ultimement, ces modèles présentent l'intérêt d'être simples, généralement peu invasifs et pour la plupart peu coûteux. Toutefois, la majorité implique la contention du sujet lors des mesures. Surtout, ces modèles sont peu spécifiques quant à la différenciation des mécanorécepteurs et nocicepteurs. Finalement, la nature ponctuelle du *stimulus* produit par la plupart de ces systèmes ne permet pas l'évaluation optimale de certains types d'analgésique, par exemple les AINS (Dixon *et al.*, 2007).

La stimulation **thermique** peut être croissante ou décroissante par rapport à la température corporelle normale. Parmi les *stimuli* thermiques décroissants, on retrouve différentes techniques d'immersion d'une partie du corps (p. ex. la queue chez les animaux de laboratoire) dans une solution glacée. Un spectre variable de températures sous le point de congélation a été étudié en fonction de l'analgésique spécifique évalué (Wang *et al.*, 1995). Ces techniques sont simples et fiables mais relativement invasives (considérant le potentiel dommage tissulaire par le froid) et diffuses. Un point focal, comme une zone sensitive autonome, peut difficilement être évalué avec précision. Néanmoins, pour évaluer l'effet des opioïdes à doses d'intérêt clinique chez l'humain, le *stimulus* thermique décroissant a été trouvé supérieur lorsque comparé aux *stimuli* électrique ou thermique croissant (Koltzenburg *et al.*, 2006).

Le *stimulus* thermique croissant est couramment utilisé en recherche contemporaine. Le protocole plus communément employé consiste en l'application sur la zone cutanée à évaluer d'une thermode à température croissante. Chez le chien, la température de départ pour usage est

généralement établie à 32°C, puis augmentée progressivement jusqu'à l'obtention d'une réponse comportementale secondaire à la stimulation ou l'atteinte du seuil sécuritaire d'arrêt établi à 53°C (Pieper *et al.*, 2010). Un protocole similaire a été développé spécifiquement pour les chats par Dixon en 2002 et utilisé depuis dans différentes études (Lascelles & Robertson, 2004; Slingsby & Taylor, 2007). Comme cette espèce réagit différemment aux contentions, un dispositif de fixation sous pression constante a été développé par les auteurs afin de limiter les manipulations directes des sujets pendant l'évaluation (Dixon *et al.*, 2002).

La stimulation thermique croissante présente l'intérêt d'être sensible et très focale, tout comme le *stimulus* mécanique. Également, il a été démontré qu'une augmentation suffisamment graduelle (< 2°C/s) de la température permet une stimulation sélective des fibres C nociceptives (Yeomans & Proudfit, 1996). Il s'agit là d'un avantage majeur et spécifique à ce modèle. Bien que certains auteurs aient suggéré un biais lié à la stimulation mécanique lors de l'appui de la sonde sur la peau, une étude de Pavlakovic en 2008 a démontré que cette stimulation continue crée une adaptation n'interférant pas avec les résultats, dans la mesure où la surface entière de la thermode est apposée (Pavlakovic *et al.*, 2008).

En conclusion, le choix d'un modèle algométrique repose sur divers facteurs, dont la condition pathologique ou l'agent analgésique évalué, le cas échéant. L'espèce étudiée, le protocole d'évaluation, l'accessibilité et le coût de l'équipement, pour ne nommer que ceux-ci, sont également d'importance. Relativement aux ALx courants, différents modèles ont été testés chez diverses espèces. Ainsi, les modèles mécanique et thermique ont été comparés et tous deux jugés d'intérêt lors de bloc nerveux de la queue chez le rat (Li *et al.*, 2013; Luo *et al.*, 2010). Une revue de littérature publiée en 2011 a également permis d'établir la pertinence des modèles mécaniques et thermiques chez le cheval (Love *et al.*, 2011).

## **B. Évaluation objective de la démarche par la plaque de force**

La kinésiologie est la science du mouvement. Elle se divise en la cinétique, soit les forces affectant le mouvement, et la cinématique soit les caractéristiques temporelles et géométriques du mouvement (McLaughlin, 2001). Les **analyses cinétiques** de la démarche permettent d'obtenir une évaluation non-invasive, objective, quantitative et répétable des forces dites « de

réaction au sol » (FRS) agissant entre le pied et la surface choisie (p. ex. plaque de force) pendant la phase d'appui de la foulée (McLaughlin, 2001). Le sujet est amené à se déplacer sur la plaque de force de façon répétée pour la prise de mesures. Ainsi, la subjectivité inhérente à l'évaluation visuelle de la démarche d'un sujet peut être contrée par la collecte objective de diverses mesures.

Les **données cinématiques** de la démarche peuvent être collectées au même moment à l'aide d'une série de caméras et de cibles réfléchissantes (cellules photo-électriques). Un logiciel analyse alors les mouvements articulaires et les variables de temps et de distance du sujet alors qu'il circule dans la zone d'évaluation. Cette méthode fournit des informations sur les phases d'appui et d'élan de la foulée (McLaughlin, 2001). Souvent, ces deux méthodes sont combinées afin d'obtenir les caractéristiques dynamiques tridimensionnelles du mouvement du membre et les corrélater aux mesures de FRS. Toutefois, dans le cadre de la présente revue, ces données et leur analyse ne feront pas l'objet d'une description plus exhaustive.

#### Analyse cinétique chez le chien - équipement

Le matériel consiste en une série de capteurs couverts d'une plaque ferme afin d'éviter le mouvement en réponse aux forces appliquées. La plaque doit être discrète afin d'éviter que le sujet ne modifie sa démarche en embarquant dessus. Sa surface doit être antidérapante mais ne doit pas absorber les forces d'impact. Sa taille doit être adéquate relativement à la taille du sujet : si elle est trop petite, ce dernier risque de ne pas entrer en contact avec celle-ci à chaque passage. Si elle est trop large, il risque d'y toucher avec plus d'un membre à la fois, invalidant les résultats (McLaughlin, 2001). La perte de sensibilité en bordure de la plaque peut être associée à une variabilité importante (Anderson & Mann, 1994).

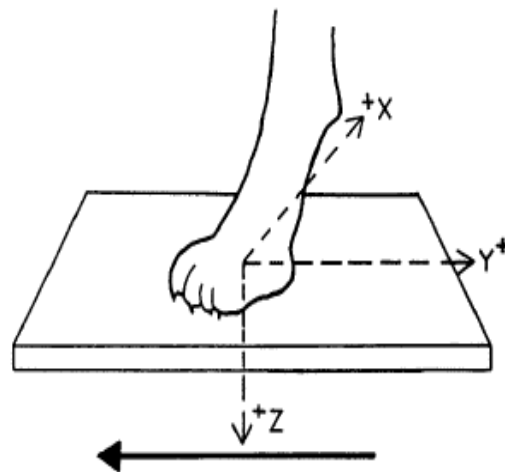


Fig. 1.6.2 - Forces orthogonales de réaction au sol  
Tiré de Budsberg *et al.*, 1987.

Lorsque le sujet passe sur la plaque, la magnitude de la force est mesurée par la déformation des capteurs, qui transforment cette force en signal électrique. Trois FRS orthogonales sont enregistrées : médiolatérale (X), crâniocaudale ou freinage/propulsion (Y) et verticale (Z) (Fig. 1.6.2). La fréquence et le temps d'échantillonnage sont ajustés par l'opérateur (McLaughlin, 2001).

La première plaque de force mise au point était mécanique, utilisant des ressorts pour mesurer les forces. Cette technologie, maintenant archaïque, ne permettait pas d'évaluer les forces dites « statiques », alors que le sujet est à l'arrêt sur la plaque (Anderson & Mann, 1994). Par la suite, vers le milieu du 20<sup>e</sup> siècle, les plaques à cristaux piézoélectriques ont été développées. La déformation des cristaux de quartz génère un signal électrique proportionnel et les électrodes à la surface du cristal collectent l'information. Ces plaques sont sensibles sur une large fourchette de forces, ne requièrent ni recalibration ni source d'énergie électrique externe et sont très résistantes (McLaughlin, 2001). Dans bon nombre de nouveaux modèles de plaques de force, on retrouve plutôt des jauges à pression. Leur résistance électrique, affectée par la pression sur la plaque au passage du sujet, fournit les mesures (Anderson & Mann, 1994). Une recalibration régulière est nécessaire et des forces trop grandes peuvent endommager la plaque de façon définitive (McLaughlin, 2001).

Plus récemment, des tapis de force (ou *Pressure-platform measurement systems*) ont également été mis au point afin de pallier à certains désagréments liés au fonctionnement des plaques de force classiques. Ces tapis permettent entre autres de collecter des données chez des sujets de taille diverses, d'évaluer plusieurs pas sur un seul passage du sujet et de prendre des mesures sur plusieurs membres à la fois (Besançon *et al.*, 2003).

#### Analyse cinétique chez le chien - collecte des données

Différents facteurs peuvent affecter la collecte de données sur la plaque de force et se doivent d'être reconnus. Ainsi, pendant le passage du sujet sur la plaque, le meneur ne doit en aucun temps interférer avec sa position et son trajet. Également, l'action croisée des différentes forces

orthogonales avant la prise de mesure peut affecter l'exactitude des données relevées. Toutefois, il semble que les appareils modernes aient éliminé ce facteur d'erreur (McLaughlin, 2001). Un observateur externe analyse chaque passage afin de déterminer si le passage est adéquat et constant. Un essai valide est généralement constitué de séquences distinctes des membres ipsilatéraux (un seul pied en contact avec la plaque à la fois). À chaque passage, la vitesse du sujet est calculée par la mesure du temps entre deux interrupteurs photoélectriques. Des accéléromètres ou la cinématographie peuvent augmenter la précision de cette valeur. Une vitesse augmentée est liée à une augmentation de la valeur du pic de force verticale (PFV, décrit ci-dessous) et une diminution de la période d'appui, d'où l'importance de standardiser la vitesse du sujet (McLaughlin, 2001). Finalement, de nombreux autres facteurs peuvent être listés : variations inter-sujets, nombre de répétitions pour chaque sujet, degré d'habituation au parcours, changement de journée ou de meneur, sensibilité de la plaque, mesures morphométriques et accélérations/ décélérations du membre (McLaughlin, 2001). Ces facteurs, s'ils ne peuvent être standardisés, doivent être considérés dans l'évaluation des données collectées.

#### Analyse cinétique chez le chien - paramètres étudiés

Les FRS peuvent être représentées numériquement ou graphiquement, comme des courbes de force en fonction du temps. Des analyses mathématiques et statistiques permettent de noter les changements subtils de la démarche (boiterie sous-clinique) et d'interpréter la courbe avec précision (McLaughlin, 2001). Les paramètres fréquemment évalués sont : le PFV, la force moyenne, l'impulsion verticale ainsi que les pentes de freinage et d'impulsion. Les pics de force représentent la valeur maximale de chacun des axes. Les impulsions sont définies comme étant la force totale appliquée par rapport au temps. Les impulsions crâniocaudales sont divisées en phases de freinage et de propulsion; le freinage est décrit comme l'impulsion requise pour ralentir l'élan du sujet, et la propulsion comme celle requise pour l'augmenter. Les axes médiolatéral et crâniocaudal sont moins fréquemment évalués que l'axe vertical et sont de plus facilement influencés par les facteurs externes (McLaughlin, 2001). Les FRS sont généralement récoltées en phase **dynamique**, alors que le sujet se déplace à la marche ou au trot sur la plaque de force. Également, des données d'intérêt peuvent être récoltées alors que le sujet est en phase



**statique**, un membre posé sur la plaque (Horstman *et al.*, 2004; Hyytiäinen *et al.*, 2012). Ces analyses sont basées sur la répartition normale du poids sur les membres chez le chien, laquelle est évaluée à 60% aux membres thoraciques et 40% aux membres pelviens (Budsberg *et al.*, 1987). Elles présentent un intérêt particulier pour les patients qui peuvent difficilement marcher sur la plaque mais parviennent à se tenir debout, par exemple au réveil d'une intervention orthopédique (Horstman *et al.*, 2004).

Les données de force, récoltées en newtons (N), sont généralement normalisées en fonction de la masse corporelle afin d'annihiler autant que possible les interférences liées aux grandes variations de taille que l'on rencontre avec l'espèce canine (Anderson & Mann, 1994; Voss *et al.*, 2010). La valeur moyenne ou médiane des essais est utilisée pour les comparaisons statistiques. Pour se faire, on collecte un grand nombre d'essais et on en sélectionne généralement cinq, les premiers classés comme valide en termes de vitesse constante, direction rectiligne et constante (McLaughlin, 2001).

Les plaques de force sont utiles et reconnues en recherche mais présentent, bien sûr, certains inconvénients. Ainsi, une seule plaque ne permet pas la mesure d'évènements successifs pendant la locomotion ; pour collecter des données sur différentes tombées du même pied, plusieurs passages doivent être réalisés. La longueur de la foulée complique la collecte de données chez les petits sujets, et la vitesse est difficile à évaluer dans ces cas. Finalement, les plaques de force n'évaluent pas la distribution de la force sur le pied et ne peuvent évaluer la force statique sur les 4 membres en simultané (Lascelles *et al.*, 2006).

#### Analyse cinétique chez le chien – survol de la littérature

Les évaluations cinétique et cinématique sont des méthodes objectives, quantifiables et répétables mais nécessitent un équipement spécialisé et des techniques précisément contrôlées afin d'obtenir des mesures adéquates. Au départ, des études ont été réalisées chez le chien en santé pour documenter la démarche normale et les facteurs de variation, permettant ainsi une meilleure compréhension de la démarche canine normale de même que des techniques de mesures (Budsberg *et al.*, 1987; Besançon *et al.*, 2004). Parmi celles-ci, une publication de Budsberg *et al.* (1987) a rapporté le résultat d'une évaluation des FRS, des impulsions et de

leurs relations avec les mesures morphométriques au pas chez 17 chiens en santé. Les impulsions et pics de force ont été comparés et il a été validé que la masse corporelle était la mesure morphométrique la plus précise et la plus utile parmi celles étudiées (incluant la longueur de l'humérus et du fémur ainsi que la taille du pied). Ainsi, alors que la taille du chien augmente, les PFV diminuent significativement et la phase d'appui est prolongée (Budsberg *et al.*, 1987). Également à signaler, une étude de grande envergure publiée par Voss *et al.* (2010) et recensant chez 129 chiens de races diverses la relation entre les FRS et la masse corporelle (BW), entre autres mesures. Cette étude a permis d'identifier une forte corrélation entre la masse/taille des sujets et certains paramètres mesurés couramment, dont le PFV. Bien que légèrement inversée, la corrélation entre masse et PFV se résorbait de façon marquée après normalisation des forces en fonction de la masse corporelle (%BW) (Voss *et al.*, 2010).

D'autres études ont évalué différentes anomalies de la démarche (Evans *et al.*, 2005; Lopez *et al.*, 2006). Parmi celles-ci, l'étude d'Evans *et al.* (2005) a démontré que l'analyse de la démarche par la plaque de force (PFV, pente de freinage) est plus sensible que l'observation visuelle et constitue une méthode adéquate pour détecter une boiterie chez un sujet atteint d'une rupture de ligament croisé crânial. Voss *et al.* (2007) ont déterminé que le trot est plus sensible et précis que la marche pour identifier les chiens présentant une boiterie d'un membre postérieur de faible grade.

Des études impliquant l'analyse cinétique de la démarche de chiens souffrant d'arthrose clinique ont permis de mettre en lumière certaines sources de biais, dont l'exercice modéré (Béraud *et al.*, 2010) et la prise de poids (Moreau *et al.*, 2010). Également, nombre d'études ont été réalisées afin de valider et quantifier la réponse au traitement de différentes conditions myoarthrosquelettiques ou neurologiques (Moreau *et al.*, 2004; Kapatkin *et al.*, 2006). Parmi celles-ci, Marshall *et al.*, (2010) ont publié une étude démontrant l'effet bénéfique d'une perte de poids chez des chiens obèses souffrant d'arthrose clinique.

Finalement, dans l'optique d'évaluer l'efficacité d'une technique d'ALR, la démarche et la capacité de mise en charge sont généralement mesurées par le biais d'approches plutôt subjectives telles que les échelles analogues visuelles de douleur (Costa-Farré *et al.*, 2011; Shilo *et al.*, 2010). En médecine vétérinaire, les plaques de forces ont été utilisées pour documenter la

boiterie suivant des blocs nerveux thérapeutiques chez le cheval (McGuiguan & Wilson, 2001; Bidwell *et al.*, 2004). Une étude de Gurney *et al.* (2012) a rapporté l'emploi de cet outil pour comparer, à 4 et 24 heures post-opératoire, bupivacaïne et morphine intra-articulaire en termes d'efficacité de l'analgésie. Toutefois, aucune étude n'a à ce jour rapporté l'usage de la plaque de force pour évaluer objectivement la présence d'un bloc moteur lors d'ALR chez le chien.

## **1.7 - Hypothèses et objectifs de recherche**

À partir des connaissances acquises par la recension de la littérature et une fois le choix des investigateurs porté sur une technique d'ALR particulière, deux volets d'étude ont été déterminés.

Le premier volet, plutôt exploratoire, impliquait la description de la technique d'ALR sélectionnée, le bloc paravertébral du plexus brachial (approche modifiée), PBPB, chez des sujets canins vivants. Secondairement, cet exercice visait à caractériser tout particulièrement son approche *via* écholocalisation nerveuse, vu le manque de données disponibles à cet effet dans la littérature vétérinaire.

Le second volet, plus analytique, visait à effectuer la caractérisation dudit bloc en termes pharmacodynamiques et pharmacocinétiques, par la comparaison de deux solutions : lidocaïne seule (LI) *vs.* lidocaïne adrénalinée (LA). Concrètement, nous souhaitions en premier lieu mesurer la durée et/ou l'intensité du PBPB en fonction de la solution administrée par l'évaluation de ses effets sensitifs, moteurs et proprioceptifs. Aussi, nous aspirions à tester l'usage de la plaque de force comme outil de quantification de l'action motrice d'un bloc nerveux, dans le but, au final, de pairer les données obtenues par cette approche objective aux observations sensibles et à l'examen visuel de la démarche. Notre hypothèse ici était que la combinaison de lidocaïne et adrénaline (LA) permettrait l'obtention d'un bloc prolongé par rapport à la lidocaïne seule (LI), et que cet effet serait perceptible à partir des trois modes d'évaluation pharmacodynamiques.

Par ailleurs, la compréhension physiologique et pharmacologique de cet éventuel effet résidant dans la collecte et l'analyse concomitante de données pharmacocinétiques, notre seconde hypothèse était que l'adrénaline affecterait à la baisse le rythme d'absorption de la lidocaïne de façon à produire l'effet anticipé du bloc nerveux. Dans l'optique de tester cette hypothèse, nous avons établi comme objectif de développer le modèle PK offrant le meilleur ajustement des données à la courbe (« goodness-of-fit ») afin, dans un second temps, d'extraire du modèle final les paramètres nous permettant de comparer les solutions et, ultimement, caractériser l'effet de l'adrénaline dans ce contexte.

Accessoirement, un dernier objectif visait à explorer la réponse pharmacodynamique suite à l'administration chez quelques sujets d'un AL différent (ici, la bupivacaïne) afin de confirmer ou infirmer l'hypothèse selon laquelle, suivant ses propriétés pharmacologiques connues, le bloc nerveux serait significativement prolongé.

## Chapitre 2 - Méthodologie

Le protocole suivi dans le cadre de cette étude a été approuvé par le comité de bioéthique de la Faculté de Médecine Vétérinaire de l'Université de Montréal (protocole #10-rech-1574).

### 2.1 - Phase préliminaire

En premier lieu, des essais préliminaires ont été conduits afin d'apprivoiser, entre autres, l'anatomie du site visé et son apparence échographique. Ainsi, une première ronde d'examen colorimétriques et de dissections a été conduite par la candidate (Amélie Choquette) et Dre Kate Alexander afin de visualiser le plexus brachial et son origine à la sortie des canaux intervertébraux, tels que rapportés par Bagshaw *et al.* (2009). L'approche PBPB décrite par Lemke et Creighton (2008) a été tentée sur des cadavres de poids divers afin de documenter la technique. Ensuite, ces acquis ont été testés sur un total de 6 chiens adultes de race Beagle sous anesthésie générale. Divers aspects du protocole expérimental ont alors été testés et validés :

- 1) Validation et ajustement du protocole d'anesthésie générale, puis évaluation de sujets dits « contrôle négatif » afin de documenter ses effets sur les mesures pharmacodynamiques
- 2) Comparaison de deux appareils échographiques et diverses sondes
  - a. Exago®, par Noveko International Inc.<sup>1</sup>
    - i. Sonde linéaire large L738, 10-5 MHz<sup>2</sup>
    - ii. Sonde microconvexe C614, 9-3,5 MHz<sup>3</sup>

---

<sup>1</sup> Exago®, Noveko International Inc., Boucherville, QC, CA

<sup>2</sup> L738, 10-5 MHz; Noveko International Inc., Boucherville, QC, CA

<sup>3</sup> C614, 9-3,5 MHz; Noveko International Inc., Boucherville, QC, CA

- b. M-Turbo Vet®, par Sonosite Inc.<sup>4</sup>
  - i. Sonde linéaire HFL 50, 15-6 MHz<sup>5</sup>
  - ii. Sonde linéaire L25x, 13-6 MHz<sup>6</sup>
- 3) Familiarisation avec les structures vasculaires visualisées sous US avec Doppler
- 4) Familiarisation avec les réponses musculaires attendues sous NS<sup>7</sup>
- 5) Compilation de photos et vidéos des approches sous US et NS
- 6) Validation des solutions anesthésiques à comparer en testant différents volumes de lidocaïne 2%<sup>8</sup> (2-4 mg/kg), lidocaïne 2% avec adrénaline 1 :100 000<sup>9</sup> (4 mg/kg) et bupivacaïne 0,5%<sup>10</sup> (0,5-1 mg/kg), pour des volumes administrés variant entre 0,3 et 0,6 ml par site d'injection.
- 7) Comparaison de l'induction d'un *stimulus* nociceptif thermique<sup>11</sup> vs. mécanique
- 8) Détermination d'une fenêtre d'évaluation pharmacodynamique

## **2.2 - Phase expérimentale principale - Sujets**

Huit femelles de race Beagle âgées de 2 à 5 ans et pesant en moyenne 11 kg ont été utilisées au cours de la phase principale. Un bilan sanguin de base (hématocrite, mesure des protéines totales et urée) ainsi qu'un examen physique ont été effectués avant le début de l'étude. Une acclimatation de 4 semaines à la marche en laisse sur la plaque de force a permis aux animaux de se familiariser avec le contexte expérimental. Puis, préalablement à chaque anesthésie, les

---

<sup>4</sup> M-Turbo Vet®, Sonosite Inc., Bothell, WA, USA

<sup>5</sup> HFL50x 15-6 MHz Linear Transducer; Sonosite Inc, Bothell, WA, USA

<sup>6</sup> L25x 13- 6 MHz Linear Transducer, Sonosite Inc, Bothell, WA, USA

<sup>7</sup> Stimuplex® Dig RC, B. Braun Medical Inc., Bethlehem, PA, USA

<sup>8</sup> Lurocaïne 20 mg/ml; Vetoquinol N.-A. Inc., Lavaltrie, QC, CA

<sup>9</sup> Lidocaïne HCL 2% and adrenaline 1:100 000, USP; Hospira Inc., Lake Forest, IL, USA

<sup>10</sup> Marcaïne 0,5%, USP; Hospira Inc., Lake Forest, IL, USA

<sup>11</sup> Thermal Threshold Testing device TT1, Topcat Metrology Ltd., Little Downham, UK

sujets ont été réexaminés, pesés et mis au jeûne de nourriture (avec libre accès à l'eau) pour une période de 12 heures.

L'expérimentation s'est déclinée en 3 périodes étalées sur un total de 6 semaines. Un intervalle d'élimination d'au moins 2 semaines a été prévu entre chaque période. En raison de la disponibilité limitée de certains chiens, 7 blocs ont été retenus lors de la première période, 8 lors de la seconde et 4 lors de la dernière. Chaque chien s'est vu assigné, *via* un protocole croisé randomisé, l'un des deux groupes de traitement suivants : lidocaïne seule (LI, n = 10) ou combinée à l'adrénaline (LA, n = 9). Pour chaque traitement, la lidocaïne 2%<sup>8</sup> (avec ou sans adrénaline 1:100 000<sup>9</sup>) a été diluée dans la saline stérile physiologique afin d'obtenir de la lidocaïne 1% avec ou sans adrénaline 1:200 000. Pour chacun des sites, une dose de 2 mg/kg, soit 0,2 mL/kg, a été administrée aux racines respectives de C6, C7 et C8-T1. Lors de la 3<sup>e</sup> période, 4 chiens se sont vus réassignés à l'un ou l'autre des traitements, puis il a été décidé de répéter le bloc chez les 4 derniers sujets en administrant cette fois du chlorhydrate de bupivacaïne<sup>10</sup> 0,5%. Une dose totale de 2 mg/kg a été divisée comme suit : 25% aux racines de C6 et C7 et 50% à la jonction des racines C8 et T1.

### **2.3 - Anesthésie générale – induction, maintien et réveil**

Les sujets ont d'abord été prémédiqués par une combinaison de chlorhydrate de médétomidine<sup>12</sup> (10 µg/kg) et de tartrate de butorphanol<sup>13</sup> (0,1 mg/kg) administrée dans le muscle lombaire, puis un cathéter intraveineux<sup>14</sup> a été inséré dans la veine céphalique droite. L'anesthésie générale a

---

<sup>12</sup> Domitor 1 mg/ml; Zoetis Canada, Kirkland, QC, CA

<sup>13</sup> Torbugesic 0,5%; Fort Dodge Animal Health, IA, USA

<sup>14</sup> BD Angiocath 20G 30 mm; Becton Dickinson Canada Inc., Mississauga, ON, CA

été induite au propofol<sup>15</sup> (4 mg/kg) administré à effet, puis maintenue par isoflurane<sup>16</sup> délivré par voie inhalatrice dans 100% d'oxygène *via* un tube endotrachéal. Une fois le niveau anesthésique souhaité obtenu et stable, les sujets ont été positionnés en décubitus latéral droit, le membre thoracique gauche étant soumis à une traction caudale afin de faciliter l'évaluation échographique des racines nerveuses visées. La zone d'intérêt a été tondu et préparée à partir du processus transverse de C4 jusqu'à la mi-scapula (axe crânio-caudal) et des processus épineux jusqu'au sillon jugulaire (axe dorso-ventral).

Le suivi anesthésique a été effectué par la mesure régulière des fréquences cardiaque et respiratoire, de la saturation sanguine de l'hémoglobine en oxygène, ainsi que, ponctuellement, de la pression artérielle systolique (mesure oscillométrique).

## **2.4 - Neurolocalisation**

### **A. US**

Afin de maintenir l'asepsie lors des injections échoguidées, l'alcool a été préféré au gel échographique à titre d'agent de contact. Tous les examens échographiques ont été réalisés par un même investigateur (Amélie Choquette), avec un appareil échographique de type M-Turbo<sup>®4</sup> doté d'une sonde linéaire 15-6 MHz<sup>5</sup>, en mode B ou Doppler, et l'approche employée est dérivée de la technique décrite par Bagshaw *et al.* (2009). Brièvement : en positionnant la sonde parallèlement à la colonne vertébrale, la forme caractéristique du processus transverse de C6 sert de premier repère échographique afin de localiser les racines nerveuses de C6 (crânialement) et C7 (caudalement). Ensuite, la sonde est déplacée caudalement, légèrement

---

<sup>15</sup> Diprivan 1%; Astrazeneca Canada Inc., Mississauga, ON, CA

<sup>16</sup> Isoflurane, USP; Pharmaceuticals Partners of Canada Inc., Richmond Hill, ON, CA



angulée et glissée ventralement afin d'obtenir un plan longitudinal du site de convergence des racines C8 et T1, à la bordure crâniale de la première côte et tout juste dorsalement à l'artère axillaire. À chacun de ces trois sites, l'aiguille isolée Echostim® 21G/40 mm<sup>17</sup> est insérée et suivie visuellement sous échographie afin d'être positionnée à proximité de la racine nerveuse visée. Advenant l'absence ou la perte de visualisation de la racine nerveuse, l'aiguille est insérée en fonction des repères échographiques environnants, soit le processus transverse de C6 ou la première côte.

## B. NS

Une fois l'aiguille en place, le neurostimulateur<sup>7</sup> est mis en marche et la recherche débutée à 1 mA pour 0,1 ms. L'aiguille est mobilisée dans les 3 axes jusqu'à l'obtention d'une réponse motrice caractéristique à chaque racine (Lemke & Creighton, 2008) :

- C6 : rotation de l'épaule
- C7 : rotation du brachium, mouvement du coude
- Jonction C8-T1 : mouvement du carpe et des doigts

Ensuite, l'intensité du courant est graduellement réduite et l'aiguille délicatement manipulée afin de maintenir l'activité musculaire recherchée au plus faible courant possible. La fenêtre idéale visée est de 0,2 à 0,4 mA.

Après 60-120 secondes de recherche infructueuse et en l'absence d'une réponse motrice caractéristique, l'injection a été complétée sur la base des repères échographiques. Au contraire, advenant la perte de visualisation de la racine nerveuse au cours de la manipulation, l'injection a pu être complétée sur la base seule de la réponse neuromusculaire à la stimulation électrique.

---

<sup>17</sup> Echostim®; Havel's Inc., Cincinnati, OH, USA

À terme, la (les) méthode (s) de localisation au moment de l'injection, le courant minimal associé à une réponse motrice ainsi que le temps nécessaire pour compléter chaque bloc ont été compilés.

## **2.5 - Bloc nerveux**

À chacun des trois sites, une dose de 2 mg/kg de lidocaïne a été administrée pour un total de 6 mg/kg. Lorsque possible, la distribution de la solution a été visualisée sous échographie. Puis, au terme de la 3<sup>e</sup> injection, l'administration d'isoflurane a été cessée et le chlorhydrate d'atipamézole<sup>18</sup> injecté par voie intramusculaire à raison de 0,01 ml/kg. Les sujets ont été oxygénés et réchauffés jusqu'au réveil complet.

## **2.6 - Évaluation sensitive**

Afin de cartographier l'effet du bloc sur l'innervation sensitive, 5 nerfs dérivés des 4 racines nerveuses visées ont été ciblés soit les nerfs axillaire, musculocutané, brachiocéphalique, radial et ulnaire. La figure 2.6.1 ci-dessous précise, pour ces cinq nerfs, le site d'évaluation ciblé à l'intérieur de la zone autonome de chacun. La table 2.6.1 détaille chacun de ces sites.

---

<sup>18</sup> Antisedan 5 mg/ml; Pfizer Animal Health, Kirkland, QC, CA

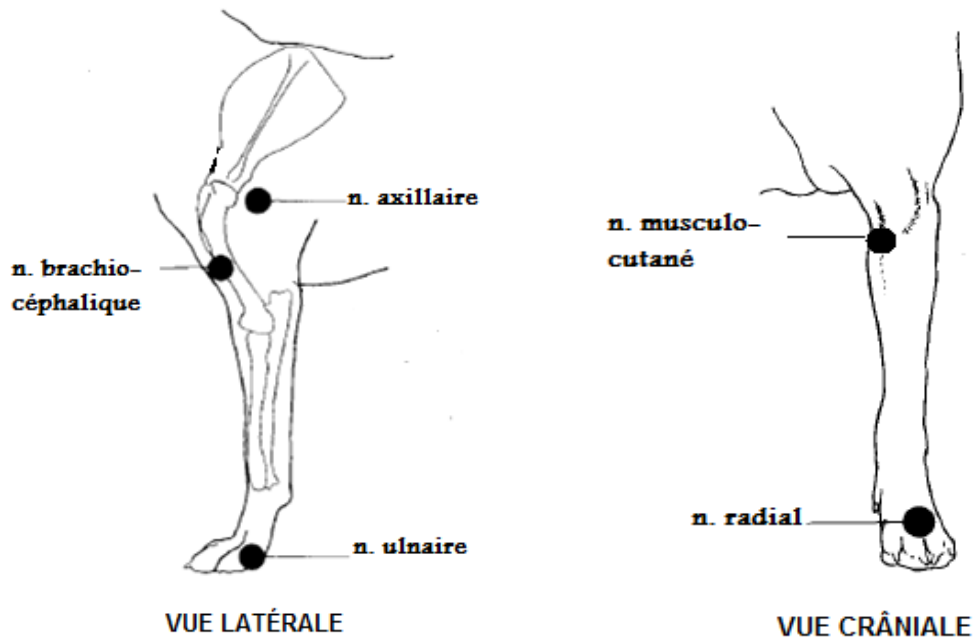


Fig. 2.6.1 - Sites de mesure du bloc sensitif sur le membre thoracique gauche

Table 2.6.1 - Origine et site d'évaluation des nerfs ciblés

| Nerf ciblé                | Origine principale | Site d'évaluation   |  |
|---------------------------|--------------------|---|--|
| Brachio-céphalique        | C6                 | <i>Brachium</i> crânial, crête humérale distale                               |  |
| Musculocutané             | C6-C7              | <i>Antebrachium</i> médial, distalement à l'épicondyle médial de l'humérus    |  |
| Axillaire                 | C7                 | <i>Brachium</i> latéral, 2 cm caudalement au processus acromien de la scapula |  |
| Radial                    | C8                 | Aspect dorsal des 2 <sup>e</sup> et 3 <sup>e</sup> métacarpiens               |  |
| Ulnaire – branche dorsale | T1                 | Face latérale du 5 <sup>e</sup> métacarpien                                   |  |

Dans un ordre aléatoire, un *stimulus* nociceptif mécanique (ici une pince hémostatique fermée à la première encoche sur un pli cutané, selon la méthode dite « two-step pinch technique » développée par Bailey & Kitchell, 1987) a été appliqué aux cinq sites pour un total de trois évaluations au courant des 180 minutes suivant l'arrêt de l'anesthésique volatil. La réponse au *stimulus* nociceptif, basée sur une échelle dichotomique (présence vs. absence de réaction), a été

mesurée à l'aveugle par deux investigatrices (Julie Brunette et Julie Fortier) puis comparée, pour chaque sujet, bloc et site, à une valeur basale mesurée au matin des expérimentations.

## **2.7 - Évaluation motrice**

Afin de mesurer de façon standardisée l'action motrice du bloc nerveux, les sujets ont été évalués au trot (dynamique) et à l'arrêt (statique) sur une plaque de force. Ces données ont été collectées en alternance avec les mesures sensibles pour un total, incluant la valeur basale, de quatre passages sur la plaque de force.

L'analyse dynamique a été effectuée à l'aide d'une plateforme biomécanique<sup>19</sup> fixée de façon permanente au sol et offrant une surface d'enregistrement de 365 pouces carrés. Les FRS ont été obtenues avec l'aide d'un logiciel<sup>20</sup> conçu pour l'acquisition, la compilation et l'analyse de données obtenues avec cet équipement. La vitesse du sujet a été enregistrée à partir de 3 paires de cellules photoélectriques<sup>21</sup> disposées le long du parcours. L'éventail de vitesses obtenues, allant de 0,95 à 1,65 m/s, correspond à un trot.

Dans la mesure du possible, trois essais ont été effectués pour chaque membre thoracique. Un essai a été jugé valide lorsque le sujet touchait la plaque de force avec le membre évalué uniquement, sans effet externe identifiable pouvant être secondaire à un facteur autre que le bloc nerveux (p. ex. traction sur la laisse par le manipulateur). Les essais jugés invalides ont été disqualifiés et repris. Après l'enregistrement des trois essais, une courbe de la FRS en fonction

---

<sup>19</sup> Model OR6-6; Advanced Mechanical Technology Inc, Watertown, MA, USA

<sup>20</sup> Vetforce; Sharon Software, Dewitt, MI, USA

<sup>21</sup> MEK92-PAD, Sircon Controls, Mississauga, ON, CA

du temps a été produite afin d'en retirer le PVF, exprimé en N. Tous les essais valides ont été inclus dans le modèle statistique.

Pour les mesures statiques, le sujet a été positionné à l'arrêt, le membre d'intérêt posé sur le coin antérieur droit de la plaque de force et les autres membres hors de la surface. Sur le plan sagittal, le sternum a été positionné au-dessus de la bordure latérale de la plaque. Trois plages valides de 2 secondes et à un rythme d'échantillonnage de 1000 Hz ont été enregistrées, et la moyenne des 2000 données de force verticale calculée et exprimée en N.

Les deux investigateurs impliqués dans l'examen sur plaque de force, Maxim Moreau et Julie Brunette, ont effectué les mesures à l'aveugle, sans connaître l'attribution des sujets à l'un ou l'autre des groupes.

## **2.8 - Évaluation de la démarche**

Afin de compléter chacune des évaluations pharmacodynamiques, un examen visuel de la démarche a été effectué par Julie Brunette et Julie Fortier, assignées aux mesures sensibles.

La démarche a alors été caractérisée sur une échelle dichotomique comme étant normale ou anormale. Chez certains sujets, en présence d'une ataxie aux 4 membres sans boiterie identifiable à l'un ou l'autre des membres, la démarche a été qualifiée de « normale ». Chez les sujets incapables de marcher, elle a été qualifiée de « anormale ».

L'ensemble des mesures pharmacodynamiques s'est étalé sur une période allant de 15 à 180 minutes suivant l'arrêt de l'anesthésique volatil. Chaque sujet a également été évalué (examen physique, suivi de la démarche) 8 et 24 heures après le bloc pour rechercher d'éventuels signes de complications.

## **2.9 - Échantillonnage sanguin**

Des prélèvements sanguins *via* le cathéter céphalique ont été effectués approximativement 2 minutes après chaque injection d'AL, puis à 5, 8, 12, 16, 20, 30, 45, 60, 80, 10, 130 et 180 minutes suivant la première injection (ou T0). Le moment exact du début du prélèvement a été enregistré sous la forme **hh:mm:ss**. D'abord, 1 ml a été retiré et jeté afin d'éviter la contamination de l'échantillon par l'héparine. Puis 3 ml de sang ont été collectés dans des tubes héparinés et conservés sur glace pour une période maximale de 8 heures avant d'être centrifugés à 4°C et 1300 g pour 10 minutes. Le plasma ainsi récolté a été préservé à -80°C jusqu'au moment des analyses.

### **A. Préparation et analyse de l'échantillon**

La concentration plasmatique de lidocaïne a été mesurée suivant une adaptation de la méthode d'extraction inversée liquide-liquide décrite par Gaudreault *et al.* (2009). La méthode a d'abord été validée au laboratoire de pharmacologie de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Montréal à l'aide des échantillons suivants : un plasma vierge provenant d'un chien n'ayant reçu aucun P.A., ainsi que les échantillons plasmatiques de l'un des sujets de l'étude. Pour cette validation, les limites de quantification inférieures et supérieures ont été établies à 7,81 et 4000 ng/ml respectivement. La variabilité des résultats notée ayant été jugée satisfaisante, le protocole a ensuite été appliqué à l'ensemble des échantillons plasmatiques collectés.

D'abord, 75 µl de bupivacaïne 10 µg/ml (standard interne ou S.I.) et 175 µl de carbonate de sodium 10% ont été ajoutés à 0,5 ml de plasma décongelé. Pour compléter l'extraction, 3 ml de n-hexane:méthylène (4:1, v/v) ont été ajoutés, puis la solution agitée avec précaution pour 30 min. Après centrifugation, la phase organique a été séparée et combinée à 250 µl d'acide sulfurique 50 mM afin de permettre l'extraction inverse. Les tubes ont été vortexés puis centrifugés de nouveau, la phase organique aspirée et jetée puis le solvant résiduel séparé de

l'acide (SpeedVac Plus SC210A<sup>22</sup>). Ensuite, le volume résiduel récolté a été combiné à une phase mobile préparée quotidiennement et constituée d'un mélange de sulfate de sodium 70 mM et d'acétonitrile (ratio 70:30). La solution a été injectée à un débit de 1,5 ml/min et à une température constante de 40°C dans un système HPLC<sup>23</sup> doté d'une colonne de séparation de la phase inverse (particules 5 µm, DI 150 mm x 4,6 mm<sup>24</sup>) et d'un détecteur UV ajusté à 205 nm. L'intégration du pic a été effectuée *via* un système ChemStation, version A.09.01<sup>25</sup> où l'analyte, représenté dans un plasma exempt de tout P.A., a été dilué à partir d'une concentration initiale de 4000 ng/ml jusqu'à la limite de quantification (LLOQ) établie à 31,25 ng/ml. À partir de contrôles de qualité (QC) à 200 et 800 ng/ml, la précision inter-essai a été évaluée à 7%, l'exactitude inter-essai à 96,8% et l'exactitude intra-essai à 97,1%. Les concentrations obtenues ont été calculées à partir de la courbe de calibration quotidienne.

## **B. Analyses pharmacocinétiques non-compartmentales**

Les données pharmacocinétiques brutes de chaque sujet ont d'abord été analysées individuellement à l'aide d'une analyse exploratoire non-compartmentale basée sur la théorie des moments statistiques. Ainsi, les valeurs individuelles d'AUC ont été estimées par la méthode de sommation des trapèzes de type « linear up/log down », avec extrapolation de la pente terminale à partir des deux à huit dernières concentrations plasmatiques mesurées. Des estimés initiaux ont été obtenus pour plusieurs paramètres PK à partir des équations détaillées en section 1.5 :

- Clairance apparente totale ( $CL_T/F$ ),
- Temps de résidence moyen (MRT),

---

<sup>22</sup> Savant Instruments, Farmingdale, NY, USA

<sup>23</sup> Hewlett Packard, Wilmington, DE, USA

<sup>24</sup> Phenomenex, Torrance, CA, USA

<sup>25</sup> Agilent Technologies, Santa Clara, CA, USA

- Volume apparent de distribution pendant la phase terminale ( $V_z/F$ )
- Constante terminale ( $\lambda_z$ )

Les valeurs individuelles de  $C_{max}$  et  $T_{max}$  ont été déterminées directement à partir des données brutes. Finalement, une validation allométrique des données obtenues a ensuite été effectuée à partir de valeurs connues chez l'humain, le cheval, le chien et le chat.

### C. Analyse pharmacocinétique compartimentale

Les paramètres estimés par approche non-compartimentale ont ensuite été intégrés dans une analyse compartimentale effectuée à partir du logiciel ADAPT-5.<sup>26</sup> Trois séries d'équations différentielles ont été développées pour correspondre aux modèles d'administration extravasculaire décrits et représentés dans la publication #1 :

- A) modèle à un compartiment d'élimination avec un processus d'absorption simple de premier ordre ( $k_{a1}$ );
- B) modèle à un compartiment d'élimination avec double processus d'absorption de premier ordre ( $k_{a2}$ );
- C) modèle à un compartiment d'élimination avec double processus d'absorption d'ordre 0 ( $k_{01}$  et  $k_{02}$ ).

Les données de chaque procédure ont été analysées simultanément avec ces trois modèles PK. Ces modèles ont été résolus *via* un algorithme de vraisemblance maximale avec maximisation de l'espérance (MLEM), en présumant une distribution log-normale des paramètres PK et 3000 itérations par essai (D'Argenio *et al.*, 2009). Le choix final du modèle

---

<sup>26</sup> ADAPT software, Version 5, Biomedical Simulations Resource, USC, San Diego, CA, USA



le plus approprié s'est basé sur le critère d'information d'Akaike ainsi que l'examen visuel de la dispersion des résidus.

## **2.10 - Analyses statistiques**

Les analyses statistiques ont été effectuées *via* les logiciels SAS<sup>27</sup> et Excel®<sup>28</sup>. Des statistiques descriptives ont été employées pour évaluer les caractéristiques démographiques de l'échantillon (n=8), et les données rapportées sous la forme « moyenne (SD) », où SD est l'écart-type. Le temps nécessaire à l'exécution du bloc a été examiné *via* un test de t pour données appariées. Les impacts mesurables de l'identification nerveuse, la durée du bloc sensitif, l'évaluation de la démarche et l'examen du bloc moteur ont été analysés par des équations d'estimation généralisées appliquées, soit l'extension du modèle linéaire généralisé pour mesures répétées corrélées (Littell *et al.*, 2006). Les paramètres PK obtenus par l'analyse compartimentale ont été comparés par des tests de t effectués sur les données brutes ou log-transformées. Un seuil de signification de  $\alpha = 0,05$  a été déterminé pour l'ensemble des tests statistiques.

---

<sup>27</sup> SAS 9.3 Version. SAS Institute Inc., Cary, NC, USA

<sup>28</sup> Microsoft Office Excel® 2007, Microsoft Canada SA, Mississauga, ON, CA

# Chapitre 3 - Résultats

## 3.1 - Premier manuscrit

### Pharmacokinetics of lidocaine hydrochloride administered with or without adrenaline for the paravertebral brachial plexus block in dogs

Amélie Choquette,<sup>1</sup> Eric Troncy,<sup>1</sup> Martin Guillot,<sup>1</sup> France Varin<sup>2</sup> & Jérôme del Castillo<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Québec's Animal Pharmacology Research Group (GREPAQ), Department of Veterinary Biomedical Sciences, Université de Montréal.

<sup>2</sup> Faculty of Pharmacy, Université de Montréal.

#### **A. Abstract**

*Background:* Adrenaline is known to prolong the duration of local anesthesia but its effects on the pharmacokinetic processes of local anesthetic drugs are not fully understood. Our objective was to develop a compartmental model for quantification of adrenaline's impact on the pharmacokinetics of perineurally-injected lidocaine in the dog.

*Methods:* Dogs were subjected to paravertebral brachial plexus block using lidocaine alone or adrenergic lidocaine. Data was collected through a prospective, randomised, blinded, crossover protocol performed over three periods. Blood samples were collected during 180 minutes following block execution. Compartmental pharmacokinetic models were developed and their goodness-of-fit were compared. The lowering effects of adrenaline on the absorption of lidocaine were statistically determined with one-sided tests.

*Results:* A one-compartment disposition model with two successive zero-order absorption processes best fitted our experimental data. Adrenaline decreased the peak plasma lidocaine concentration by approximately 60% ( $P < 0.001$ ), decreased this local anesthetic's fast and slow zero-order absorption rates respectively by 50% and 90% ( $P = 0.046$ , and  $P < 0.001$ ), which respective durations were prolonged by 90% and 1300% ( $P < 0.020$  and  $P < 0.001$ ).

*Conclusion:* Lidocaine demonstrated a previously unreported atypical absorption profile following its paravertebral injection in dogs. Adrenaline decreased the absorption rate of lidocaine and prolonged the duration of its absorption.

KEYWORDS: lidocaine, adrenaline, pharmacokinetics, zero-order, dual absorption.

## **B. Introduction**

The concept of multimodal and pre-emptive analgesia has popularized the use of local and regional anesthetic blocks in small animal veterinary practice (Skarda & Tranquilli, 2007a). Newly implemented dosage regimens, drug combinations and block techniques improve pain management for a variety of medical or surgical conditions (O'Donnell & Iohom, 2009; Mosing *et al.*, 2010; Trumpatori *et al.*, 2010). Yet, the range of desensitization techniques is much narrower for the canine forelimb than for the hindlimb. The subscapular approach to the brachial plexus block is efficacious at desensitizing the forelimb from elbow to toes, but its effect proximal to the elbow is unpredictable at best (Bailey & Kitchell, 1987; Duke, 2000). By targeting the nerve roots as they exit the vertebral foramen, the original and the modified paravertebral blocks of the brachial plexus (Lemke & Creighton, 2008) seem promising for anesthetising the shoulder and brachium, but both approaches give inconsistent results and warrant further investigation.

Lidocaine is used in a variety of local anesthetic procedures, both in human and veterinary medicine, and its pharmacokinetics has been studied in different species for over 40 years (Bennet *et al.*, 1982, Cox *et al.*, 2011). Its fate after intravenous and extravascular administration has been studied with different formulations, dosages or anesthetic contexts (Feary *et al.*, 2005; Thomasy *et al.*, 2005, Gerner *et al.*, 2010). Yet, we are unaware of a published study describing the pharmacokinetics of lidocaine following peripheral nerve block in dogs.

Furthermore, several local anesthetics are available in solutions containing adrenaline, which decreases the regional blood flow and the rate of lidocaine absorption at injection site, hence

extending the duration of the exposure of the targeted nerves to effective anesthetic concentrations (Skarda & Tranquilli, 2007b). Still, the effects of adrenaline on the absorption of lidocaine have not been thoroughly characterized (Sinnott *et al.*, 2003), at least for this particular technique.

Among the few publications describing the effect of adrenaline on the pharmacokinetics of extravascularly-administered local anesthetics, one used an interesting model to quantify the effect of adrenaline on the absorption of levobupivacaine following caudal epidural administration in children (Chalkiadis *et al.*, 2013): these investigators fitted the drug's time-concentration data to a model with two distinct first-order absorption rate constants whose onsets were separated by a lag time. We hypothesized that this model could (1) be applied to other amide-type local anesthetics and extravascular administration sites, including the brachial plexus, and (2) accurately measure the lowering effects of adrenaline on the absorption rate of lidocaine. To verify our hypotheses, we performed a pharmacokinetic study of lidocaine either alone or combined with adrenaline. Our objectives were: first, to compare the goodness-of-fit of the above-described dual-absorption compartmental model (alternative model) and of the basic one-compartment model with a single first-order absorption process (standard model) to the plasma lidocaine data of both drug formulations (*i.e.* plain and adenalinated lidocaine). Second, to determine whether the model with the highest goodness-of-fit could be further improved, and third, to quantify the effect of adrenaline on the absorption pharmacokinetics of lidocaine by analyzing the time-concentration data of both drug formulations with the best model.

## **C. Material & Methods**

### Animals

The research protocol was approved by the Institutional Animal Care and Use Committee (protocol #Rech-1574). Eight healthy female beagles, 2 to 5 years old, and weighing 11 (1.3) [mean (SD)] kg were used. Initial health status was assessed with a physical examination and

standard blood tests (hematocrit, total proteins, uremia). Prior to each anesthesia, dogs were re-examined, weighed and fasted for 12 hours with free access to water.

### Study design and procedures

Dogs were sedated with an intramuscular combination of 10 µg/kg medetomidine hydrochloride and 0.1 mg/kg butorphanol tartrate. A 30-mm 20-gauge cephalic intravenous catheter was placed in the right cephalic vein for drug administration and blood sampling. Anesthesia was then induced with propofol to effect (maximum dose of 4 mg/kg), followed by endotracheal intubation and maintenance with ≈2% isoflurane in oxygen. Once the anesthesia depth was stabilized according to clinical signs, dogs were positioned in right recumbency, with the left forelimb pulled far caudally to improve visualization of the cervical seventh (C7) transverse process and the head of the first rib. To minimize the variability in block execution, all injections were performed on the left forelimb by the same left-handed investigator (**initials blinded for review**). The fur along the lateral aspect of the neck was clipped from the transverse processes of C4 to the mid-scapula and from the spinous processes to the jugular groove. The skin was disinfected with isopropanol, which was also used instead of gel to facilitate transducer-skin contact. Ultrasound imaging (M-Turbo Vet®; FUJIFILM SonoSite Inc., Bothell, WA), was performed with a 6-15 MHz linear probe (HFL 50X Linear Transducer; FUJIFILM SonoSite Inc., Bothell, WA), using color-flow Doppler.

The ultrasound approach of Bagshaw *et al.* (2009) was used in order to position the insulated needle (Echostim facet tip, 21-gauge, 40 mm; Havel's Inc., Cincinnati, OH, USA) as close as possible to the nerve roots of C6, C7, and the junction of C8 and T1. Great care was taken not to lacerate/puncture a vessel or the targeted nerve sheath. Once the needle in position, the electrical stimulation technique (Stimuplex® Dig RC, Braun Medical Inc., Bethlehem, PA, USA) was combined to ultrasound visualisation in order to validate needle positioning through the characteristic motor responses for each root: shoulder rotation with C6, elbow flexion with C7 and carpus/digits flexion with C8-T1 (Lemke & Creighton 2008). Details of the loco-regional block are subject of a separate publication (**citation blinded for review**).

Dogs were assigned to one of two treatment groups using a block balanced randomized ([www.graphpad.com/quickcalcs](http://www.graphpad.com/quickcalcs)) crossover design. The randomization was controlled for age, gender and body weight. Treatments consisted of commercially available injectable solutions containing 20 mg/mL of lidocaine hydrochloride, either alone (**trade mark and manufacturer blinded for review**) or combined with 0.01 mg/mL adrenaline (**trade mark and manufacturer blinded for review**). Both formulations were diluted with sterile physiological saline at a 1:1 volume ratio prior to administration. For every block, lidocaine was administered at a 2 mg/kg dosage per nerve root, to a total dose of 6 mg/kg per dog. After the third injection, isoflurane administration was immediately stopped and atipamezole hydrochloride administered intramuscularly at a dose of 50 µg/kg. Dogs were oxygenated until extubation and warmed as needed until they were awoken and capable of standing.

At the request of the bioethical committee, the dogs were used in three periods with a four-week washout between the first two treatments, and two weeks between second and third treatments. All washout periods exceed by at least 295 times the average 0.88h terminal half-life of lidocaine in dogs (Wilcke *et al.*, 1987). In order to assure blindness of the investigators responsible for block execution and data collection, (**initials blinded for review**) was in charge of randomization protocol and solution preparation.

## Pharmacokinetics

### *Blood sampling*

One mL of blood was drawn *via* the cephalic vein catheter before each blood sampling to remove its heparin lock. Then, 3 mL of blood were collected in heparin tubes at 5, 8, 12, 16, 20, 30, 45, 60, 80, 100, 130, and 180 minutes after the time of first injection of plain or adrenergic lidocaine ( $t_0$ ). A 3-mL blood sample was additionally drawn at approximately 2 minutes after each lidocaine injection to detect a possible variation in drug absorption rate across injection sites. The precise time of blood sampling was noted. The samples were kept on crushed ice for a maximum of 8 hours and then centrifuged at  $1300 \times g$  and  $4^\circ\text{C}$  for 10 minutes. Plasma was harvested and stored at  $-80^\circ\text{C}$  pending analysis.

### *Sample processing and analysis*

The plasma lidocaine concentrations were measured using an adaptation of a published liquid-liquid back-extraction procedure (Gaudreault *et al.*, 2009). Briefly, 75  $\mu\text{L}$  of internal standard (I.S.) bupivacaine 10  $\mu\text{g}/\text{mL}$  solution (Sigma-Aldrich, Milwaukee, WI, USA) and 175  $\mu\text{L}$  of sodium carbonate 10% were added to 0.5 mL of plasma. The extraction was completed by adding 3 mL of n-hexane:methylene (4:1, v:v) and agitating gently for 30 minutes. After centrifugation, organic layers were transferred and combined to 250  $\mu\text{L}$  of sulfuric acid 50 mM for back extraction. The tubes were vortexed and centrifugated again, the organic phase was then aspirated to waste and residual solvent removed from the acid (SpeedVac<sup>TM</sup> Plus SC210A; Savant Instruments, Farmingdale, NY, USA). The residual volume was reconstituted in a mobile phase consisting in a 70:30 mixture of 70 mM sodium sulfate and acetonitrile, and injected into a HP1050 HPLC system (Hewlett Packard, Wilmington, DE, USA) fitted with a C<sub>8</sub> reversed-phase separation column (particle size 5 $\mu\text{m}$ , 150 mm x 4.6 mm inner diameter; Phenomenex, Torrance, CA, USA), and an UV detector set at 205 nm. Peak integration was performed using the Chem Station version A.09.01 (Agilent Technologies, Santa Clara, CA, USA). The mobile phase was prepared daily, injected at a 1.5 mL/min flow rate and maintained at 40 °C. The analyte was spiked into a pool of drug-free plasma (4000 ng/mL) that was further diluted to yield standards at various concentrations down to the lowest limit of quantification (LLOQ) of 0.03125 mg/L.

The inter-assay precision and accuracy were 7% and 96.8%, respectively. The intra-assay accuracy was 97.1%, as assessed at two quality control concentrations (0.200 and 0.800 mg/L). The back-calculated concentrations were determined from the calibration curve of the day.

### *Pharmacokinetic analysis*

The plasma concentration *versus* time data was subjected first to an exploratory non-compartmental analysis. The maximum plasma concentration ( $C_{\text{max}}$ ) and time to maximum concentration ( $t_{\text{max}}$ ) were determined directly from the data, and the total area under the curve (AUC) was calculated using the “linear-up / log-down” trapezoidal method. The terminal rate constant ( $\lambda_z$ ), the AUC extrapolation to infinity, and the apparent total clearance (CL/F) and

volume of distribution (V/F) were estimated using standard formulae. Then, the estimated CL/F and V/F were used as initial parameter values in the population PK analysis using the ADAPT-5® software (ADAPT-II® software, Version 5; Biomedical Simulations Resource, USC, San Diego, CA, USA).

To achieve our first objective, two sets of differential equations were developed (Fig. 1, panels A and B). The first set (Model A – “null hypothesis”) comprised a pair of one-compartment disposition systems, one per drug formulation coded with subscript  $j$ , with common CL/F and V/F and a single first-order absorption process ( $k_{a,j}$ ) for each system. The second set (Model B – “alternative hypothesis”) was identical to Model A, except that each compartmental system had two first-order absorption processes ( $k_{a1,j}$  and  $k_{a2,j}$ ), of which  $k_{a2,j}$  was regulated by a lag time ( $\tau_j$ ). In addition, a partition parameter ( $f_j$ ) estimated the dose fractions absorbed by each uptake process.

To achieve our second objective, the residual analysis of Models A and B revealed that Model B could be refined into Model C (Figure 1, panel C) by replacing the  $k_{a1,j}$  and  $k_{a2,j}$  of each compartmental system with two zero-order absorption processes ( $k_{01,j}$  and  $k_{02,j}$ ) that are active only for a specific duration (respectively,  $Dur_{1,j}$  and  $Dur_{2,j}$ ).

To fulfill our third objective, the data of both treatments (plain and adrena­lized lidocaine) was analyzed simultaneously and compared using all three pharmacokinetic models. The models were solved with maximum likelihood expectation-maximization methods (MLEM) using 3000 importance samples per iteration (D’Argenio *et al.*, 2009), assuming log-normally distributed pharmacokinetic parameters, and a diagonal covariance matrix of estimable parameters. Model selection was based both on the value of the Akaike goodness of fit information criterion (AIC; Yamaoka *et al.*, 1978) and by comparing the scattering of standardized regression residuals (D’Argenio *et al.*, 2009).

### *Statistical analysis*

Statistical analysis was conducted using SAS® (SAS 9.3 Version; SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) and visualized using Excel (Microsoft Office Excel® 2007; Microsoft Canada SA,



Mississauga, ON, CA). Descriptive statistics were used to assess group demographics, and values reported as percentages or mean (standard deviation, or SD). The estimated absorption kinetic parameters of the compartmental analysis, as well as  $C_{\max,j}$  and  $t_{\max,j}$ , were compared at the  $\alpha = 0.05$  significance level using one-sided Student's t tests on the raw or log-transformed values (*e.g.* for  $\ln(k_{0i})$ ,  $H_0: \mu(\text{adrenalinated lidocaine}) \geq \mu(\text{plain lidocaine})$ , and for  $\ln(\text{Dur}_i)$ ,  $H_0: \mu(\text{adrenalinated lidocaine}) \leq \mu(\text{plain lidocaine})$ , in compliance with the hypothesized lowering effects of adrenaline on the absorption rate of lidocaine).

#### **D. Results**

The crossover study was completed within a 3-month span. Seven dogs were available for the first period, and eight dogs for the second: therefore, we performed a 3<sup>rd</sup> period with the missing dog plus three others (1 adrenalinated lidocaine, 2 plain lidocaine) that already completed the cross-over. In consequence, ten blocks were performed with plain lidocaine and nine with adrenalinated lidocaine.

The three injections were administered to each subject within four minutes. No significant cardio-pulmonary or hemodynamic effect, as indicated through respiratory rate, heart rate or blood pressure, was recorded during block execution. Two dogs developed a Horner's syndrome that resolved in 130 minutes following the reversal of anesthesia.

The individual time-courses of plasma lidocaine concentration following administration of the plain and adrenalinated lidocaine formulations are shown in Fig. 2. The elimination phase following  $C_{\max}$  was visibly steeper for plain lidocaine than for adrenalinated lidocaine. In addition, the inter-individual variability was greater for adrenalinated lidocaine during the first 50 minutes following drug administration.

#### Model selection

Model A had a lower AIC value than model B (-2859.34 vs. -2524.94, respectively), but the scattering of its standardized regression residuals as a function of predicted plasma concentrations showed departure from the abscissa for both lidocaine formulations (Fig. 3,

panels A and C), indicating respectively that this model underestimated the higher plasma lidocaine concentrations of the plain lidocaine formulation, but overestimated the ones of the adrenalinated lidocaine formulation. In addition, the plot of its standardized residuals as a function of time was curvilinear (Fig. 4, panels A and C) and showed large variability in the first 50 minutes of sampling as compared to model B (Fig. 4, panels B and D), indicating that Model A did not predict the absorption and peak phases of the kinetic profiles of both lidocaine formulations. Therefore, model B was selected for further refinement.

Model C had the smallest AIC value (-2913.48) of all three models and, compared with Model B (Fig. 5, panels A and C), standardized residuals as a function of time were closer to the abscissa, in particular during the first 50 min following administration of either lidocaine formulation (Fig. 5, panels B and D). In addition, the scattering of observed vs. model-predicted plasma concentration data of Model C was closer to the identity line and was less dependent on concentration as compared to Models A and B (Fig. 6).

#### Lidocaine absorption kinetics and adrenaline effects

Model C was selected to elucidate the absorption kinetics of lidocaine and examine the effect of adrenaline. Fig. 7 presents the time-course of observed and model-predicted plasma lidocaine concentrations for two subjects, which respectively show the best (dog B) and worst (dog E) goodness-of-fit.

The population pharmacokinetic parameters of lidocaine in dogs dosed with the plain and adrenalinated lidocaine formulations are detailed in Table 1. Adrenaline significantly decreased the  $C_{max}$ ,  $\tau$ ,  $k_{01}$  and  $k_{02}$  of lidocaine by roughly 60%, 60% 50%, and 90%, respectively ( $p < 0.05$ ). It also significantly increased the durations of  $k_{01}$  and  $k_{02}$  by 90% and 1300%, respectively ( $p < 0.02$ ). The estimated  $t_{max}$  and  $f$  did not significantly differ among formulations ( $p > 0.05$ ).

### **E. Discussion**

The results reported herein support our hypothesis regarding the ability of our alternative compartmental model at accurately measuring the lowering effect of adrenaline on the

absorption rate of perineurally-administered lidocaine in dogs. The estimated absorption kinetic parameters reported in Table 1 are consistent with a slower, prolonged systemic uptake of the adrenergically-activated local anesthetic from the injection sites.

The absorption phase of lidocaine was visibly biphasic for both dosing formulations, with a first fraction  $f$  that was absorbed at a faster rate, and a second dose fraction  $(1 - f)$  that was absorbed at a slower rate. In the case of plain lidocaine, both absorption rates were faster than the elimination rate of lidocaine, which induced a shoulder in the absorption phase of the kinetic profile. But in the case of adrenergically-activated lidocaine, the 2<sup>nd</sup> absorption rate was slower than the elimination rate of the drug (*i.e.* flip-flop kinetics), which induced either a plateau or a shallow decreasing slope after  $C_{max}$ . This and the visible trends in the standardized regression residuals (Figures 3 and 4: panels A and C) warranted the rejection of the “null hypothesis” Model A despite its lower AIC value as compared to model B. Such biphasic absorption kinetics for lidocaine and other local anesthetics in human beings has already been reported by several investigators (Burm *et al.*, 1987; Tucker & Mather, 1979; Simon *et al.*, 2004; Karmakar *et al.*, 2005, Gaudreault *et al.*, 2012). The mechanistic basis of this model cannot be ascertained from our data, but at least 4 options are possible. First, the fast absorption compartment may represent the dissolved drug molecules present at the site of injection receiving the highest blood supply, and the slow absorption compartment the drug molecules in a region of the injection site that receives a lower level of blood perfusion (Karmakar *et al.*, 2005). Second and consistent with our observations of dyes injected in the paravertebral brachial plexus of canine cadavers, the fast absorption compartment may represent an anatomical site proximal to a diffusion obstacle (*i.e.* fascia or fatty tissue), and the slow absorption compartment may represent the site distal to it. Third, the fast and slow absorption components may respectively reflect the blood *vs.* lymphatic transit pathways from the injection site to the systemic bloodstream. This possibility is receiving increased attention in parallel with the current development of therapeutic proteins and other large drug molecules (McLennan *et al.*, 2005). Fourth, the dual fast/slow absorption may reflect a process of precipitation of this lipophilic drug at the site of injection. This phenomenon may result from the resorption of the aqueous drug solvent and the pH shift caused by the buffered interstitial fluids, which may increase the injection site drug concentration to the point of saturation (Ballard, 1975).

The regression residuals of model B (*i.e.* with asynchronous fast and slow first-order absorption rate constants) scattered randomly over the abscissa of model-predicted concentration (Figure 3, panels B and D), but an N-shaped trend was detected for the residuals of the first 50 minutes after drug injection, especially with plain lidocaine administration (Figure 4, panels B and D). Therefore, this model misspecification suggestive of an atypical drug absorption process warranted the refinement of model B (Zhou *et al.*, 2003).

One possible modification is to replace the dual first-order, asynchronous absorption rates with two zero-order, time-constrained absorption rates, a strategy tried by Chaldiakis *et al.* (2013) for their epidural block data. Although these authors found that the goodness-of-fit of this alternative model was lower than their original model, other authors have found it useful to fit the *i.m.* absorption kinetics of several other aqueous drug products such as trovafloxacin (Mahmood *et al.*, 2015), pralidoxime (Abbara *et al.*, 2010), or recombinant human luteinizing hormone (Le Cottonnec *et al.*, 1998). Another possible modification is to use two asynchronous inverse-gaussian absorption processes, a strategy that successfully quantified the effect of adrenaline on the uptake of ropivacaine in a thoracic paravertebral or a femoral nerve block (Karmakar *et al.*, 2005; Gaudreault *et al.*, 2012). In the current study, we improved our model by using the dual zero-order, time-constrained, asynchronous absorption rates. This alternative Model C had a markedly lower AIC value as compared to models A and B, an improved overall goodness-of-fit (Fig. 6), and random scattering of residuals over the abscissas, both as a function of model-predicted lidocaine concentration and as a function of time (Fig. 4 panels B and D, and Fig. 5 panels B and D).

In contrast with the studies cited above (Chalkiadis *et al.*, 2013; Karmakar *et al.*, 2005, Gaudreault *et al.*, 2012), the time-course of plasma lidocaine concentration had quasi-straight absorption phase slopes with abrupt slope changes (Figure 7), a shape that resembles a short stepwise *i.v.* infusion and is suggestive of at least two zero-order absorption processes (Zhou *et al.*, 2003). This hypothesis was confirmed by comparing the AIC for models B and C. Our study design cannot elucidate the physiological determinants of a zero-order absorption profile of the tested aqueous solutions of lidocaine hydrochloride, but such atypical absorption behavior may be associated with the lymphatic uptake of precipitated drug molecules (McLennan *et al.*, 2005)

or their dissolution by the rate-limiting turnover of interstitial fluid, resulting in pseudo zero-order absorption (Mahmood *et al.*, 2015). Further research is needed to confirm this hypothesized mechanism for lidocaine hydrochloride (Wu *et al.*, 2013).

In contrast with the local anesthetics tested by Chalkiadis *et al.* (2013) and by Karmakar *et al.* (2005), the zero-order absorption rates ( $k_{01}$  and  $k_{02}$ ), their respective durations ( $Dur_1$  and  $Dur_2$ ), and the lag time for the onset of the second absorption rate significantly differed between formulations ( $P < 0.05$ ). These changes in the absorption kinetics of lidocaine resulted in a significantly lower  $C_{max}$ , hence a lower toxicity potential (Burm *et al.*, 1986). Interestingly, no significant difference was found for the partition coefficient  $f$ , a result that differs from the reported effect of adrenaline on the caudal epidural absorption kinetics of levobupivacaine in humans (Chalkiadis *et al.*, 2013), and of ropivacaine injected paravertebrally in the thorax region (Karmakar *et al.*, 2005). In both studies, adrenaline significantly decreased the dose fraction that was absorbed from the fast-absorption compartment.

One limitation to our study is the lack of a study arm where each lidocaine solution was administered intravenously to the dogs. This precluded the estimation of the disposition pharmacokinetic parameters  $CL$  and  $V$ , of its terminal elimination rate, and of the absolute bioavailability  $F$ . But using one or more i.v. study arms in the same dogs may decrease the intrinsic clearance of lidocaine (Ngo *et al.*, 1997) and hinder the elucidation of the effects of adrenaline on its absorption kinetics. Still, the disposition pharmacokinetic parameters estimated in this study are comparable to those of previous studies: Wilcke *et al.* (1983) reported a  $CL$  of  $0.04 \text{ L}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$  and a  $V$  of  $1.44 \text{ L}\cdot\text{kg}^{-1}$  after a lidocaine i.v. bolus, and Wilson *et al.* (2004) reported a 70 min terminal half-life after a single intraperitoneal and incisional administration of lidocaine in dogs, with a calculated average  $CL/F$  of  $0.056 \text{ L}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ .

Additional limitations of this study include the small number of subjects, and the narrow blood sampling window, especially for the adrenergically administered lidocaine administration. But the latter problem was circumvented by assuming that, at the dose and dosing interval used here, adrenaline has negligible effects on the disposition kinetics of lidocaine. This enables the use of a compartmental model where the PK systems for plain and adrenergically administered lidocaine share

identical CL/F and V/F, and therefore the terminal slope can be detected even if one sampling time of the adrenergically modified lidocaine formulation occurred in the elimination phase.

The tested drugs were administered under isoflurane general anesthesia, which was shown to alter lidocaine's pharmacokinetic parameters in cats (Thomas et al. 2005). However, anesthesia was stopped as soon as the last block injection was completed, and therefore most blood samples were taken on ambulatory dogs.

Finally, with respect to the block dosing schedule, Lemay *et al.* (2003) reported some differences in the time-course of plasma lidocaine concentrations after dosing adrenergically modified lidocaine on single *vs.* multiple paravertebral injection sites. The reported differences were recorded only in the early post- $C_{max}$  period. In our study, three injections were administered to each subject within a maximum window of four minutes, and the recorded slope of plasma drug concentrations did not change following each block injection. We therefore chose to consider our dosage regimen as a single administration.

## **F. Conclusion**

In conclusion, we compared for the first time the pharmacokinetics of lidocaine for the paravertebral brachial plexus block on the same dogs. Our results confirm the slowing effect of adrenaline on the systemic absorption rate of lidocaine, and additionally describe the atypical absorption pharmacokinetics of this local anesthetic drug, which is independent of the presence of adrenaline. The physiological and/or physicochemical determinants of this atypical absorption remain to be elucidated. Yet, the consequences of this sequential, time-constrained, zero-order absorption kinetics may explain our limited ability to predict the depth and duration of local anesthesia when the local anesthetic is administered at different doses or in multiple dosings.

## **G. Acknowledgements**

The authors are grateful to Dr. Myriam Charest and Mrs Johanne Couture for their valuable assistance in data collection and analysis.

## H. Figures

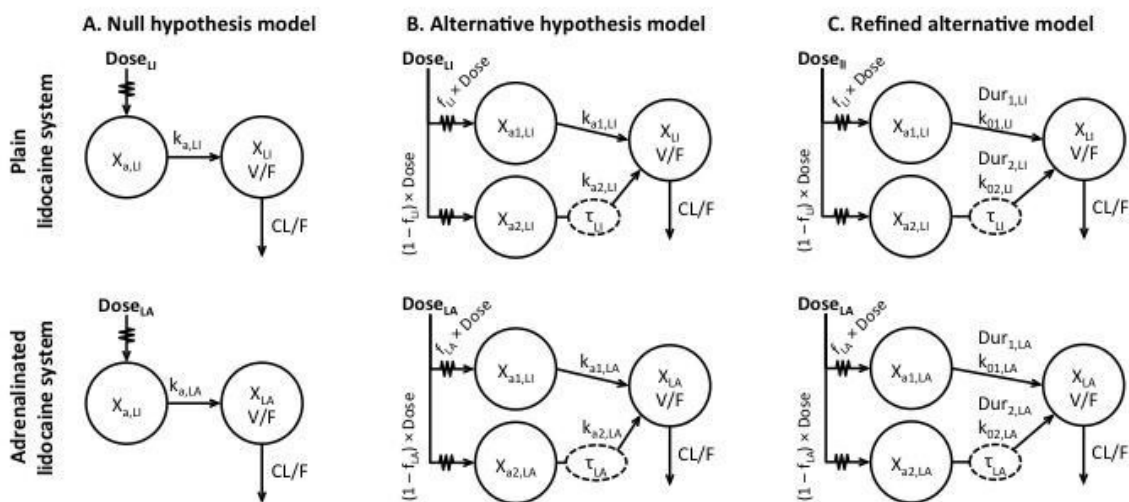


Fig. 3.1.1 - One-compartment open disposition models for extravascular drug administration and with one (left: Model A) or two asynchronous (middle: Model B) first-order absorption rates, or two time constrained, asynchronous zero-order absorption rates (right: Model C).

Legend: CL/F, apparent total clearance; Dose<sub>j</sub>, total amount of lidocaine administered (Note: the subscript j = “LI” codes for the plain lidocaine formulation, and j = “LA” the adrenalinated lidocaine formulation); Dur<sub>1,j</sub>, duration of zero-order absorption from the first (early) absorption compartment; Dur<sub>2,j</sub>, duration of zero-order absorption from the second (late) absorption compartment; f<sub>j</sub>, dose fraction entering the first (early) absorption compartment; k<sub>a,j</sub>, first-order absorption rate constant; k<sub>a1,j</sub>, first-order absorption rate constant of the first (early) absorption compartment; k<sub>a2,j</sub>, first-order absorption rate constant of the second (late) absorption compartment; k<sub>01,j</sub>, zero-order absorption rate of the first (early) absorption compartment; k<sub>02,j</sub>, zero-order absorption rate of the second (late) absorption compartment; V/F, apparent distribution volume; τ<sub>i</sub>, lag-time of the second (late) absorption process; X<sub>j</sub>, amount of drug present in the disposition compartment; X<sub>a,j</sub>, amount of drug present in the absorption compartment; X<sub>a1,j</sub>, amount of drug in the first (early) absorption compartment; X<sub>a2,j</sub>, amount of drug in the second (late) absorption compartment.

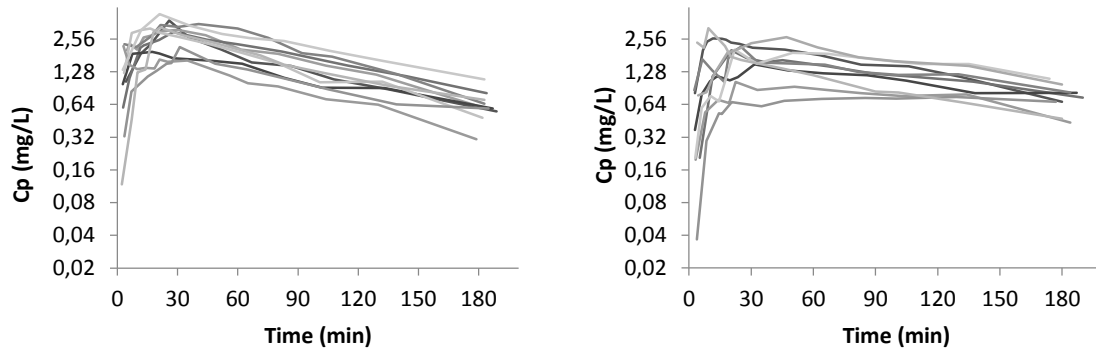


Fig. 3.1.2 - Time-course of individual plasma lidocaine concentrations in dogs injected with the drug alone (left panel) or with adrenaline (right panel) for the neural block of the brachial plexus (Note: the insert plots show the data in semi-logarithmic concentration vs. time coordinates).



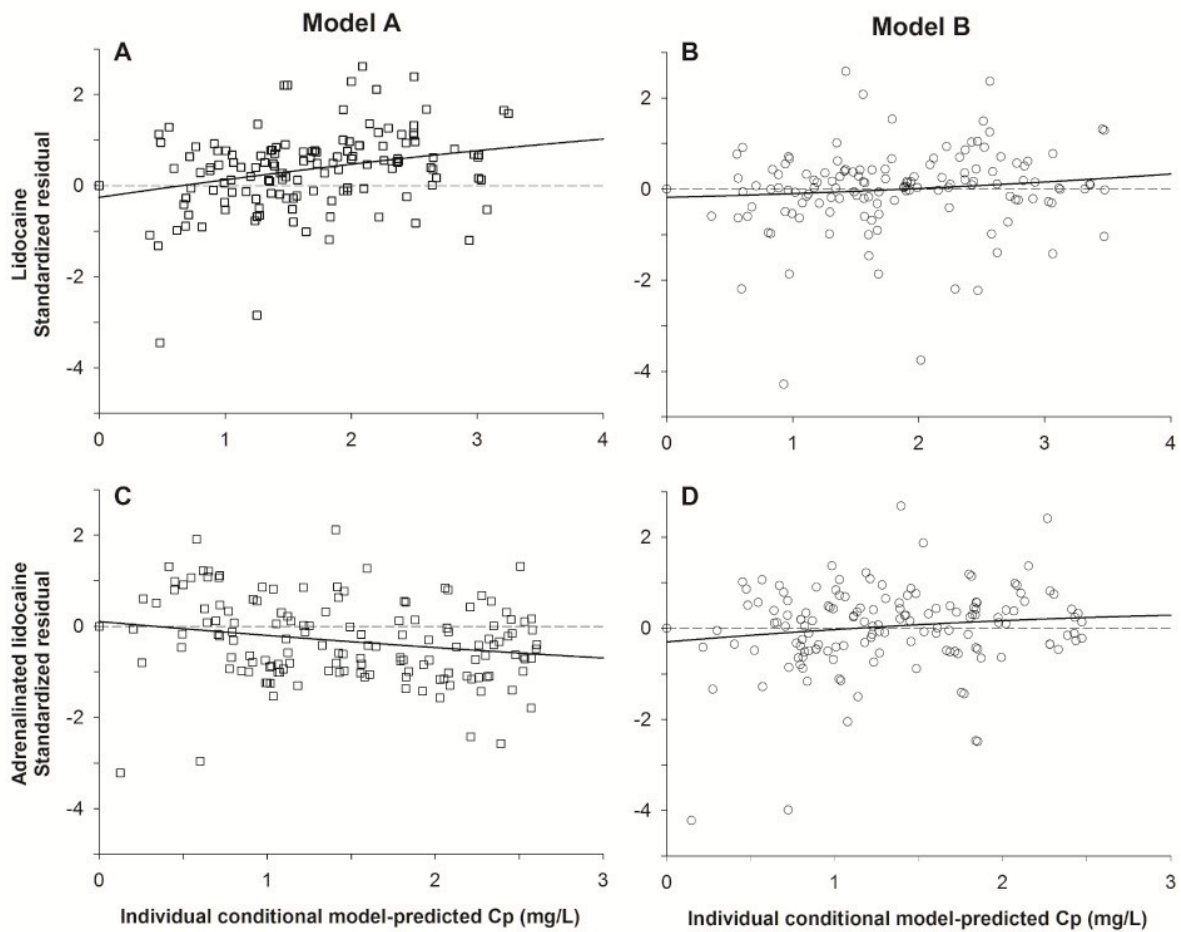


Fig. 3.1.3 - Standardized residuals vs. model-predicted plasma lidocaine concentration for a one-compartment open disposition model with one (Model A: panels A and C) or two asynchronous (Model B: panels B and D) first-order absorption rates, where dogs were given lidocaine alone (panels A and B) or combined to adrenaline (panels C and D). A third degree polynomial curve (continuous line) has been added to highlight the trend in the residuals.

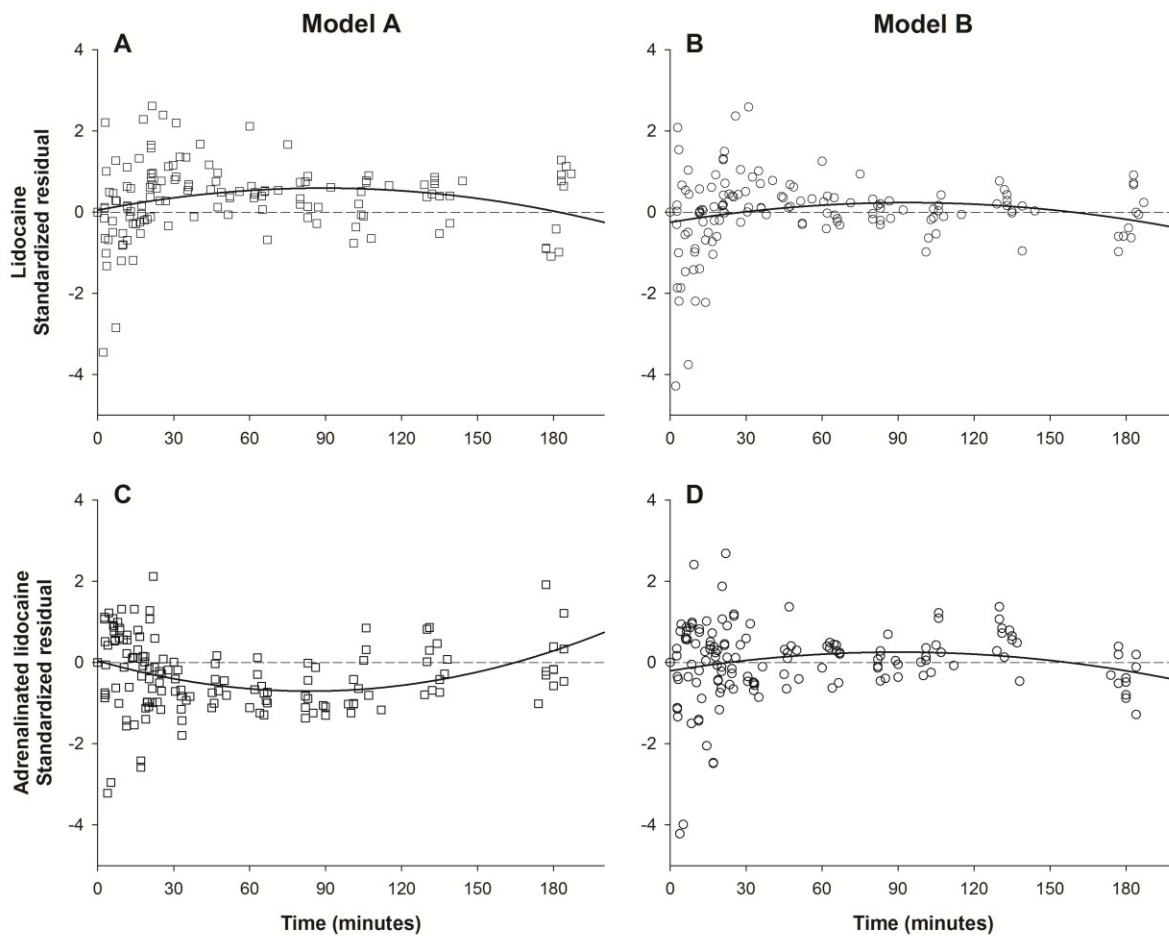


Fig. 3.1.4 - Standardized residuals vs. time for a one-compartment open disposition model with one (Model A: panels A and C) or two (Model B: panels B and D) first-order absorption rates, where dogs were given lidocaine alone (panels A and B) or combined to adrenaline (panels C and D). A third degree polynomial curve (continuous line) has been added to help visualizing the trend in the residuals.

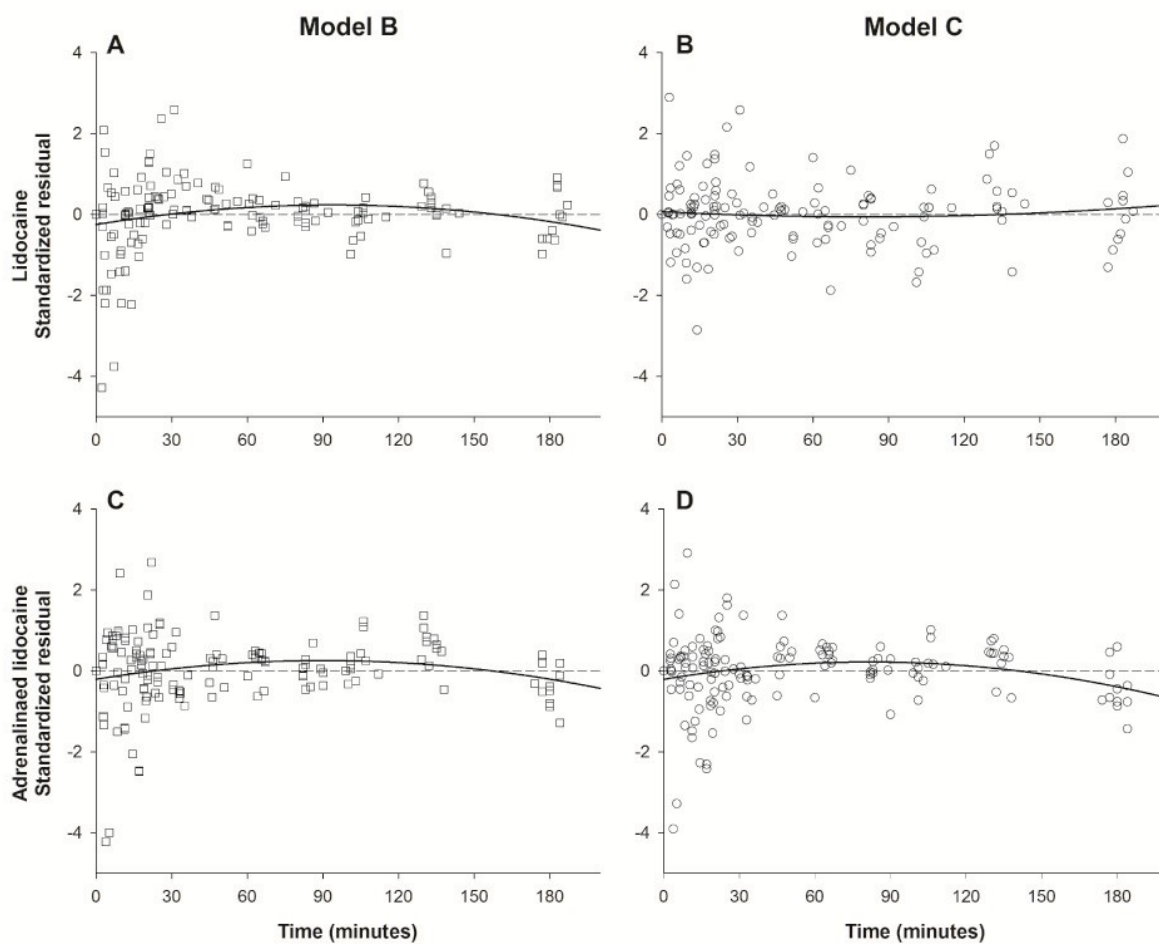


Fig. 3.1.5 - Individual standardized residual vs. time for a one-compartment open disposition model with two asynchronous first-order absorption rates (Model B: panels A and C), and for a one-compartment open disposition model with two asynchronous zero-order, time-constrained absorption rates (Model C: panels B and D) in dogs were given lidocaine alone (panels A and B) or combined to adrenaline (panels C and D). A third-degree polynomial curve (continuous line) has been added to help visualizing the trend in the residuals.

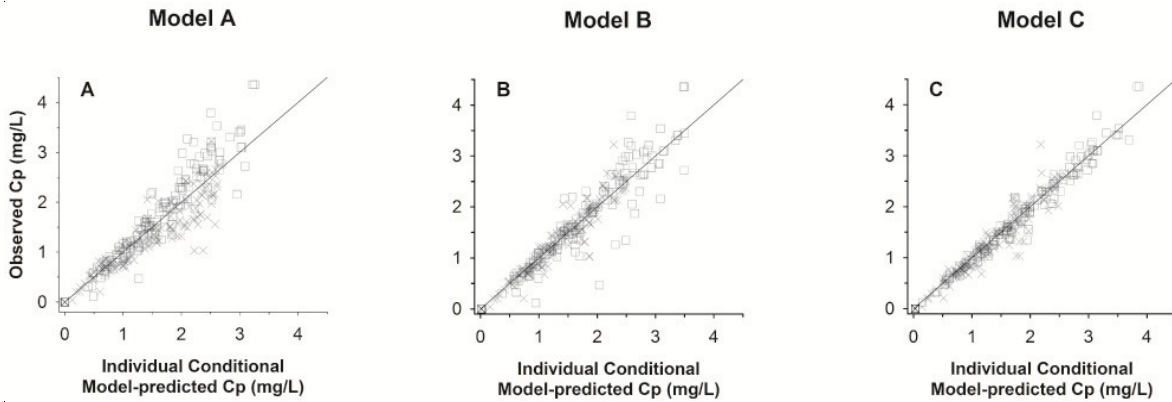


Fig. 3.2.6 - Observed vs. individual model-predicted plasma lidocaine concentrations for a one-compartment open disposition model with a single first-order absorption rate (panel A), a one-compartment open disposition model with two asynchronous first-order absorption rates (panel B), and a one-compartment open disposition model with two asynchronous zero-order, time-constrained absorption rates (panel C) in dogs given lidocaine alone (diamonds) or combined to adrenaline (cross marks). An identity line (*i.e.*  $Y = X$ ) has been added to each plot as the expected relationship.

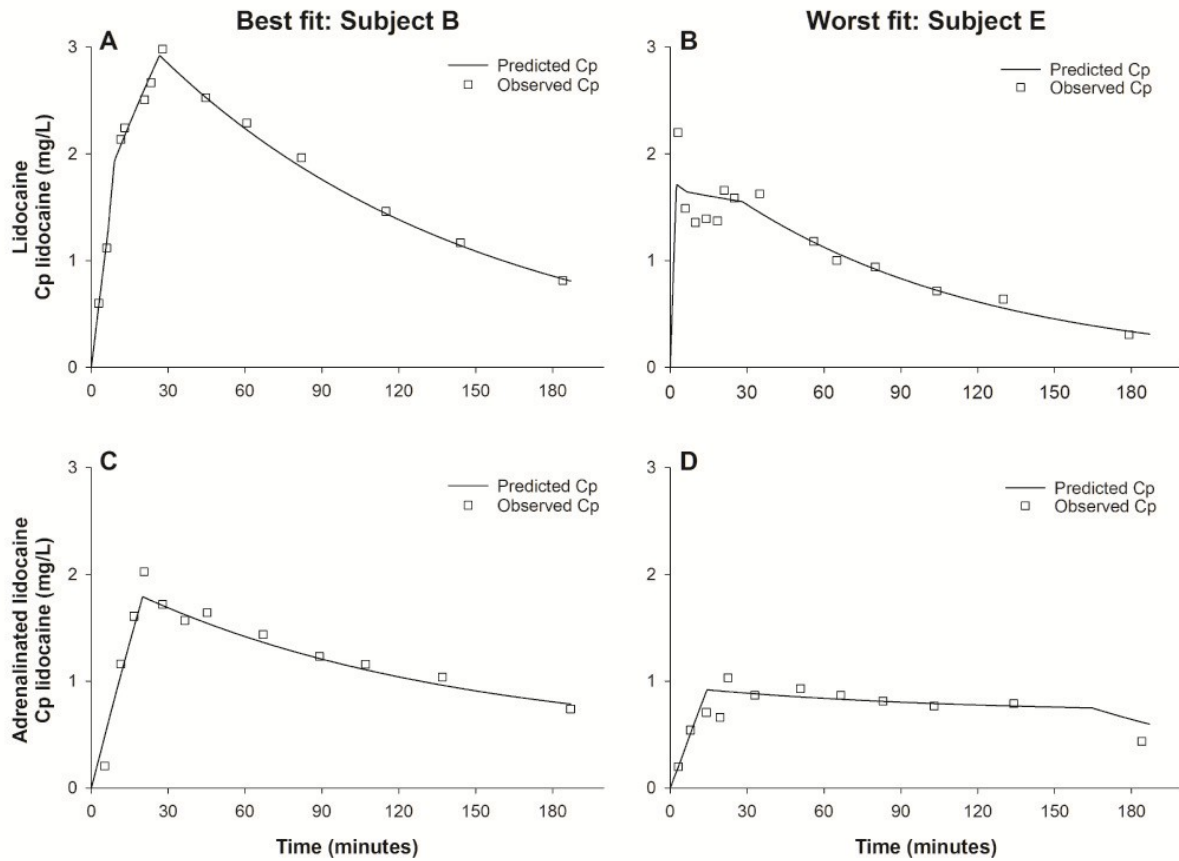


Fig. 3.1.7 - Time-courses of observed plasma lidocaine concentration and concentration curves of the dogs that were best predicted (subject B: **panels A** and **C**) and worst predicted (dog E: **panels B** and **C**) with an open one-compartment disposition model with dual asynchronous, time constrained zero-order absorption rates (i.e. Model C). **Panels A** and **B**: plain lidocaine formulation; **Panels C** and **D**: adrenalinated lidocaine formulation.

Legend: Cp, plasma drug concentration.

## I. Tables

| Parameter        | Unit                                  | Plain<br>formulation | Adrenalinated<br>formulation | <i>P</i> value  |
|------------------|---------------------------------------|----------------------|------------------------------|-----------------|
| CL/F             | L·min <sup>-1</sup> ·kg <sup>-1</sup> |                      | 0.017 (0.005)                | -               |
| V/F              | L·kg <sup>-1</sup>                    |                      | 1.850 (0.580)                | -               |
| λ <sub>z</sub>   | min <sup>-1</sup>                     |                      | 0.009 (0.004)                | -               |
| t <sub>½</sub>   | min                                   |                      | 75.0 (32.3)                  | -               |
| C <sub>max</sub> | mg·L <sup>-1</sup>                    | 2.944 (0.818)        | 1.847 (0.636)                | < <b>0.0001</b> |
| t <sub>max</sub> | min                                   | 19.72 (9.99)         | 13.53 (7.74)                 | 0.1556          |
| Dur <sub>1</sub> | min                                   | 5.77 (3.24)          | 11.30 (7.05)                 | <b>0.0197</b>   |
| Dur <sub>2</sub> | min                                   | 18.10 (4.87)         | 254.00 (129.00)              | < <b>0.0001</b> |
| τ                | min                                   | 6.52 (0.02)          | 3.87 (0.03)                  | < <b>0.0001</b> |
| k <sub>01</sub>  | mg·min <sup>-1</sup>                  | 0.075 (0.055)        | 0.037 (0.029)                | <b>0.0463</b>   |
| k <sub>02</sub>  | mg·min <sup>-1</sup>                  | 0.013 (0.008)        | 0.001 (0.001)                | < <b>0.0001</b> |
| f                | mg·mg <sup>-1</sup>                   | 0.56 (0.22)          | 0.54 (0.15)                  | 0.3640          |

Table 3.1.1 - Estimated pharmacokinetic parameters [mean (log-normal SD)] of lidocaine in dogs undergoing a paravertebral brachial plexus block with plain or adrenalinated lidocaine formulations, and results of statistical testing between formulations. The time-concentration data was analyzed with an open one-compartment disposition model with dual, time-constrained, asynchronous zero-order absorption rates (i.e. Model C; see the Materials & Methods section).

Legend: CL/F, apparent total plasma clearance; C<sub>max</sub>, maximum plasma concentration; Dur<sub>1</sub>, duration of the early absorption phase; Dur<sub>2</sub>, duration of the late absorption phase; f, Dose fraction absorbed during the early absorption phase; k<sub>01</sub>, zero-order rate of the early absorption phase; and k<sub>02</sub> zero-order rate of the late absorption phase; λ<sub>z</sub>, terminal disposition rate constant; t<sub>½</sub>, terminal half-life; τ, delay of the onset of the late absorption phase; t<sub>max</sub>, time of maximum plasma concentration; V/F, apparent distribution volume-

## **3.2 - Second manuscript**

### **Comparison of lidocaine and lidocaine-adrenaline for the paravertebral brachial plexus block in dogs**

Amélie Choquette,<sup>1</sup> Jérôme del Castillo,<sup>1</sup> Maxim Moreau,<sup>1</sup> Martin Guillot,<sup>1</sup> Kate Alexander,<sup>1</sup> Jean-Jacques Kona-Boun,<sup>1</sup> Dominique Gauvin<sup>1</sup> & Eric Troncy<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Québec's Animal Pharmacology Research Group (GREPAQ), Department of Veterinary Biomedical Sciences, Université de Montréal.

#### **A. Abstract**

*Objective* To compare the motor and sensory block efficacy and duration of the modified paravertebral brachial plexus block (PBPB) after administration of lidocaine alone (LI) or combined to adrenaline (LA).

*Study design* Prospective, randomised, blinded, crossover study.

*Animals* Eight healthy female beagle dogs.

*Methods* Under general anaesthesia, modified PBPB was performed on the left forelimb using neurostimulation (NS) and/or ultrasound (US) guidance to administer either LI or LA at a dose of 2 mg kg<sup>-1</sup> (volume of 0.2 ml kg<sup>-1</sup>). Sensory block was evaluated through reaction to a painful mechanical stimulus applied in five sites to the limb. Motor block effect was evaluated according to visual gait assessments and forelimb vertical force measurements under dynamic and static conditions. Data was analysed using repeated measures generalised estimating equations.

*Results* The duration of sensory block did not differ significantly ( $p > 0.05$ ) between treatments. Visual gait impairment was more persistent in the LA group than in the LI group ( $p = 0.027$ ), but gait appeared normal in all subjects within 180 min of administration of both treatments. At nadir value, dynamic (at trot) peak vertical force was lower in the LA group than in the LI group

( $p = 0.007$ ). For both dynamic and static evaluations, the nadir and the return to baseline force were delayed in the LA group when compared with the LI group ( $p < 0.005$ ).

*Conclusions and clinical relevance* US and NS were used to confirm correct placement of LI and LA for modified PBPB. The addition of adrenaline to lidocaine prolonged the duration and intensity of the block, as verified by visual gait assessment and kinetic analysis. No significant difference was noted between treatments regarding sensory blockade. This study utilised both static and dynamic kinetic analysis to evaluate regional anaesthetic effect in dogs.

*Keywords* lidocaine; paravertebral brachial plexus block; force platform gait analysis; ultrasound-guided nerve block; neurostimulation.

## **B. Introduction**

Regional nerve desensitisation using local anaesthetics is now well established in small animal practice (Skarda & Tranquilli 2007b). Many dosages, drug combinations and block techniques are being developed or studied in order to improve pain management for a variety of medical or surgical conditions (Mosing et al. 2010; Trumpatori et al. 2010). Up until recently, there were fewer options for the thoracic limb block than for the hind limb block in dogs. Whilst the subscapular approach for the brachial plexus block effectively desensitises from elbow to toes, its efficacy proximally to the elbow is unpredictable at best (Bailey & Kitchell 1987; Duke 2000). The original and modified paravertebral approaches to the brachial plexus block seem interesting options for analgesia and muscle relaxation of the shoulder and brachium because they desensitise the appropriate nerves roots as they exit the foramina (Lemke & Dawson 2000; Lemke & Creighton 2008).

The first published reports of the success rate through a colorimetric study used large injection volumes, and led, for most dogs, to a partial and hardly predictable block (Hofmeister et al. 2007). As the success of any nerve block primarily relies on accurate needle tip placement, techniques such as neurostimulation (NS) and/or ultrasound (US) guidance were eventually compared to the original blind approach. In human medicine, either guidance techniques have proven to be of great help in performing longer and safer appendicular nerve blocks (Chan et al.



2007; Sites et al. 2007; Marhofer et al. 2010). In veterinary anaesthesia, some authors described and validated the NS and US approaches for hind limb nerve blocks in dogs (Campoy 2008; Echeverry et al. 2010; Shilo et al. 2010). A few studies validated the success rate and incidence of complications for paravertebral brachial plexus block (PBPB) through colorimetric studies using US, NS or combination of both (Bagshaw et al. 2009; Rioja et al. 2012). Still, to the authors' knowledge, there is no published clinical evaluation of the canine PBPB under NS and/or US guidance.

Lidocaine pharmacokinetics have been described for different species in the last 40 years or so (Bennet et al. 1982; Wilcke et al. 1983; Ko et al. 2008; Cox et al. 2012). Intravenous (IV) administration has been extensively used and different solutions, dilutions or anaesthetic contexts compared (Feary et al. 2005; Thomasy et al. 2005). As a known way to provide a stronger and longer nerve block effect, adrenaline can be added to local anaesthetics. Its vasoconstrictive effect tends to slow the diffusion process so that the nerves bathe for a longer period in the anaesthetic solution (Skarda & Tranquilli 2007a). Though the clinical effect of adrenaline addition to local anaesthetics used for regional blocks has been extensively described in multiple species including human (Sakura et al. 1999; Pressman et al. 2005), rat (Fink et al. 1978; Sinnott et al. 2003) and sheep (Rostami & Vesal 2011), there is no published report comparing lidocaine with or without adrenaline for appendicular nerve blocks in dogs.

Finally, in order to assess regional block efficacy in dogs, the visual assessment of gait and ability to stand has been documented (Costa-Farré et al. 2009; Shilo et al. 2010, Trumpatori et al. 2010). Most authors used a classic ordinal scale system for scoring such alterations, a system recognised for its poor reliability and validity (sensitivity and specificity). The vertically-oriented ground reaction force acquired with the force platform instrument is commonly used as measure of limb function in dogs (Budsberg et al. 1987; Moreau et al. 2004; Beraud et al. 2010; Moreau et al. 2014). To the authors' knowledge, this well recognised and objective tool has never been used to evaluate the efficacy of limb regional anaesthesia in dogs.

Our hypotheses were: (1) the LA combination would offer a stronger and longer limb block than LI alone, and (2) the clinical effects of LI and LA could be differentiated through the assessment of three pharmacodynamic variables, namely the cutaneous sensitivity and gait of the dog, as

well as its force platform kinetic measurements. Therefore, the two objectives of our study were: first, to compare the efficacy and duration of the modified PBPB after administration of lidocaine alone (LI) or combined to adrenaline (LA). Second, to test the use of force platform kinetic analysis as an avenue for block effect characterisation by correlating this objective (motor/ limb function) kinetic outcome with the two more subjective (cutaneous sensitivity/ visual gait) assessments.

### **C. Material & Methods**

#### Pilot study

At first, several ( $n = 6$ ) canine cadavers were examined with US technology (M-Turbo Vet; FUJIFILM Sonosite Inc., XX), followed by dye injections and dissection of the brachial plexus structures as described by Bagshaw *et al.* (2009). The modified PBPB approach described by Lemke & Creighton (2008) was selected. On four live beagles, color-flow Doppler and NS were combined to familiarise with vascularisation and evaluate the corresponding muscular response for the targeted nerve roots, respectively. Finally, blocks with different dosage regimens and concentrations of lidocaine hydrochloride, either alone (LI) or combined to adrenaline (LA), were completed in order to select a protocol and set the time frame for evaluation in the main study.

#### Main study design and procedures

##### *Animals*

Eight healthy female beagle dogs aged from 2 to 5 years old and weighing 11 (1.3) [mean (SD)] kg were used in this study. Initial health status was assessed by physical and orthopaedic examinations and standard blood tests (haematocrit, total proteins and uraemia). Selected dogs were chosen among a research colony and had recent (within a year) radiographs confirming normal joints. Subjects for the main study were different from those included in the pilot study, though they were all adult beagle dogs drawn from the research colony. Animals were trained for leash-walking on a force platform for 4 weeks before beginning the study. Prior to each anaesthesia, dogs were re-examined, weighed and fasted for 12 hours with free access to water.

Both pilot and main study protocols were approved by the Institutional Animal Care and Use Committee (#XX).

### *Anaesthesia and ultrasound imaging*

Dogs were sedated with a lumbar intramuscular (IM) combination of medetomidine hydrochloride (Domitor 1 mg mL<sup>-1</sup>; Zoetis, XX) 10 µg kg<sup>-1</sup> and butorphanol tartrate (Torbugesic 0.5%; Fort Dodge Animal Health, XX) 0.1 mg kg<sup>-1</sup>. A cephalic IV catheter (BD Angiocath, 20-gauge, 30 mm; Becton Dickinson XX) was placed in the right cephalic vein for drug administration and blood sampling. Anaesthesia was then induced with propofol (Diprivan 1%; Astrazeneca XX) 4 mg kg<sup>-1</sup> to effect, followed by endotracheal intubation and maintenance with isoflurane (Isoflurane, USP; XX) in 100% oxygen. Once the anaesthesia level was stabilised, dogs were positioned in right recumbency, with the left thoracic limb pulled far caudally to improve visualisation of the cervical seventh transverse process and the head of the first rib. Anaesthesia was followed up using a multiparametric monitor (LifeWindow 6000V; Digicare Animal Health, XX) for cardiovascular (electrocardiography, heart rate, oscillometric systemic blood pressure), respiratory (pulse oxymetry, capnography, respiratory rate) and oesophageal temperature variables. The hair along the lateral aspect of the neck was clipped from the transverse process of cervical fourth vertebrae (C4) to the mid-scapula and from the spinous processes to the jugular groove. The skin was disinfected with alcohol, which was also used instead of gel to facilitate transducer-skin contact. Ultrasound imaging was performed with a 6-15 MHz linear probe (HFL50X Linear Transducer; FUJIFILM Sonosite Inc., XX), using color-flow Doppler.

### *Paravertebral brachial plexus block*

All blocks were performed by a single person (XX). An ultrasound approach adapted from literature (Bagshaw et al. 2009) and the pilot colorimetric study were used in order to position the insulated needle (Echostim facet tip, 21-gauge, 40 mm; Havel's Inc., XX) as close as possible to the cervical nerve roots from the sixth (C6) and seventh (C7) cervical vertebra, and the junction of the eighth cervical and first thoracic nerve roots (C8-T1). With the transducer parallel to the spine, the characteristic “sled-like” shape of the C6 transverse process (Fig. 1)

was used as the first anatomic landmark for identification of the C6 (cranial) and C7 (caudal) nerve roots. The transducer was then moved caudally, slightly angled and slid ventrally to obtain a longitudinal view of the convergence of C8 and T1 nerve roots, just above the axillary artery at the cranial margin of the first rib (Fig. 2). The needle was inserted at each of those three sites and positioned as close as possible to the targeted nerve root. Great care was taken not to lacerate a vessel or enter the targeted nerve sheath. Once the needle in position, the NS (Stimuplex Dig RC, B. Braun Medical Inc., XX) technique was combined to US visualisation in order to confirm needle positioning through the characteristic motor responses for each root: shoulder rotation with C6; biceps or triceps contraction and brachium rotation with C7; elbow extension and carpus/digits flexion with C8-T1 (Lemke & Creighton 2008).

#### *Motor response evaluation*

The minimal current intensity (mA) associated to a positive motor response was detected when available. If no motor response was to be obtained, a block was completed based on the US evaluation alone. To the contrary, if the adequate visualisation of the nerve roots was lost during needle insertion, blocks could also be completed based on the NS alone. Localisation technique was recorded for each injection site.

#### *Treatment allocation*

Dogs were assigned to one of two treatments using a block balanced randomised ([www.graphpad.com/quickcalcs](http://www.graphpad.com/quickcalcs)) crossover design. The randomisation was controlled for age, gender and body weight. Treatments consisted of lidocaine, either alone (XX 20 mg mL<sup>-1</sup>; Vetoquinol XX) or combined with adrenaline at a 1:100 000 concentration ratio (Lidocaine HCl 2% and adrenaline 1:100 000, USP; Hospira, Inc., XX). Both drug formulations were diluted with sterile physiological saline (0.9% Sodium Chloride Inj., USP; Baxter Healthcare, XX) at a 1:1 volume ratio prior to administration. For every block, lidocaine was administered at a dose of 2 mg kg<sup>-1</sup> (volume of 0.2 ml kg<sup>-1</sup>) *per* targeted nerve root, with C8-T1 junction being considered as a single root. When possible, local anaesthetic distribution was assessed visually *via* the US imaging, either in short axis for C6 and C7 nerve roots or in long axis for the C8-T1 junction. After the third injection, isoflurane administration was immediately stopped and

atipamezole hydrochloride (Antisedan 5 mg mL<sup>-1</sup>; Zoetis, XX) administered IM at a dose of 50 µg kg<sup>-1</sup>. Dogs were oxygenated until extubation and warmed as needed until they were awake and capable of standing.

The crossover study was done over three periods having at least two weeks of washout between them. As one LA dog was not available, during the Period 1, for completing the classical crossover (8 trials, 4 LI and 4 LA, during one period, repeated twice), we had the opportunity to take back the session of the missing dog, and to add three supplemental trials (1 LA, 2 LI) in a third Period. Therefore, ten LI and nine LA blocks were completed. Left front limb was systematically chosen for the block in order to avoid any effect from laterality on technique execution.

#### *Sensory evaluation*

The specific zones of innervation of the four targeted nerve roots were identified based on the autonomous zones of their five major nerves ramifications in the limb: ulnar, radial, brachiocephalic, musculocutaneous and axillary nerves (Bailey & Kitchell 1987). A precise site of nociception measurement was determined for each of the five dermatomes and related to anatomic landmarks to facilitate standardised evaluation (Fig. 3). Then, a mechanical nociceptive stimulus (skin pinching with a haemostatic clamp closed to the first ratchet) was applied in a random order for 1-2 seconds at each site, at different time points after every block. Three evaluations per dog, but 10 randomised sampling time-points over the 10 to 180 minutes period following medetomidine antagonisation were compared to a baseline measure, which was completed prior to every anaesthesia. The response to the nociceptive stimulus was scored using a dichotomic system (positive withdrawal reaction *versus* absence of reaction to the stimulus).

#### *Visual gait assessment*

At the end of each experimental session, a visual assessment of the gait was made by consensus between two investigators while the dog walked freely in a 35 square metres room. The gait was defined as normal or abnormal.

### *Force platform measurements*

Kinetic analysis was performed using a biomechanical force platform (Model OR6-6; Advanced Mechanical Technology Inc., XX). The device is permanently mounted, levelled with the floor allowing a recording surface of 365 in<sup>2</sup>. Vertical ground reaction forces were acquired using a software (Acquire 7.0; Sharon Software, XX) specially designed for the acquisition, storage, and analysis of data. Both dynamic and static data were collected following each sensory evaluation, for a total of four measurements (including baseline) for each block. Baseline data was collected for all subjects on the morning of each experimental session. Then, during the experimentation, time frame of assessment (n = 3 for each dog) was from 15 to 180 minutes post-reversal following a randomised schedule of 10 time-points selected for representing a detailed analysis of effect over this period of time (Ette & Williams 2004).

#### Dynamic acquisition

The gait velocity was recorded using three sets of photoelectric cells (MEK92-PAD, **Sircon Controls, XX**). The range of velocity was 0.90-1.65 m s<sup>-1</sup> ( $\pm 0.5$  m s<sup>-2</sup> acceleration), which is consistent to a trotting gait in those small dogs. Efforts were made successful to maintain a narrower range of velocity (less than 0.3 m s<sup>-1</sup>) for each dog at each time point, accounting for the impairment denoted after PBPB.

Three valid trials for each tested forelimb were acquired. A valid trial consisted of a dog striking the force platform at the trot as naturally as possible (i.e. without any disturbance or abnormal motion other than the forelimb disability). After the recording, a vertical force *versus* time curve was depicted and only the peak (PVF) was considered. Peak vertical force was expressed in newton (N). All valid trials were included in the statistical model.

#### Static acquisition

Using the biomechanical force platform, vertical ground reaction forces were acquired when the dog was standing still on its four limbs. The handler freely maintained the dog over the force platform and only the vertical force generated by one of the forelimbs was acquired (the remaining limbs were outside the recording surface). The forelimb was positioned on the corner

of the force platform. In the sagittal plane, the middle of the thorax delimited the positioning of the dog when maintained over the edge of the force platform. In the transverse plane, the edge of the force platform was oriented caudally to the shoulder. Three trials for each tested and contralateral forelimbs were acquired, but only values of tested forelimbs were analysed. The recording began when the dog was completely stationary. The duration of the recording was two seconds at a sampling rate of 1000 hertz. Mean of the 2000 recordings of the vertical force was calculated, expressed in N and included in the statistical model.

### Statistical analysis

Data analysis was conducted using SAS (SAS 9.3 Version; SAS Institute Inc., NC, USA). An exploratory data analysis was performed first to assess the distributions and bivariate relationships of each variable. The first arm of the statistical data analysis consisted in separate testing of the sensory evaluation (binary score), visual gait assessment (binary score) and static and dynamic ground reaction forces (expressed in N, which distributions are left-bounded and continuous) through repeated-measures generalised estimating equations (Littell et al. 2006). The binomial distribution and logistic link function were used to analyse the binary scores. The ground reaction forces variables were modeled with a normal distribution and logarithmic link function. In all tests, a first-order auto-regressive covariance matrix was used to account for the autocorrelation in the repeated-measures data. In all the models, Treatment (tx) was used as class predictor, and Time was a covariate. Study period nested within Subject was control variable in the models of binary scores, while Body weight, measurement Replicate nested within limb Side, study Period and Subject were introduced as control variables in both model of ground reaction forces, pace Speed being second covariate for the dynamic data analysis. For the analysis of sensory evaluation data, innervation Zone and Time  $\times$  Zone interaction were additional predictors. To comply with the nonlinear time-course of ground reaction forces data, the linear, quadratic and cubic terms of Time were added sequentially to the generalised linear model, and their goodness-of-fit was tested at each step with graphic residual analysis and the Quasi-likelihood Information Criterion prior to introducing the class predictor variables. Afterwards, the Time  $\times$  Tx polynomial and Time  $\times$  Limb interactions were added to the model, and the goodness-of-fit and variance inflation of the estimated coefficients were assessed to

retain the most parsimonious model. In the second arm of the statistical analysis, the effects of Tx, Period and, in the case of the sensory evaluation data, of innervation Zone on the anaesthetic block durations were estimated with survival analysis. All statistical tests were performed two-sided at the  $\alpha = 0.05$  significance threshold.

#### **D. Results**

The pilot study on cadavers allowed relating the ultrasonography and dissection findings. The US and NS work conducted on live dogs led us to reconsider the approach and protocol. The initial dosage of 0.3 mL *per* injection site was based on previous publication (Bagshaw et al. 2009) and proved to be insufficient, as almost no measurable clinical effect could be noted following patient's full awakening. The dosage was eventually set at 2 mg kg<sup>-1</sup> (0.2 mL kg<sup>-1</sup>) per injection for a total dose of 6 mg kg<sup>-1</sup>, or half the reported toxic dose for lidocaine in dogs (Skarda & Tranquilli 2007a). A reversible premedication was added to the protocol in order to reduce stress during the induction phase. Different US systems and probes were tried out. Ultimately, a high frequency linear array transducer was preferred for the main study.

In the main study, as in the preliminary work, no persistent adverse effect was recorded after the injections. Two dogs developed a Horner's syndrome, which resolved in 130 minutes following reversal of anaesthesia, and none presented ataxia or limb impairment that persisted for more than 180 minutes before resuming to normal gait. No significant haemodynamic or cardiopulmonary effect was noted during block execution. No resistance or blood aspiration was noted in any of the injections.

#### Technique execution

Of a total of 57 nerve roots, only two (C7 and C8-T1 of Dog A, first period) were not identified through NS or US. Those roots were finally injected based on anatomical landmarks only. The remaining 55 roots left were identified with either or both techniques. Table 1a details the identification ratio for each root and each technique. Table 1b details, for each experimental period, the proportion of identified roots for both techniques.



### Sensory evaluation

Figure 4 illustrates the proportion of effective sensory blocks for each test site (*cf.* Fig. 3), considering both treatments. When considering the five sites altogether in regard of the sensory block length, results showed no significant difference between treatments ( $p = 0.845$ ). Still, there was a great variability between dogs in response to the block. Regardless of the treatment or block length, the ratio of efficient block was of 89% *versus* 11% when comparing the most proximal (brachiocephalic) and distal (ulnar) sites. Thus, only the proximal sites were retained for further analysis after exclusion of block failure (Table 2). The brachiocephalic block proved to be longer than the axillary one, with a complete return to baseline for 100% of subjects at respectively 180 and 142 minutes. The average duration of blocks for both treatments at the brachiocephalic and axillary sites was reported in Table 2, without demonstrating significant difference between treatments.

### Visual gait assessment

Figure 5 shows the difference between treatments when performing a post-block visual assessment of the gait. Mean (SD) length of altered gait was of 118 (63) minutes for LI, and 163 (23) minutes for LA, with a significantly prolonged block effect ( $p = 0.027$ ) for LA compared to LI. All subjects recovered a normal gait within a maximum of 180 minutes.

### Force platform kinetic analyses

The dynamic time  $\times$  tx effects integration confirmed a significant difference ( $p = 0.007$ ) in the PVF nadir value that can be visualised on the graphical representation (Fig. 6a), while the static analysis (Fig. 6b) showed no such difference between treatments ( $p > 0.05$ ). Still, with both dynamic and static evaluations of the LA (compared to LI) group, nadir was clearly shifted to the right (quadratic term of the polynomial, or time<sup>2</sup>  $\times$  tx:  $p = 0.012$ , and  $p < 0.005$ , respectively) and the ascending slope back to baseline force values was significantly softened (cubic term, or time<sup>3</sup>  $\times$  tx:  $p = 0.032$ , and  $p = 0.005$ , respectively). Graphically, a return to baseline was noted at approximately  $t = 130$  minutes (dynamic) and 140 minutes (static) in the LI group. For the LA subjects, as the complete return to baseline could not be observed before the end of force

platform analysis, it would have to be approximated (extending X-axis) around 180-200 minutes on both graphs. Finally, Figure 6 demonstrates the graphical similarities between the dynamic and static data.

## **E. Discussion**

Horner syndrome is a rare but known potential adverse effect to the proximal brachial desensitisation that has been described in both human (Marhofer et al. 2010; Mukherji et al. 2000) and veterinary literature (Viscasillas et al. 2013). In both our cases, a diffusion of the anaesthetic solution to the cervical sympathetic trunk is the most plausible scenario since no other clinical signs (*e.g.* respiratory distress) were observed. None of our blocks resulted in evident phrenic or epidural diffusion such as described in colorimetric studies (Hofmeister et al. 2007; Bagshaw et al. 2009).

The ability to identify nerve roots using US showed a marked increase over time, as about 40% more roots were identified during period 3 than period 1 (*cf.* Table 1b). The most plausible explanation for this tendency would be the operator's learning curve, considering both techniques were new to the operator completing the blocks. Even if the preliminary work allowed us to develop a standardised approach for both NS and US, we noticed a clear progression in technique execution under US. Still, when combining both techniques, only two out of 57 nerve roots were not identified and had to be injected based on anatomical landmarks only.

When evaluating the injection sites under US, we also noticed that the caudal roots were harder to identify. Close to 100% of C6 roots were visualised, compared to only one third of C8-T1 roots (*cf.* Table 1a). Bagshaw et al. (2009) first described this using classic PBPB and attributed it to the caudal roots being less accessible due to increased depth, needle inclination and obstruction by the scapula. In a subsequent study using modified PBPB, the nerve plexus at C8-T1 was visualised in only four out of 23 dogs (Rioja et al. 2012). Again, this would be explained by anatomical and technical particularities, such as the scapula limiting access to the targeted point and the pleura creating imaging artefacts. With NS, no learning curve was evident,

whereas C6 was identified quasi-systematically, and both other nerve roots were identified in about 75% of occasions.

In some cases, the nerve roots were visualised and then lost while trying to combine it to NS confirmation. This might have contributed to the low proportion of US identification at the moment of injection. We decided to prioritise a short anaesthesia in order to favour a faster awakening. Therefore, we considered the identification approach as pertinent data to report and describe, but could not use it to validate or compare techniques.

The sensory block, assessed through reaction to a painful mechanical stimulus applied on the limb, proved to be much more efficient on the proximal than distal evaluation sites. Limb neural anatomy could, at least partly, justify this difference as at their origin, the nervous fibres travelling distally are usually located in the core of the nerve root while the fibres innervating the proximal part of the limb are at its periphery (Mama 2009). Consequently, diffusion to the peripheral (thus proximal) fibres should be faster and stronger. Also, limited access to C8-T1 root, as described by some (Bagshaw et al. 2009; Rioja et al. 2012) and discussed above, is to be considered as fibres travelling to the distal part of the limb primarily originate from the most caudal root. Furthermore, close proximity to the axillary artery could contribute to a quicker vascular reabsorption from the C8-T1 periphery, leaving a lower active dose to act on the targeted nerve root than for both other sites. Still, in most cases, the mitigated quality of the block for the distal part of the limb may not be a clinical problem since for a distal procedure, a different block (such as a classic axillary brachial plexus block or a “RUMM” technique) will usually be favoured.

Even when limited to proximal innervations (brachiocephalic and axillary nerves), semi-subjective mechanical sensory evaluation was not sensitive enough to detect a significant difference between both treatments. However, subjective gait assessment detected a longer duration of block effect with LA compared to LI. Interestingly, sensory (for brachiocephalic nerve) and gait effects for both treatments in all dogs terminated in about 3 hours. Using the same dosage, but with a higher concentration and lower volume (lidocaine 2%, 0.1 mL kg<sup>-1</sup>), Costa-Farré et al. (2009) obtained saphenous and sciatic nerve blocks that resumed to normal sensitivity for all dogs within 120 minutes. Other than the anatomical differences of the target

nerves and their surroundings, the fact that they used a smaller volume of non-diluted lidocaine could explain this slight difference. Rostami & Vesal (2011) published a comparison of lidocaine 2% alone or combined to adrenaline 1:200 000 for a paravertebral thoracolumbar anaesthesia in sheep. The treatment was administered at a slightly higher dosage ( $7.7\text{-}8\text{ mg kg}^{-1}$  total) and a similar volume (3 mL *per site*). All 12 animals resumed to normal sensitivity in a mean time of 65 (18) minutes (LI) to 95 (46) minutes (LA), therefore comparable to our results (*cf.* Table 2) for both treatments. Similarly to the current study, the authors could not reflect a significant difference between LI and LA groups based on the length of sensory block outcome.

The fact that our results were obtained from a single dosage protocol is a limitation of the study. Further studies using graded series of doses, concentrations and volumes (or other local anaesthetic, such as ropivacaine) should be performed in order to validate the best protocol for this particular block technique.

Functional impairment from regional anaesthesia through a visual assessment of standing and/or walking is commonly described in the literature (Costa-Farré et al. 2009; Shilo et al. 2010; Trumpatori et al. 2010). For this study, we chose a simple dichotomic scale. Other than the lack of precision, we identified flaws in this evaluation system. First, by simple gait examination, we could not easily distinguish actual motor block from proprioceptive (thus partly sensory) impairment. Also, in the first 30 minutes following anaesthesia recovery, a mild four-limbs ataxia (supposedly resulting from general anaesthesia) was observed in some dogs and could have potentially affected the visual assessment as well as the dynamic analysis of the gait.

Still, the results obtained tend to correlate with known facts about adrenaline addition to local anaesthetics such as a longer mean duration of block, though the dichotomic scale keeps us from judging about the intensity of that effect. If all subjects resumed to a normal gait in 180 minutes, the LI group presented shorter gait impairment as about 40% of the group no longer showed any effect from block after 90 minutes.

In order to document the block effect, we opted for an objective evaluation of the limb function using PVF acquired through a force platform. This outcome measure of limb function is commonly used in canine osteoarthritis trials (Moreau et al. 2004; Hyytiäinen et al. 2012;

Moreau et al. 2014), and has been used to describe lameness following therapeutic blocks in horses (Bidwell et al. 2004). To the author's knowledge, this is the first report to describe ground reaction force data before and after regional anesthesia in dogs. The differentiation illustrated by Figure 6 objectively confirmed known facts about adrenaline addition to local anaesthetic, such as longer duration of effect, presumably due to vasoconstriction at the injection site (Fink et al. 1978; Skarda & Tranquilli 2007a).

In this study, static analysis was gathered concomitantly to the dynamic measurements. In the past, static evaluation has been described as an alternate gathering method to the force platform kinetic analysis at walk or trot. The static method evaluates the vertical forces generated during the maintenance of a stance posture, which involves minimal muscular effort and energy expenditure (Fung & Macpherson, 1995; Phelps et al. 2007). When comparing polynomial curves for both evaluations in Figure 6, one could reason that dynamic data shows a significant difference between treatments in regard to nadir value and is, therefore, more sensitive than static data. In precise clinical contexts such as early post-surgical evaluation, static analysis has proven to be of interest (Horstman et al. 2004), but its sensitivity for determining carprofen analgesic responsiveness was lower than dynamic weight bearing analysis in such condition. When comparing both dynamic and static methods in osteoarthritic dogs, their reliability was high, and their level of agreement was low for non severe, and moderate for severe osteoarthritis (Hyytiäinen et al. 2012). Moreover, in the limitations of the study (limited sample size, low classification criteria of affected dogs), static weight bearing was determined with good (85%) specificity (*i.e.* ability to find the healthy ones), and fair (39%) sensitivity (*i.e.* ability to find the diseased ones) (Hyytiäinen et al. 2012). When an experiment is dedicated to record the ground reaction forces generated under muscular effort, subjecting dogs to dynamic weight bearing looks to be more appropriate and valid. However, some dogs may be reluctant to be leash-walked (54%, *vs.* 30% in static condition), as observed herein following general anaesthesia recovery. We, and others (Hyytiäinen et al. 2012), consider both static and dynamic weight bearing methods as complementary, because not directed to the same outcome, and in consequence could be considered for future use.

This prospective study presented some limitations, one of them being the small number of subjects. Also, even though many pilot exercises were completed in order to limit the learning curve's impact on the study, the short experience of the operator performing the blocks could also be considered as a limitation (but could be representative of field conditions). The discomfort related to the anaesthesia procedures (*i.e.* catheter insertion, IM injections), although expected minimal, may have precluded to additional gait disability. Finally, the general anaesthesia remaining effect might have led to missing data, which occurred mainly for the dynamic analysis during the first 30 minutes following reversal.

## **F. Conclusion**

In conclusion, for this perineural technique, LA produced a stronger and longer limb block than LI. We confirmed the hypothesis through pharmacodynamics parameters, and simultaneously support the use of force platform analysis to evaluate motor block quality, as the effect of adrenaline addition to lidocaine on canine limb function was assessed and described. Both dynamic and static measurements through a force platform proved to be a valuable tool for quantification of motor block efficacy. Further investigation using more animals is indicated in order to determine the clinical value of US guidance for this particular technique, but also to identify the optimal balance of dosage, volume and concentration of different local anaesthetics. Finally, in order to extrapolate the clinical efficiency of different dosages and concentration, it would be interesting to further develop a combined pharmacokinetic/pharmacodynamic model using the lidocaine blood level data collected throughout this study.

## **G. Acknowledgements**

The authors would like to warmly thank Mrs. Julie Brunette, Dr. Myriam Charest and Mrs. Julie Fortier for their valuable assistance in data collection, and FUJIFILM Sonosite Inc. for generously lending the ultrasound equipment.

## H. Figures

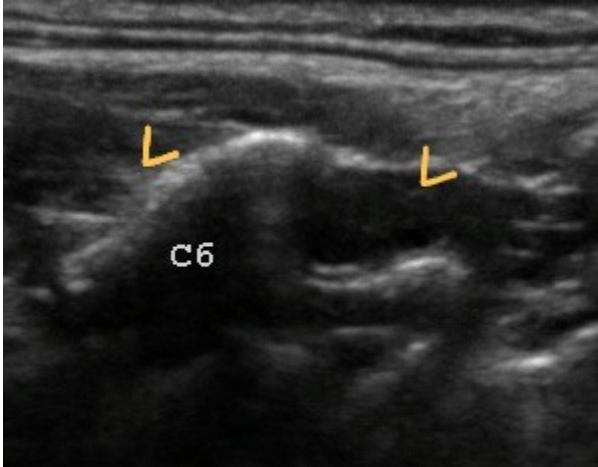


Fig. 3.2.1 - Characteristic “sled-like” shape of the C6 transverse process (labeled as C6), as described by Bagshaw et al. (2009). The transducer is aligned in a dorsal plane, parallel to the axis of the spine and positioned at the level of the intervertebral foramina. Cranial is to the left of the image. C6 (left) and C7 (right) nerve roots are identified by arrows.

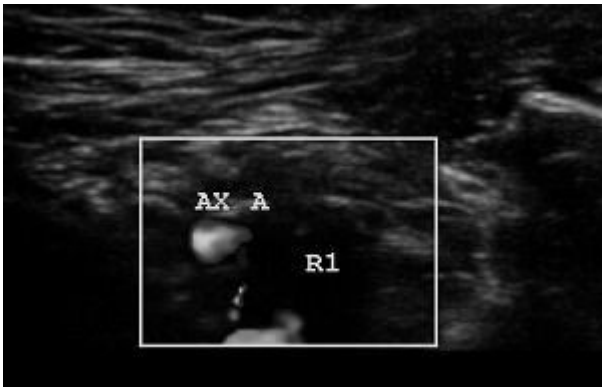


Fig. 3.2.2 - Site of convergence of C8 and T1 nerve roots, relative to the axillary artery (AX A) and the first rib (R1). The transducer is first aligned in a dorsal plane, parallel to the axis of the spine, and then slightly angled in a cranioventral-caudodorsal axis from its initial position. Cranial is to the left of the image.

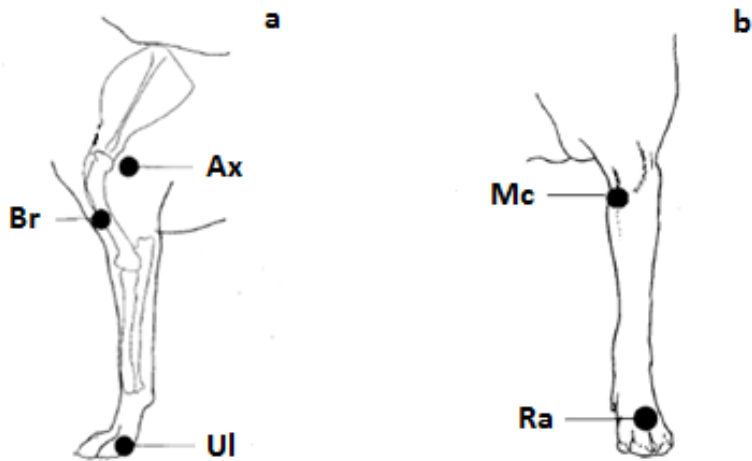


Fig. 3.2.3 - Lateral (a) and cranial (b) views of the limb showing cutaneous sensation test sites for the brachiocephalic (Br), axillary (Ax), ulnar (Ul), musculocutaneous (Mc) and radial (Ra) nerves.

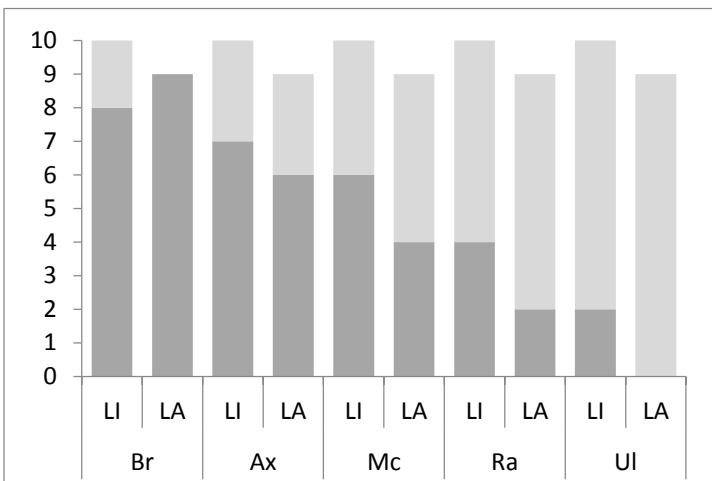


Fig. 3.2.4 - Frequency of a sensory block for each evaluated nerve (Br: brachiocephalic, Ax: axillary, Mc: musculocutaneous, Ra: radial, Ul: ulnar) during the evaluation time frame following the performance of a PBPB, as  $n = 10$  (lidocaine alone; LI) and 9 (lidocaine combined to adrenaline; LA). Nerves order (left to right) is related to their main root origin (cranial to caudal). The darker section of each column is associated to an effective sensory block and the clear part to the lack of it.



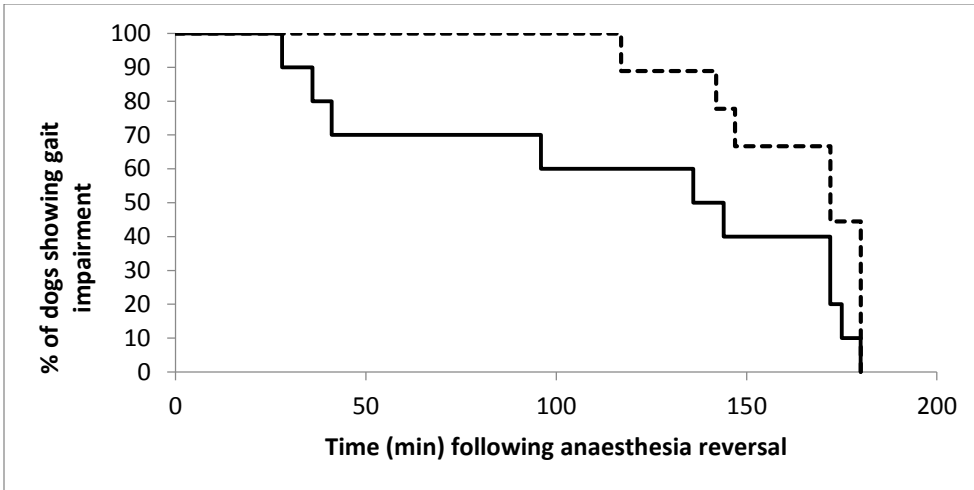


Fig. 3.2.5 - Survival analysis of dogs presenting altered gait over time following the performance of a PBPB, according to a visual assessment of the gait.

Full line is lidocaine (LI;  $n = 10$ ), dotted line is lidocaine combined to adrenaline (LA;  $n = 9$ ).

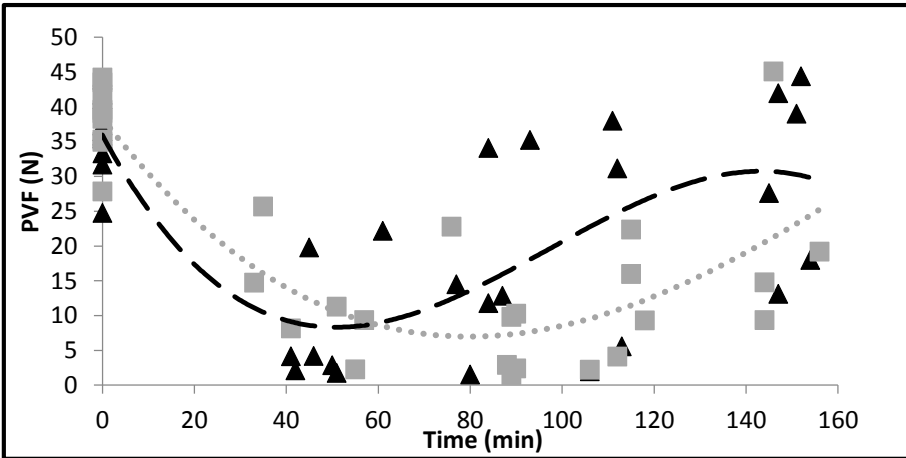
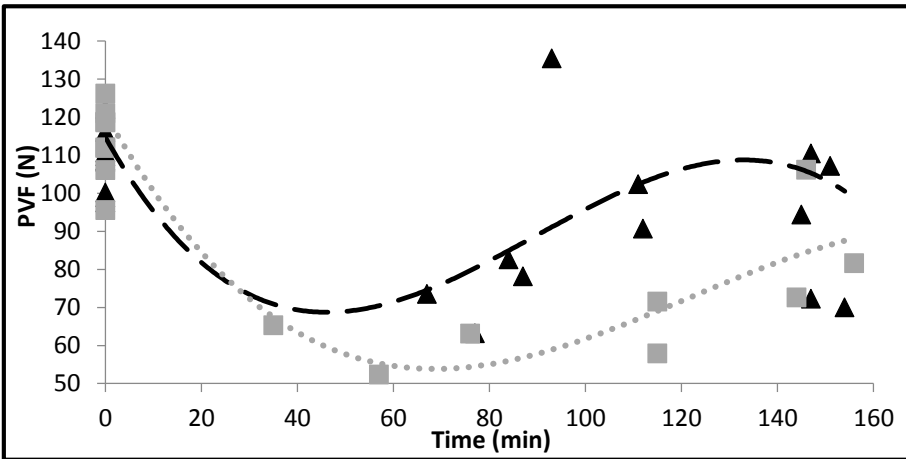


Fig. 3.2.6 - Evolution of the vertical force (N) over time (min) following PBPB with lidocaine alone (LI; black triangles) or lidocaine combined to adrenaline (LA; grey squares). Each data point is a single force plate measurement. A) Dynamic analysis of peak vertical force (PVF) and B) static analysis of the vertical force (left forelimb).

Third-degree polynomial curves have been added to help visualising the trend in the data. Comparison between LI and LA is demonstrating a significant difference for

- nadir value (time \* tx) in the dynamic analysis only (Fig 6A –  $p = 0.007$ );
- nadir displacement to the right (time<sup>2</sup> \* tx) in the dynamic (Fig 6A –  $p = 0.012$ ) and static (Fig 6B –  $p < 0.005$ ) analysis;
- the ascending slope back to baseline (time<sup>3</sup> \* tx) in the dynamic (Fig 6A –  $p = 0.032$ ) and static (Fig 6B –  $p = 0.005$ ) analysis.

## I. Tables

|           | <b>C6</b> | <b>C7</b> | <b>C8-T1</b> |
|-----------|-----------|-----------|--------------|
| <b>US</b> | 90%       | 63%       | 32%          |
| <b>NS</b> | 95%       | 74%       | 79%          |

Table 3.2.1 - For either ultrasound (US) or neurostimulation (NS) guidance technique, the ratio of successful nerve root identification (over a total of  $n = 19$  trials for each nerve root) was calculated for C6, C7 and C8-T1 locations.

|           | <b>Period 1</b> | <b>Period 2</b> | <b>Period 3</b> |
|-----------|-----------------|-----------------|-----------------|
| <b>US</b> | 43%             | 67%             | 83%             |
| <b>NS</b> | 71%             | 96%             | 75%             |

Table 3.2.2 - For each period ( $n = 3$ ) of experimentation, the ratio of successful nerve root identification using either neurostimulation (NS) or ultrasound (US) guidance was calculated. Considering distinctly all three nerve roots for each subject of the study, there were 21, 24 and 12 trials in Period 1, 2 and 3 respectively.

|           | <b>Br</b>              | <b>Ax</b>             |
|-----------|------------------------|-----------------------|
| <b>LI</b> | 92 (44); $n = 8$ dogs  | 72 (33); $n = 7$ dogs |
| <b>LA</b> | 104 (56); $n = 9$ dogs | 83 (28); $n = 6$ dogs |

Table 3.2.3 - Duration of sensory anaesthetic block [mean (SD)] in minutes at the brachiocephalic (Br) and axillary (Ax) sites following performance of a PBPB. Dogs that showed no block effect were excluded. Treatments consisted of lidocaine, either alone (LI) or combined with adrenaline (LA). For both nerves, no significant difference was noted between treatments ( $p > 0.05$ )

### **3.3 - Résultats supplémentaires**

#### **A. Travaux préliminaires**

En plus des résultats présentés dans le manuscrit #2, il est à noter qu'un atlas détaillant l'anatomie échographique cervicale et l'approche PBPB échoguidée chez le chien (annexe E) a été mis à la disposition du service d'anesthésiologie de la Faculté de Médecine Vétérinaire à l'automne 2011.

Relativement aux mesures pharmacodynamiques :

- Précisant la fenêtre d'évaluation pharmacodynamique, un retour à des valeurs sensibles et/ou motrices normales a été rapporté à l'intérieur d'une période de 90 minutes.
- Les contrôles négatifs ont permis de constater la présence d'une ataxie aux 4 membres pour 10 à 15 minutes suivant l'arrêt et l'antagonisation anesthésique. Les mesures pharmacodynamiques effectuées entre 15 et 60 minutes post-réveil n'ont mis en lumière aucune anomalie.

#### **B. Expérimentation principale**

En plus des résultats présentés dans les deux manuscrits, quelques données supplémentaires ont été collectées, analysées et sont présentées ci-dessous :

##### **Temps alloué à la réalisation du bloc selon la période et la solution**

Une diminution significative ( $P = 0,02$ ) est notée dans le temps nécessaire à l'exécution du bloc entre les périodes 1 et 2 [respectivement 22,7 (3,3) et 18,1 (3,8) min;  $\bar{x}$  (SD)]. Une tendance similaire est identifiable, quoique non statistiquement significative ( $P > 0,05$ ), entre les périodes 2 et 3 [14,3 (5,0) min]. Aucune différence significative ( $P > 0,05$ ) n'est notée entre les solutions LI et LA [respectivement 19,3 (4,1) et 19,5 (4,5) min]. Toutefois, telle qu'illustrée à la figure 3.3.1, une différence notable est présente pour les sujets ( $n = 4$ ) ayant reçu la BU lors de la 3<sup>e</sup> période [11,8 (4,9) min].

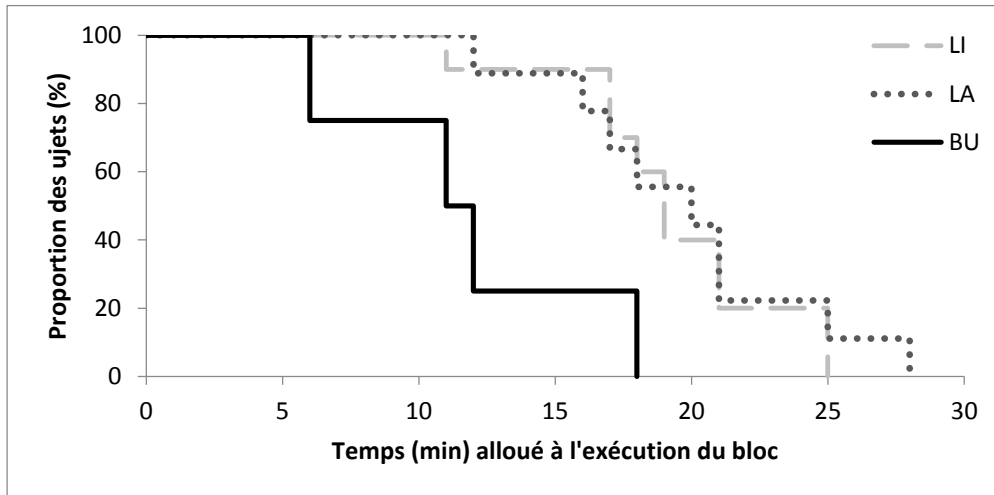


Fig. 3.3.1 - Temps, en minutes, alloué à l'exécution du bloc en fonction de la solution administrée

### Succès du bloc sensitif en fonction de la méthode d'identification nerveuse

Tout site d'administration ou d'évaluation confondus, aucune différence significative n'a pu être mise en lumière entre les deux traitements relativement à l'identification nerveuse sous US, NS ou USNS. Le protocole expérimental tel que développé limite toutefois l'interprétation clinique de ces résultats.

L'évaluation binaire du succès d'un bloc sensitif, sans égard à sa durée, a été effectuée à l'aide d'équations d'estimation généralisées. Il a ainsi pu être déterminé que les effets « traitement » et « période » n'avaient pas d'impact significatif sur le succès du bloc tel qu'évalué par la réponse à un *stimulus* nociceptif localisé ( $P = 0,68$  et  $0,29$ , respectivement). L'effet site comparant les injections aux racines C7 et C8-T1 par rapport à C6 a quant à lui été trouvé significatif ( $P = 0,01$ ), confirmant la tendance notée lors de l'analyse exploratoire et représentée dans le manuscrit #2 selon laquelle le taux de succès du bloc sensitif est inversement corrélé à la disposition crânio-caudale lors des injections et, corollairement, la progression proximo-distale des sites d'évaluation.

Dans un second temps, l'introduction d'une covariable d'identification nerveuse n'a pu être liée à une augmentation du taux de succès du bloc nerveux sensitif. Au contraire, il semble que l'identification ait entraîné, à toutes fins pratiques, une détérioration de l'estimation statistique

du modèle de base (Table 3.3.1). La validité de ces conclusions est toutefois à nuancer en fonction des limites du protocole de recherche, lesquelles seront débattues au prochain chapitre.

| <b>Modèle</b> | <b>QIC</b> | <b>Effet site</b> | <b>Effet identification</b> |
|---------------|------------|-------------------|-----------------------------|
| De base       | 63,24      | $P = 0,01$        | NA                          |
| Avec US       | 65,27      | $P = 0,01$        | $P = 0,71$                  |
| Avec NS       | 64,37      | $P = 0,01$        | $P = 0,44$                  |
| Avec USNS     | 64,91      | $P = 0,01$        | $P = 0,57$                  |

Table 3.3.1 - Comparaison des modèles d'équation d'estimation généralisées

Le QIC (*Quasi-likelihood under the Independance model Criterion*) évalue la qualité d'ajustement du modèle (*goodness of fit*) et les valeurs de  $P$  sont présentées pour les effets site et identification. Le modèle de base est déterminé à partir du traitement LI, la période 1 et le site d'injection C6.

### Bloc moteur – évaluation du membre thoracique droit

En plus des résultats rapportés dans le manuscrit # 2 relativement aux données motrices collectées sur plaque de force, le modèle linéaire généralisé à mesures répétées (sur données log-transformées) a permis d'extraire des informations relativement au membre thoracique droit, non bloqué (Table 3.3.2).

| Effet                                   | Dynamique  | Statique   |
|---|------------|------------|
| <b><i>Temps • Patte</i></b>             | $P < 0,01$ | $P < 0,01$ |
| <b><i>Temps<sup>2</sup> • Patte</i></b> | $P < 0,01$ | $P < 0,01$ |
| <b><i>Temps<sup>3</sup> • Patte</i></b> | $P < 0,01$ | $P < 0,01$ |

Table 3.3.2 - Modèle linéaire généralisé à mesures répétées développé afin de tester l'intégration des effets Temps et Patte sur les données PVF collectées en mode dynamique et statique

$Temps^2$  est une fonction quadratique et  $Temps^3$  une fonction cubique. Le modèle incluait au départ tous les effets (dont Patte, Période et Traitement), puis les effets trouvés non significatifs ont été retirés afin de répéter l'analyse et ainsi préciser l'estimation des équations.

Le modèle de base étant construit à partir du membre thoracique droit (sans bloc), on constate pour le membre thoracique bloqué une progression parabolique présentant un nadir plus prononcé (effets Temps • Patte), déplacé vers la droite du graphique (effets Temps<sup>2</sup> • Patte) et dont la remontée vers une valeur de PVF basale est freinée (Time<sup>3</sup> • Patte). Fait intéressant à souligner dans le cas des données statiques, l'effet simple Temps<sup>2</sup> est négatif, indiquant une parabole inversée. Ainsi, en réponse à la diminution de l'appui à gauche suite au bloc, une compensation est observée par le membre thoracique droit lorsque le sujet est évalué à l'arrêt.

#### Données pharmacodynamiques – bupivacaïne 2 mg/kg

Parmi les 4 sujets ayant reçu un PBPB avec BU, un seul a présenté un bloc sensitif tel qu'évalué par la réponse au *stimulus* nociceptif mécanique. Ce bloc s'est limité aux sites d'évaluation des nerfs brachial, axillaire et radial. Fait à noter, la réponse au *stimulus* lors de la première évaluation (16 min post-réveil) s'est avérée normale aux cinq sites. Les premières évidences de bloc se sont présentées 30 min post-réveil, et se sont prolongées jusqu'à 180 min dans le cas des sites brachio-céphalique et radial.

Par contre, lors de l'examen visuel de la démarche (Fig. 3.3.2), une différence marquée a été notée relativement aux groupes de traitement LI et LA. Ainsi, trois sujets BU ont présenté des anomalies persistant au-delà de la fenêtre d'évaluation serrée de 180 minutes, la démarche redevenant normale 8 à 15 heures après l'antagonisation de l'anesthésique. Chez le sujet ayant

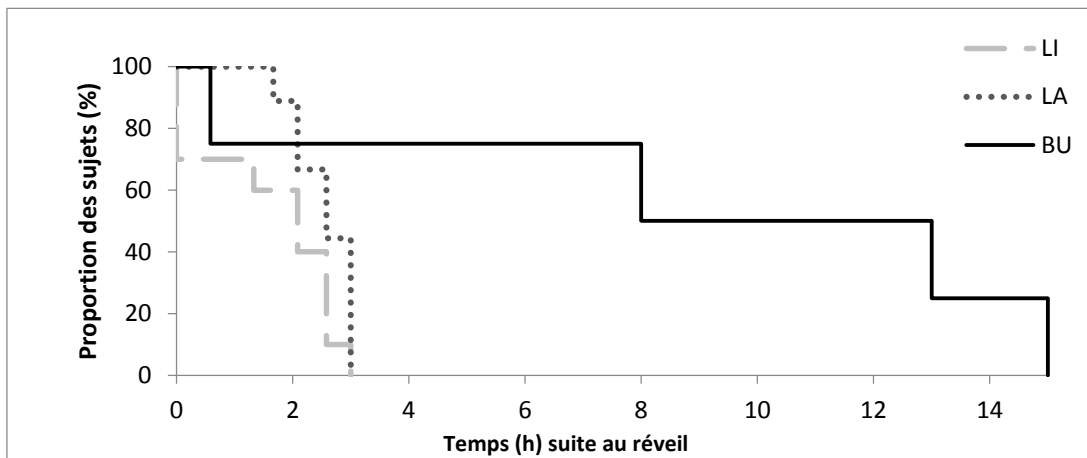


Fig. 3.3.2 - Durée, en heures, des anomalies de la démarche (bouleture et/ou appui diminué) notées selon la solution administrée

présenté la bouleture de plus courte durée (35 min), un syndrome de Horner a été observé dès le réveil et ne s'est résolu qu'à 155 min, poussant les investigateurs à questionner le positionnement du/des bolus anesthésique(s).

Des données ont également été collectées sur la plaque de force pour les sujets BU. Toutefois, trop peu de données ont pu être compilées en évaluation dynamique pour en permettre l'interprétation. L'atteinte marquée à la démarche décrite précédemment aurait vraisemblablement limité l'usage classique de la plaque, les sujets étant particulièrement récalcitrants à se déplacer. Des mesures en mode statique ont néanmoins pu être effectuées et sont présentées à la figure 3.3.3. On note pour le groupe BU un nadir nettement retardé, et il est impossible d'évaluer précisément le retour aux valeurs basales. En approximant la prolongation de la courbe de tendance polynomiale dégagée des données BU, on peut estimer celui-ci entre 4 et 5 heures post-réveil.

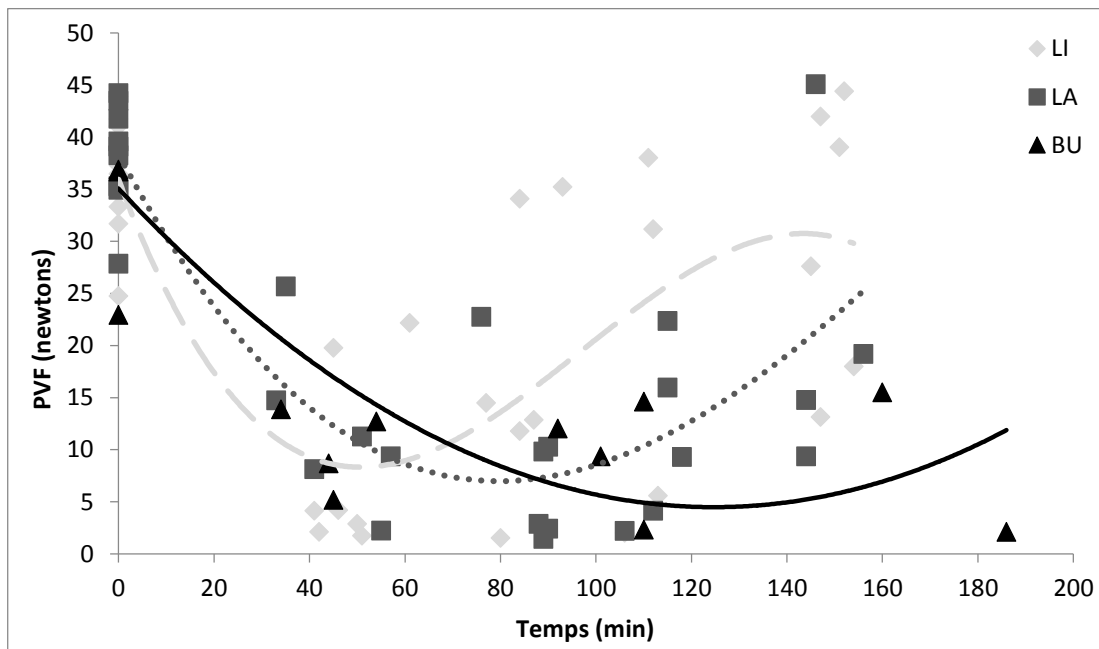


Fig. 3.3.3 - Évolution du pic de force verticale statique chez les sujets en fonction du temps et de la solution administrée

Une courbe de tendance polynomiale d'ordre 2 est dégagée des données et représentée par un trait discontinu pour LI, un trait pointillé pour LA et un trait continu pour BU.



Finalement, la figure 3.3.4 permet de constater la similitude entre les données dynamiques et statiques tout en incluant les résultats des sujets BU. On y observe une tendance semblable, bien que les pentes descendante et ascendante de la courbe soient nettement accentuées lors de l'examen des données dynamiques par rapport aux données statiques.

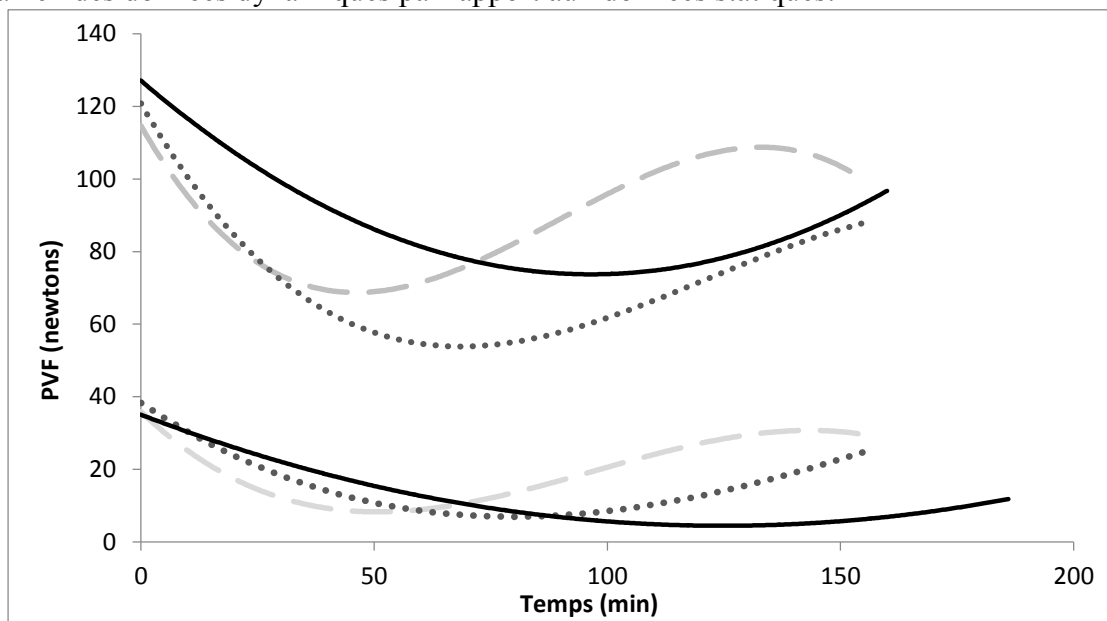


Fig. 3.3.4 - Évolution du pic de force verticale chez les sujets en fonction du temps et de la solution administrée

Les courbes de tendance dynamiques sont représentées en portion supérieure, les courbes statiques en portion inférieure. Le trait discontinu correspond à LI, le trait pointillé à LA et le trait continu à BU.

### Allométrie

Des comparaisons allométriques ont été effectuées sur des paramètres pharmacocinétiques obtenus par le biais d'analyses non-compartmentales afin de valider ceux-ci et, ultimement, les intégrer au développement du modèle compartimental. Sont présentés à la figure 3.3.5 les graphes allométriques et leurs équations pour la clairance totale ( $CL_T$ ), le  $V_{dss}$  et le  $t_{1/2}$ .

De prime abord, les données LI estimées à partir de l'analyse non-compartmentale s'intègrent harmonieusement à la distribution formée de données multi-espèces tirées de la littérature. Les coefficients  $R^2$  calculés, oscillant entre 0,86 et 0,91, montrent une relation allométrique claire relativement à la variable BW pour les espèces incluses. Cette évaluation graphique, bien que plutôt subjective, tend à valider les données PK obtenues par la méthode trapézoïdale.

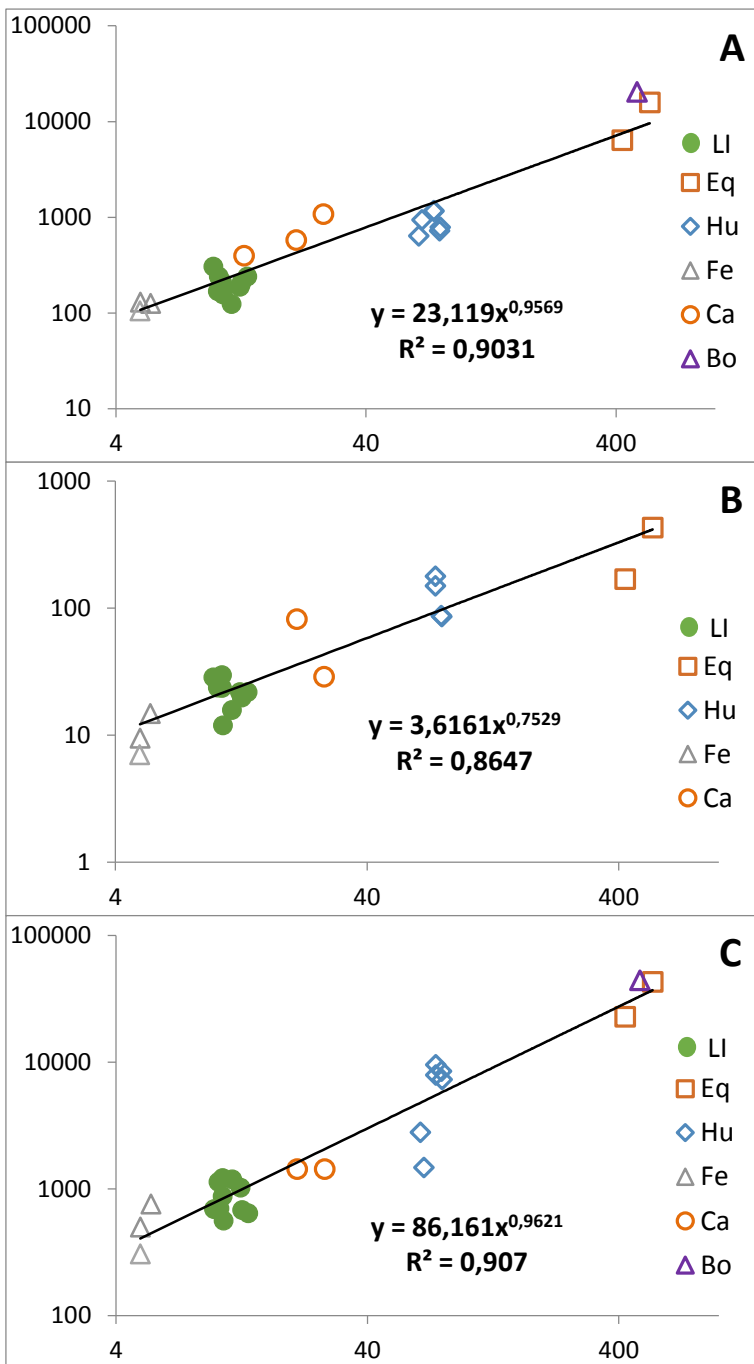


Fig. 3.3.5 - Représentation graphique de la relation allométrique entre le poids moyen (BW) en  $x$  et un paramètre PK·BW en  $y$

A)  $CL_T$  (ml/min·kg) · BW (kg)

B)  $V_{dss}$  (L/kg) · BW (kg)

C)  $t_{1/2}$  (min) · BW (kg)

La courbe de tendance  $y = ax^b$  de chaque distribution et le coefficient de corrélation  $R^2$  sont également calculés.

Les sujets LI de la présente étude, exclus de la courbe de tendance, sont représentés par le cercle vert plein.

Données tirées de

Eq : Feary *et al.*, 2005

Hu : Rowland *et al.*, 1971; Bennett *et al.*, 1982; Finholt *et al.*, 1986; Chen *et al.*, 2013

Fe : Thomasy *et al.*, 2005, Ko *et al.*, 2008

Ca : Lelorier *et al.*, 1977; Wilcke *et al.*, 1983; Ngo *et al.*, 1997

Bo : Cox *et al.*, 2011

### Représentation PK-PD

Finalement, la figure 3.3.6 illustre la relation entre les données PK et PD, ici la force motrice mesurée sur la plaque de force. Cette représentation, bien qu'échantillonnée, offre une perspective intéressante sur l'interaction entre les variables mesurées : les courbes PK (échelle

de gauche) se distinguent de façon assez caractéristique, tel que décrit dans le manuscrit #1, alors que le groupe LA présente un  $C_{\max}$  nettement moindre et une pente terminale adoucie. La présentation des données PVF sous cette forme permet de comparer les membres thoraciques de chaque sujet pour observer, lorsque le nombre de données recueillies le permet, la compensation du côté droit (non bloqué) par les sujets. Elle permet également d'observer, toujours quand le nombre de données le permet, les similitudes entre les évaluations statique et dynamique décrites dans le manuscrit #2. On note un décalage important entre les valeurs de  $C_{\max}$  observées et le nadir, ou  $E_{\max}$  approximatif, des courbes PVF statiques et dynamiques.

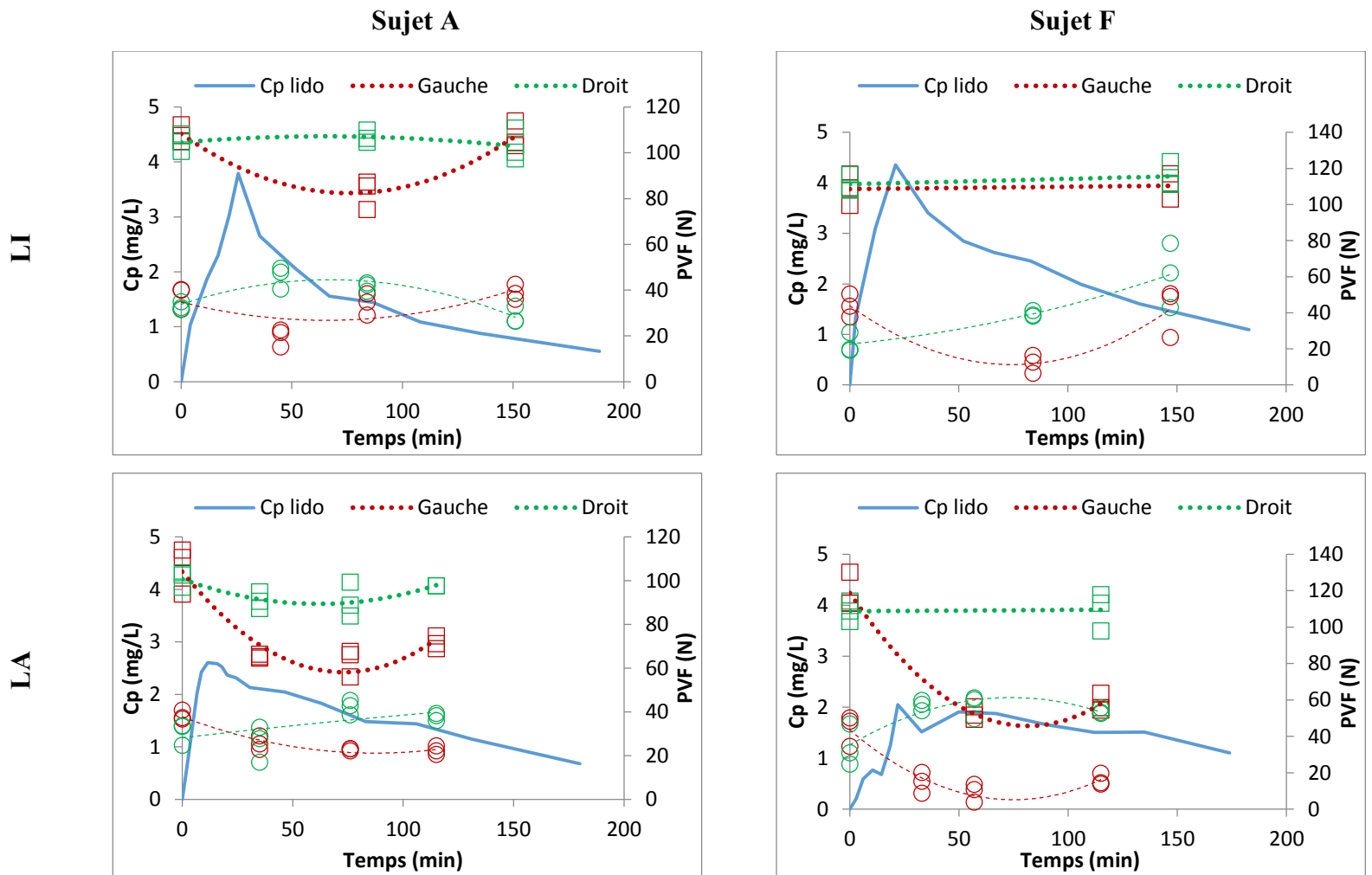


Fig. 3.3.6 - Schématisation PK/PD chez les sujets A et F en fonction de la solution administrée.

Le MAG (PBPB) est représenté en rouge et le MAD (non bloqué) en vert. Les données PVF dynamiques et statiques sont dans les zones supérieure et inférieure des graphes, respectivement, et sont associées à l'échelle de droite (PVF, en N). La Cp de lidocaïne est associée à l'échelle de gauche, et l'axe des x représente le temps écoulé depuis le début de l'administration du bloc, en minutes.

# Chapitre 4 - Discussion

## 4.1 - Exécution du bloc

### A. Neurolocalisation

La technique du bloc paravertébral du plexus brachial modifié décrite par Lemke et Creighton (2008), par ailleurs jamais évaluée en termes d'efficacité clinique dans la littérature actuelle, présente des avantages mais également d'importants défis anatomiques par rapport aux blocs appendiculaires communs du membre thoracique que sont les blocs axillaire ou RUMM. La proximité de structures vasculaires et nerveuses majeures, la profondeur des racines nerveuses ciblées ainsi que la superposition de la scapula ne sont que quelques-unes des particularités anatomiques pouvant restreindre l'accès libre et rapide aux racines nerveuses ciblées (Evans & delaHunta, 2004). Corollairement, ce sont pour plusieurs autant d'arguments en faveur de l'emploi d'une approche échoguidée (Marhofer & *al.*, 2005). Pourtant, alors que les preuves de l'écholocalisation nerveuse ne sont plus à faire en anesthésie humaine (Marhofer *et al.*, 2005; Abrahams *et al.*, 2009), assez peu de références sont disponibles à cet effet en médecine vétérinaire. Au niveau appendiculaire, l'essentiel de la littérature disponible concerne le membre pelvien (Echeverry *et al.*, 2010; Shilo *et al.*, 2010; Costa-Farré *et al.*, 2011). Si l'approche échoguidée du PBPB a été rapportée de façon détaillée (Bagshaw *et al.*, 2009), les données disponibles à ce jour relativement à sa version modifiée sont plus que succinctes (Rioja *et al.*, 2012). Face à cette lacune, et en prévision de la phase expérimentale, un atlas anatomique et échographique de la colonne cervicale canine (annexe E) a été développé par la candidate à partir des images collectées pendant les essais préliminaires. Sa conception lui a également permis de se familiariser avec l'aspect technique de l'échographie appendiculaire. L'outil a également été présenté au département d'anesthésie de la Faculté de Médecine Vétérinaire de l'Université de Montréal, dans le but avoué d'y introduire l'usage de l'écholocalisation nerveuse dans les pratiques courantes.

Au terme de la phase expérimentale, 55 des 57 racines nerveuses avaient été identifiées par l'une ou l'autre des méthodes de neurolocalisation. Toutefois, si la racine C6 a pu être visualisée à l'écran neuf fois sur dix, c'est moins du tiers des sites de jonction C8-T1 qui a été identifié sous US. Ces résultats restent supérieurs à ceux obtenus par Rioja et al. (2012), alors que seulement quatre des 23 sites de jonction C8-T1 avaient pu être visualisés. L'accessibilité limitée par la présence de la scapula et les artefacts échographiques liés à la proximité des plèvres sont parmi les hypothèses les plus plausibles expliquant ce faible taux de réussite.

### **B. Rapidité et efficacité dans l'exécution du bloc**

Au cours de la phase expérimentale, des données ont été collectées relativement au temps alloué à la réalisation du bloc ainsi qu'à l'approche d'identification (US, NS ou USNS) employée. Toutefois, vues les difficultés rencontrées lors des étapes préliminaires de l'étude et l'expérience limitée de l'investigatrice (Amélie Choquette) réalisant la technique, le protocole expérimental a finalement dû être modifié afin de favoriser le plus grand nombre de blocs réussis par la combinaison des modes d'identification. Cette façon de procéder, jugée équivalente à supérieure à l'un ou l'autre mode de localisation employé seul (Chan *et al.*, 2007; Dufour *et al.*, 2008), limite toutefois l'interprétation de certaines données compilées. En effet, lors de chaque bloc, des délais ont été occasionnés par la double identification mais, et surtout, des observations ont pu être obtenues par l'une ou l'autre des méthodes sans pour autant que la combinaison (USNS) ne soit présente et donc consignée au moment même de l'injection.

L'absence d'un critère primaire unique (identification US, NS ou USNS) demeure donc une limitation de l'étude. En effet, il aurait été préférable de cibler un mode de localisation nerveuse prioritaire afin d'éviter l'introduction accidentelle d'un biais dans la comparaison des solutions. Toutefois, il a été décidé de prioriser l'avenue la plus rapide afin de limiter l'impact de l'anesthésie générale sur les mesures pharmacodynamiques collectées tôt après le réveil.

Ainsi, en ce qui a trait au temps alloué à la réalisation du PBPB, l'intérêt principal des données collectées réside dans l'observation d'une progression claire de la candidate au fil des expérimentations. La répartition à l'aveugle des solutions attribuées entre les périodes permet d'exclure un effet de biais lors de l'examen des données LI et LA [respectivement 19,3 (4,1) et

19,5 (4,5) min,  $P > 0,05$ ]. Bien que le facteur « apprentissage » devienne non négligeable lors de l'examen du groupe BU (n = 4), ajouté lors de la dernière période et pour lequel le temps moyen alloué à l'exécution des blocs a été de 11,8 (4,9) min (n = 4), l'étendue de la plage de mesure des effets pharmacodynamiques chez ces sujets (bloc moteur de près de 15 heures observé suite au réveil) en minimise vraisemblablement l'impact.

### C. Complications

Le syndrome de Horner transitoire noté ici chez des sujets ayant reçu LI (n = 2) ou BU (n = 1) est une complication connue du PBPB chez le chien (Rioja *et al.*, 2012; Viscasillas *et al.*, 2013). En l'absence d'autres anomalies cliniques d'importance, la diffusion de la solution jusqu'au tronc cervical sympathique est le scénario le plus plausible. Une diffusion jusqu'à la moelle spinale cervicale pourrait aussi causer l'apparition d'un syndrome de Horner mais serait alors vraisemblablement liée à des anomalies au membre pelvien ipsilatéral (Neer, 1984).

La proximité anatomique du nerf phrénique a aussi pu être constatée pendant l'exécution des blocs, alors que le neurostimulateur a chez certains sujets provoqué l'apparition de hoquet transitoire. Toutefois, alors que Bagshaw *et al.* (2009) rapportaient une diffusion du colorant jusqu'au nerf phrénique chez 20% des sujets, aucun bloc involontaire (tel qu'observé par l'apparition de hoquet) n'a été observé chez nos patients suite à l'administration d'une solution.

Finalement, lors de l'examen du site C8-T1, l'échographie s'est avéré un outil d'intérêt pour limiter le risque pneumothorax iatrogénique ou de lacération de l'artère axillaire. Cette observation est en concordance avec une abondante littérature sur le sujet (Marhofer *et al.*, 2005).

## **4.2 - Méthodes d'évaluation pharmacodynamique**

### **A. Bloc sensitif**

Au cours de la présente étude, la validité des données sensibles obtenues a été questionnée à certaines occasions. D'abord, les sujets (tirés d'une colonie vouée à l'enseignement et à la recherche) se sont avérés assez dociles mais relativement anxieux, anticipant de façon générale les manipulations et contentions et réagissant parfois de façon exagérée aux *stimuli*. Chaque sujet étant évalué au *baseline* pour chacune des 3 périodes, il n'est pas exclu qu'un apprentissage de la réaction se soit fait au fil de l'étude. Dans le futur, afin de contourner les éventuels effets de cet apprentissage, une familiarisation préalable aux manipulations spécifiques du membre (de la même façon qu'a été conduit le dressage en laisse sur la plaque de force) serait certainement bénéfique. Également, l'obstruction de la vision du sujet par rapport aux interventions du manipulateur (p. ex. par le port d'un collier élisabéthain opaque) serait à envisager, dans la mesure où la réaction cherchée n'est pas pour autant inhibée.

Dans le cadre des essais préliminaires, nous avons testé une technique d'induction nociceptive thermique croissante bien décrite dans la littérature (Dixon *et al.*, 2002 ; Pieper *et al.*, 2010). En théorie, celle-ci présentait l'intérêt d'être sensible et focale, mais surtout elle permettait, par une augmentation graduelle de la température ( $< 2^{\circ}\text{C/s}$ ), une stimulation sélective des fibres C nociceptives (Yeomans & Proudfit, 1996). Toutefois, vu le nombre ( $n = 5$ ) et l'emplacement (surtout en portion distale du membre) des sites testés ainsi que les évaluations motrices effectuées en même temps, l'emploi d'un dispositif fixé pour la durée de l'expérimentation s'avérait impossible. Restait donc l'option, choisie ici, d'un dispositif apposé de façon ponctuelle sur chacun des sites d'évaluations. Toutefois, nous avons rapidement constaté qu'il était peu applicable dans notre contexte expérimental. Le délai associé à la hausse progressive de température de la sonde s'est avéré problématique, les sujets ne pouvant, de façon répétée, être maintenus immobiles et réceptifs assez longtemps pour permettre une évaluation objective de leur réponse au *stimulus*.

De surcroît, la comparaison des différents modèles animaux de la douleur publiée par Gregory *et al.* (2013) présentait le *stimulus* mécanique comme étant plus efficace que son pendant



thermique pour l'évaluation de l'hyperalgésie occasionnée par une incision chirurgicale. Le choix s'est donc porté sur un *stimulus* mécanique du type « two-step pinch technique », dont le principal critère d'efficacité consiste à limiter au maximum la taille et la profondeur de la zone pincée afin d'éviter une traction tissulaire se répercutant en dehors de la zone cutanée autonome ciblée (Bailey & Kitchell, 1987). Les investigatrices ont procédé de la façon la plus rigoureuse possible afin de limiter cet effet. Toutefois, vue la tension cutanée supérieure et la surface moindre des zones autonomes distales (radiale, ulnaire) par rapport aux plus proximales (brachiocéphalique, axillaire, musculocutanée), il est possible que la précision des évaluations distales ait été compromise. L'impact de cette réalité anatomique sur l'efficacité de l'évaluation aux sites distaux ne peut être quantifié ici, bien sûr, mais suggère l'intérêt de tester, dans de futurs travaux, un inducteur nociceptif autre. Afin encore une fois de contourner les désavantages d'un dispositif devant être fixé ou appliqué pour plusieurs secondes au site, un simple pression focale de type *pinprick*, employée couramment dans les protocoles de recherche en anesthésie régionale chez l'humain, serait à envisager (Casati *et al.*, 2007b; Chan *et al.*, 2007).

Cet élément de réflexion s'ajoute à plusieurs points discutés dans le second manuscrit et visant à préciser la cause d'une moindre prévalence du bloc sensitif aux sites distaux. Outre l'organisation des zones autonomes, l'accessibilité restreinte aux racines nerveuses caudales rapportée par quelques auteurs (Bagshaw *et al.*, 2009; Rioja *et al.*, 2012) et discutée au chapitre 4.1 entre vraisemblablement en compte, alors que la quasi-totalité des racines C6 a été identifiée sous US contre seulement un tiers des jonctions C8-T1.

La configuration anatomique des racines nerveuses pourrait également expliquer en partie ce phénomène : à leur origine, les fibres voyageant distalement constituent généralement le noyau du nerf, les fibres innervant le membre proximal se trouvant plutôt à la périphérie (Mama, 2009). Les fibres au pourtour seront donc exposées plus tôt à une plus forte concentration de P.A., favorisant un bloc proximal précoce et d'efficacité supérieure. Inversement, la vascularisation des fibres nucléaires favoriserait une clairance plus rapide à ce niveau qu'en périphérie, expliquant la résolution hâtive du bloc distal vs. proximal (Winnie *et al.*, 1977b).

En termes de durée du bloc sensitif au niveau des sites d'évaluation proximaux (pour lesquels le choix d'un PBPB sera préféré aux techniques plus distales), les résultats moyens obtenus dans la présente étude [site Br, LI 92 (44) min, LA 104 (56) min ;  $\bar{x}$  (SD)] se comparent avantageusement à d'autres travaux. Ainsi, Rostami & Vesal (2011) ont testé LI (2%, 8 mg/kg) et LA (LI + ADR 1:200 000) dans un bloc paravertébral thoracolombaire chez le mouton, et rapportent une durée moyenne du bloc sensitif de 65 (18) min et 95 (46) min respectivement. Tout comme dans la présente étude, cette publication ne démontre pas de différence significative en fonction du traitement administré. Parmi les pistes d'explication soulevées par les auteurs, la faible concentration d'adrénaline employée pourrait également s'appliquer à nos résultats.

Quant au groupe BU, les données rapportées dans la littérature vétérinaire relativement à l'usage de bupivacaïne en anesthésie régionale font état de blocs sensitifs pouvant se prolonger jusqu'à 9 (Shilo *et al.*, 2010; n. sciatique; BU 1 mg/kg) ou 10 heures (Trumpatori *et al.*, 2010; n. radial; BU 1,25 mg/kg). Vues les données obtenues chez un seul de nos sujet (180 minutes aux sites brachiocéphalique et radial; BU 0,5 à 1 mg/kg/site), il est impossible d'effectuer une quelconque analyse des paramètres pouvant affecter la durée du bloc sensitif pour ce groupe. Cette avenue demeure toutefois d'un grand intérêt clinique, considérant l'action prolongée mais surtout ciblée de la bupivacaïne sur les récepteurs NMDA jouant un rôle central dans le phénomène de la douleur chronique (Paganelli & Popescu, 2015).

## **B. Influence des limites de la localisation sur l'évaluation sensitive du bloc**

Les résultats obtenus en corrélant l'identification nerveuse au succès du bloc sensitif contrastent avec un grand nombre de publications (dont plusieurs sont citées à la section 1.3 du présent document), selon lesquelles l'emploi d'une technique de localisation nerveuse (NS et/ou US) permettrait l'obtention d'un bloc sensitif de qualité supérieure. Afin d'expliquer nos conclusions, plusieurs éléments du protocole expérimental sont à considérer. D'abord, le modèle d'estimation tiré des données d'identification nerveuse a été développé à partir de la prémisse selon laquelle les réponses notées par la stimulation de chaque nerf sont liées à l'action d'une seule racine, ou deux dans le cas précis de la jonction C8-T1. Considérant que la contribution majoritaire d'une racine pour l'un ou l'autre des 5 nerfs évalués oscille entre 45% et 90% (Sharp *et al.*, 1990; Sharp *et al.*, 1991), les résultats obtenus devront être nuancés d'entrée de jeu.

L'impact de cet effet est particulièrement préjudiciable pour la racine C6, celle-ci s'étant avérée la plus simple à localiser alors qu'elle n'est essentiellement évaluée que par son action sur le nerf brachiocéphalique. Or, en moyenne 33% de l'apport du nerf brachiocéphalique provient de la racine C7. Une corrélation directe est donc extrêmement difficile à établir. Fait à signaler, la racine T2 peut être impliquée jusqu'à hauteur de 11,2% dans son apport au nerf ulnaire, posant une complication certaine à l'évaluation mais également à l'usage clinique du PBPB tel que décrit pour des interventions distales au coude.

Aussi, vu la mise en évidence d'une courbe d'apprentissage de la technique (Table 3.2.2), il est possible que la présence d'un ou plusieurs modes de localisation, parce qu'encore plus ou moins maîtrisés par la candidate, ait nuit à l'exécution du bloc chez certains sujets. Il a été démontré que l'approche échoguidée, particulièrement technique, nécessitait un certain apprentissage avant d'être exécutée de façon précise et rapide (Baranauskas *et al.*, 2008). Ici, la table 3.3.1 démontre la détérioration accrue du modèle statistique après introduction du mode de détection US, avec un QIC à 65.27 (US) contre 64.37 (NS). Compte tenu du niveau d'expérience limité de la candidate au commencement de la phase principale de l'étude, il est possible que la NS, jugée plus simple d'exécution, ait permis une évaluation légèrement plus objective des repères anatomiques par rapport à l'échographie.

### **C. Évaluation subjective de la démarche**

L'évaluation de la démarche nous a également permis de collecter des informations d'intérêt. Bien que l'éventail initial d'effets notables soit assez large (non-appui complet, bouleture, boiterie, ataxie aux 4 membres, ceux-ci ont été catégorisés dans un second temps en effets vraisemblablement liés (bouleture, non-appui) ou non (boiterie simple, ataxie) au PBPB.

Une question majeure se pose lors de l'examen de la démarche dans l'optique de qualifier ou même quantifier l'effet d'une ALR, à savoir si le déficit de la réponse proprioceptive recherché est majoritairement sensitif ou moteur. Chez des rats évalués après administration d'un bloc sciatique de lidocaïne, Thalhammer *et al.* (1995) associent l'atteinte proprioceptive à un déficit majoritairement sensitif. Toutefois, même en présence de signes d'une atteinte proprioceptive, un *stimulus* douloureux profond et parfois même superficiel pourra être ressenti chez plusieurs

sujets. Avec un protocole expérimental similaire (en termes de sujets et nerf ciblé), Gokin *et al.* (2001) décrivent comme équivalente la susceptibilité des fibres nerveuses liées aux déficits moteurs et proprioceptifs, alors que les fibres C associées au déficit nociceptif présentent une moindre sensibilité au bloc. Ultimement, bien que l'intérêt d'un déficit proprioceptif seul soit théoriquement questionnable dans un contexte clinique, il n'en demeure pas moins que son identification, dans un cadre de recherche, demeure indicatrice de la présence d'un bloc nerveux.

Finalement, l'évaluation de la démarche telle qu'effectuée dans la présente étude nous fournit des données qualitatives limitées par une échelle dichotomique (0/1), dont la précision de l'évolution temporelle est limitée par le nombre assez restreint d'évaluations ( $n = 3$ ) effectuées dans les 180 minutes suivant le réveil. Cette méthode d'évaluation demeure également la plus subjective des trois, se basant sur des observations simples. Un examen neurologique plus complet aurait été d'intérêt ici afin de préciser les capacités proprioceptives et peaufiner la gradation de l'effet chez nos sujets.

#### **D. Bloc moteur – analyse sur plaque de force**

L'évaluation motrice est celle qui s'est avérée du plus grand intérêt dans cette étude. Standardisé et quantifiable, l'examen d'une atteinte motrice par passage sur la plaque de force est abondamment décrit dans la littérature vétérinaire (Bidwell *et al.*, 2004; Béraud *et al.*, 2010). À l'opposé des usages classiques de la plaque de force dans un contexte de recherche, l'atteinte motrice ciblée ici n'était pas chronique (comme une lésion d'arthrose, par exemple) mais bien aiguë, d'une durée définie et mesurable. De plus, son intensité était suffisante, chez certains sujets, pour inhiber les déplacements et tout particulièrement le trot. Finalement, l'intervention était effectuée sous anesthésie générale qui, bien qu'antagonisée au réveil, a affecté dans une certaine mesure la collecte des données les plus précoces. Bien que les essais préliminaires aient permis de tester avec succès les modes d'évaluation pharmacodynamique en post-anesthésie sur des sujets dits « contrôle négatif », il n'en reste pas moins que chez certains sujets, des données dynamiques n'ont pu être collectées dans les premières 30 minutes suivant le réveil. Afin de limiter l'impact de ces données manquantes, il a donc été décidé d'introduire la prise de mesures à l'arrêt (statique). Cette méthode aura permis d'augmenter de façon non négligeable la quantité de données collectées. La figure 3.3.4 permet de constater les similitudes importantes entre les

valeurs dynamiques et statiques, du moins pour les solutions LI et LA. Ces similitudes, à tout le moins partiellement confirmées sur une base statistique (manuscrit #2), permettent un usage des données statiques qui, bien que décrit et validé dans la littérature, y est très peu rapporté (Horstman *et al.*, 2004).

Identifiée parmi les limites de notre protocole, la plage d'évaluation s'est avérée insuffisante pour les données collectées sur la plaque de force. En effet, bien que tous les sujets des groupes LI et LA aient retrouvé des valeurs sensibles et une démarche normale 180 minutes après le réveil, un certain nombre n'avaient alors pas encore retrouvé la valeur basale lors de leur dernier passage sur la plaque de force (94-139 minutes post-réveil). Dans le cas des sujets BU, alors qu'un sujet a pris jusqu'à 15 heures avant de retrouver une démarche normale, les passages sur la plaque de force ont été mesurés entre 34 et 186 minutes seulement suite au réveil. Des données d'intérêt auraient certainement pu être obtenues par des examens supplémentaires, alors qu'au moment de leur dernière mesure (entre 100 et 160 min post-réveil), un sujet était toujours non-ambulatoire et les autres n'avaient retrouvé qu'entre 26 et 64% de leur force verticale à l'arrêt.

L'intérêt pharmacodynamique d'un PBPB de lidocaïne simple aux doses étudiées ici est donc mitigé. La lidocaïne étant connue pour son court délai d'action (2-4 min; French & Sharp, 2012), il est légitime de croire que le PBPB tel qu'administré dans le cadre de la présente étude fournirait une analgésie per-opératoire non-négligeable. Toutefois, en termes d'analgésie post-opératoire, la durée du bloc observé ici n'offrirait pas un effet suffisant pour la plupart des protocoles. L'ajout d'adrénaline permet de prolonger le bloc moteur et proprioceptif de façon significative, mais sans excéder pour autant 180 minutes. Aussi, bien que l'échantillonnage soit restreint, l'essai de la bupivacaïne chez quatre sujets laisse croire en un effet nettement prolongé en ce qui a trait à la force motrice et la proprioception.

## **4.3 - Analyse pharmacocinétique**

### **A. Approche non-compartmentale**

Après un premier examen visuel des données de concentration plasmatique obtenues (Fig. 3.1.2), l'approche non-compartmentale de la théorie des moments statistiques a été choisie afin de calculer les premiers paramètres d'intérêt. Bien que le nombre de mesures collectées en phase initiale paraisse alors suffisant pour décrire l'absorption chez la plupart des sujets, nous avons rapidement constaté un manque de données en phase terminale. Ainsi, la  $C_p$  mesurée n'était passée sous la barre du 0,3 mg/L chez aucun sujet au moment du dernier prélèvement. Une pente terminale satisfaisante, déterminée par une suite de trois points de données tendant progressivement vers 0, a pu être obtenue chez pratiquement tous les sujets (84%) mais une extrapolation de > 10% de l'AUC a été généralement nécessaire. À partir de la méthode trapézoïdale, les paramètres PK standards ont pu être calculés.

### **B. Allométrie**

Bien que son usage soit limité à l'examen de certains paramètres physiologiques, l'intérêt de la comparaison allométrique en recherche vétérinaire et humaine n'est plus à démontrer. Ici, l'allométrie a été d'abord introduite afin de contourner l'absence de données pharmacocinétiques pour le P.A. administré par voie intraveineuse chez nos sujets. Ces données, si elles avaient été collectées, nous auraient permis d'établir avec précision la biodisponibilité (F) du P.A. En leur absence, l'estimation des paramètres PK ( $CL_T$ ,  $V_{dss}$ ,  $t_{1/2}$ ) par une méthode non-compartmentale a permis d'obtenir des données plausibles lorsque comparées à la littérature PK après administration de lidocaïne intramusculaire chez le chien ou l'humain (Zener *et al.*, 1973; Wilcke *et al.*, 1983)). Toutefois, face au nombre très restreint de publications décrivant la pharmacocinétique de la lidocaïne chez le chien par des voies extra-vasculaires, l'exercice de comparaison allométrique a été effectué afin de valider de façon plus complète les données à introduire ensuite dans le modèle PK.

### C. Modélisation compartimentale

Le modèle développé ici à partir de l'examen des mesures plasmatiques de lidocaïne présente un processus d'absorption biphasique, où l'examen visuel des courbes temps-concentration (*cf.* 3.1.2) permet d'identifier une première phase d'absorption rapide (fraction G de la dose) suivie d'une seconde phase (1-G), plutôt lente et débutant après un temps de délai (*lag-time*). Une absorption biphasique a été rapportée dans la littérature suivant l'administration d'AL par voie épидurale (Burm *et al.*, 1987; Chalkiadis *et al.*, 2013) ou péridurale (Karmakar *et al.*, 2005). Dans le cas qui nous concerne, une telle cinétique pourrait hypothétiquement s'expliquer par la diffusion rapide entre le site d'injection péridural et le sang (gradient de concentration élevé, phase d'absorption rapide), alors que la seconde composante, lente, serait plutôt associée à la perfusion locale. Puisque l'action de l'adrénaline se fait principalement sentir au niveau de la microvascularisation (O'Malley *et al.*, 1995), la constante d'absorption de la seconde phase en sera d'autant affectée, comme le démontrent les résultats de la présente étude, où les valeurs pour  $k_{02}$  de LI et LA sont de 0,001 et 0,013 mg/min respectivement ( $p = 0,0001$ ).

Anatomiquement, l'hétérogénéité du site paravertébral se prête bien à cette hypothèse vu la proximité de vaisseaux majeurs (artères axillaire et vertébrales), et la diffusion probable, en phase initiale d'absorption, aux tissus musculaires squelettiques environnants hautement vascularisés (Karmakar *et al.*, 2005). Parallèlement, la présence de fascia musculaires et nerveux ainsi que de tissus conjonctifs et graisseux abondants dans l'environnement péridural ont été rapportés comme étant des obstacles à la diffusion homogène de l'AL en périphérie des nerfs ciblés (Thompson & Rorie, 1983; Klaastad *et al.*, 2002; Moayeri *et al.*, 2008). Ces obstacles ont d'ailleurs été notés, bien que de façon plutôt subjective, au cours des examens colorimétriques effectués lors de l'étude pilote. C'est dans ce contexte, entre autres, que l'identification précise du site d'administration prend toute son importance. À l'opposé d'une injection dans un espace ou un tissu organisé de façon homogène (p. ex. administration spinale), la plus légère déviation de l'aiguille peut impliquer le dépôt du P.A. de part ou d'autre d'une barrière biologique (fascia, épinevre, *etc.*), entraînant des conséquences majeures sur l'évolution du P.A. dans le système et, surtout, l'effet clinique obtenu. De là donc tout l'intérêt d'introduire l'échographie dans la

réalisation du PBPB, puisque cette dernière permet non seulement de préciser le positionnement de l'aiguille, mais aussi de visualiser la diffusion de l'injectat dans la périphérie du nerf ciblé.

Le système lymphatique, vu la structure lâche de son tissu endothélial, constitue un autre canal potentiel de diffusion (Khan *et al.*, 2013). Ainsi, les composantes rapide et lente de la phase d'absorption pourraient hypothétiquement, dans le contexte de la présente étude, être associées respectivement à l'absorption vasculaire et la diffusion lymphatique. À ce jour, la littérature disponible ne permet pas de corroborer ce scénario en présentant des données précises sur la diffusion par voie lymphatique de la lidocaïne. Toutefois, sachant qu'a été démontrée la corrélation positive entre le poids moléculaire sur l'importance du transfert lymphatique, il demeure intéressant d'établir un lien avec des molécules de poids moléculaire semblable tel que la 5-fluoro-2'-deoxyuridine, dont l'administration S.C. a été associée à une absorption lymphatique de l'ordre de 4% (Supersaxo *et al.*, 1990).

Une fois identifiée la forme biphasique du modèle en développement, l'étape suivante a donc visé à préciser l'ordre d'absorption du P.A. La plupart des phénomènes d'absorption extravasculaire des ALx suivent une cinétique d'ordre 1, sauf dans le cas où, par exemple, un système de libération progressive du P.A. est employé. Dans le cas qui nous occupe, l'absorption d'ordre zéro a été envisagée vu le rythme lent de diffusion dans et hors du tissu nerveux, ce dernier pouvant alors faire office d'un réservoir limitant le transfert de P.A. En ce sens, Ballard (1975) suggère, après administration sous-cutanée de lidocaïne, que sa nature lipophile et les déséquilibres acido-basiques occasionnés par son solvant expliquent la précipitation du P.A. au site d'injection. Parmi les autres hypothèses soulevées par certains auteurs ayant modélisé l'administration i.m. d'un médicament par une absorption d'ordre zéro, on retrouve l'existence de processus de transport actif (Abbara *et al.*, 2010 ; pralixodime) et la faible perméabilité membranaire couplée à une solubilité moléculaire limitée (Mahmood *et al.*, 2015 ; trovafloxacin). Un modèle constitué de deux absorptions asynchrones d'ordre zéro a été testé par Chalkiadis *et al.* (2013), puis rejeté en raison d'une moindre qualité de l'ajustement aux données expérimentales. Pour la présente étude et tel que détaillé dans le manuscrit #1, la comparaison statistique des modèles a permis de valider le patron d'ordre zéro (modèle C), la qualité de l'ajustement s'avérant nettement supérieure aux modèles A et B. Cliniquement, la



mise en évidence d'une (ou ici plusieurs) absorption(s) d'ordre zéro présente un certain intérêt lors d'extrapolation à des doses supérieures. En effet, une augmentation de la dose administrée dans le cas d'une cinétique d'ordre premier entrainerait, dans la mesure où la linéarité des données est maintenue, une hausse proportionnelle du  $C_{max}$ , réduisant alors la marge sécuritaire. Au contraire, la cinétique d'ordre zéro aura plutôt pour effet de prolonger la phase d'absorption, toujours en proportion à la dose, sans en augmenter la toxicité potentielle. Sur la base des conclusions pharmacocinétiques de la présente étude, il serait d'intérêt d'envisager l'évaluation de divers dosages afin de tester la durée de l'effet clinique.

Parmi les autres effets PK de l'adrénaline identifiés par la modélisation des données obtenues expérimentalement, des différences significatives entre les traitements ont été identifiées relativement aux  $C_{max}$ , tel que rapporté couramment dans la littérature (Burm *et al.*, 1986; Barr *et al.*, 1995). L'effet de la réduction marquée du  $C_{max}$  lors d'ajout d'adrénaline prend un sens particulier à des doses plus élevées ou chez des patients fragilisés, réduisant de façon importante la toxicité potentielle. L'ajout d'adrénaline ralentit l'absorption systémique ( $dur1$ ,  $dur2$ ,  $t_{lag}$ ,  $k_{02}$ ) de l'AL à partir de son site d'administration, comme rapporté par Bernards *et al.* (1999) lors d'évaluation par microdialyse du nerf péroné après injection péri-nerveuse de lidocaïne. Finalement, il est intéressant de constater l'absence d'effet du traitement sur la fraction absorbée en phase rapide (G), puisque ce résultat contraste avec ceux rapportés lors d'addition d'adrénaline à la levobupivacaïne (Chalkiadis *et al.*, 2013) ou la ropivacaine (Karmakar *et al.*, 2005). Les résultats obtenus ici pour la lidocaïne suggèrent l'absence d'impact de la vasoconstriction sur l'absorption du P.A. au final.

#### **D. Limitations de l'étude**

Pour l'analyse autant pharmacocinétique que pharmacodynamique, la durée de la plage de collecte d'échantillons plasmatiques établie à 180 minutes est considérée comme une limite importante de l'étude. Afin encore une fois d'affiner la description de la phase d'élimination du P.A., il aurait été d'intérêt d'obtenir à tout le moins quelques échantillons supplémentaires entre 180 et 360 minutes suivant  $T_0$ . Aussi, et tel que discuté dans chacun des manuscrits, le nombre restreint de sujets, les restrictions associées à la méthode d'évaluation du bloc sensitif choisi et

l'absence de données de référence de lidocaïne i.v. chez nos sujets ont constitué autant de défis dans l'interprétation subséquente des données expérimentales.

## Chapitre 5 - Conclusion

Par ce protocole d'étude, plusieurs questions ont été abordées sous un angle novateur. D'abord, la technique d'ALR choisie, de par sa localisation proximale et plutôt profonde, offrait un contexte idéal pour l'usage de techniques avancées de neurolocalisation. À défaut de pouvoir appliquer les données collectées à un exercice formel de comparaison des méthodes NS et US, l'étude a néanmoins permis de constater les défis liés à l'apprentissage de l'écholocalisation nerveuse et favorisé l'introduction de cet outil pour diverses techniques d'ALR effectuées par le Service d'anesthésie du Centre Hospitalier Universitaire Vétérinaire de l'Université de Montréal. Également, bien que des prospections supplémentaires s'imposent afin d'identifier d'abord le protocole (agent, dose, volume, concentration) anesthésique présentant le plus grand intérêt clinique selon le contexte, ce projet a permis d'introduire le PBPB tel que décrit par Lemke et Creighton (2008) dans notre institution. En ce sens, l'ajout en cours d'investigation d'un volet exploratoire impliquant l'essai de BU chez 4 sujets a permis d'identifier une voie à approfondir dans une optique d'analgésie post-opératoire.

L'emploi de la plaque de force comme outil d'évaluation du succès d'une anesthésie régionale appendiculaire est un volet particulièrement intéressant du projet. Un tel usage, permettant la quantification précise des effets moteurs d'un bloc, n'avait jamais été décrit de façon aussi complète chez le chien. De plus, les similitudes observées ici entre données statiques et dynamiques ont permis d'accroître de façon significative le nombre de résultats analysables, et pourrait éventuellement augmenter la puissance d'autres études où les sujets sont, pour diverses raisons, peu ambulatoires au moment de la collecte de données.

Finalement, l'étude a permis de développer puis tester différents modèles pharmacocinétiques afin d'arriver, ultimement, au choix d'un modèle décrivant l'effet de l'adrénaline sur la cinétique de la lidocaïne lorsque celle-ci est administrée au site paravertébral cervical, hautement hétérogène. L'hypothèse de départ, basée sur la littérature et voulant que l'adrénaline affecte le rythme d'absorption afin de permettre l'obtention d'un bloc nerveux prolongé, a ainsi pu être confirmée. Éventuellement, le développement d'un modèle PK/PD ou même K/PD à partir des données motrices collectées et décrites ici permettrait la transposition à un patron

pharmacologique différent afin, à terme, de mettre en place un protocole cliniquement optimisé selon le contexte.

## **Bibliographie**

Abbara C *et al.*, “Pharmacokinetic analysis of pralidoxime after its intramuscular injection alone or in combination with atropine-avizafone in healthy volunteers”, *British Journal of Pharmacology*, 2010, Vol 161, No 8, 1857-67.

Abrahams MS *et al.*, “Ultrasound guidance compared with electrical neurostimulation for peripheral nerve block: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials”, *British Journal of Anaesthesia*, 2009, Vol 102, No 3, 408-17.

AGAH working group, “Collection of terms, symbols, equations, and explanations of common pharmacokinetic and pharmacodynamics parameters and some statistical functions”, *Association for Applied Human Pharmacology*, 2004, Kaarst (DE), <http://www.agah.eu/en/home.html>.

Alexander K, Dobson H, “Ultrasonography of peripheral nerves in the normal adult horse”, *Veterinary Radiology and Ultrasound*, 2003, Vol 44, No 4, 456-64.

Anderson MA, Mann FA, “Force plate analysis: a noninvasive tool for gait evaluation”, *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian*, 1994, Vol 16, No 7, 857-67.

Bagshaw HS *et al.*, “A technique for ultrasound-guided paravertebral brachial plexus injections in dogs”, *Veterinary Radiology and Ultrasound*, 2009, Vol 50, No 6, 649-54.

Bailey CS, Kitchell RL, “Cutaneous sensory testing on the dog”, *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 1987, Vol 1, No 3, 128-35.

- Ballard BE, "Lidocaine hydrochloride absorption from a subcutaneous site", *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1975, Vol 64, No 5, 781-4.
- Baranauskas MB *et al.*, "Simulation of ultrasound-guided peripheral nerve block: learning curve of CET-SMA/HSL anaesthesiology residents", *Revista Brasileira de Anestesiologia*, 2008, Vol 58, No 2, 106-11.
- Barr J *et al.*, "Effects of adrenaline and hyaluronidase on plasma concentrations of lignocaine and bupivacaine after peribulbar anaesthesia", *British Journal of Anaesthesia*, 1995, Vol 75, No 6, 692-7.
- Barthez P, « L'imagerie ultrasonore: formation de l'image », tiré du cours *Bases physiques et techniques en imagerie médicale*, École Nationale Vétérinaire de Lyon, 2002a, <http://www2.vet-lyon.fr/ens/imagerie/D1/11.Echo1/Echo1.pdf>.
- Barthez P, « L'imagerie ultrasonore: instrumentation, sémiologie et artefacts », tiré du cours *Bases physiques et techniques en imagerie médicale*, École Nationale Vétérinaire de Lyon, 2002b, <http://www2.vet-lyon.fr/ens/imagerie/D1/12.Echo2/Echo2.pdf>.
- Bennet PN *et al.*, "Pharmacokinetics of lidocaine and its deethylated metabolite: dose and time dependency studies in man", *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics*, 1982, Vol 10, No 3, 265-81.
- Benowitz NL, Meister W, "Clinical pharmacokinetics of lignocaine", *Clinical Pharmacokinetics*, 1978, Vol 3, No 3, 177-201.
- Beraud R *et al.*, "Effect of exercise on kinetic gait analysis of dogs afflicted by osteoarthritis", *Veterinary and Comparative Orthopaedics and Traumatology*, 2010, Vol 23, No 2, 87-92.
- Berde CB, Strichartz GR, "Local Anesthetics", tiré de Miller RD *et al.*: *Miller's Anesthesia, Seventh edition*, Elsevier - Churchill Livingstone, Orlando (FL, USA), 2010, 3312 p. ISBN 978-0-443-06959-8, ch. 30.

- Bergadano A *et al.*, “Noninvasive assessment of the facilitation of the nociceptive withdrawal reflex by repeated electrical stimulations in conscious dogs”, *American Journal of Veterinary Research*, 2007, Vol 68, No 8, 899-907.
- Bergadano A *et al.*, “Modulation of nociceptive reflexes evoked by single and repeated nociceptive stimuli in conscious dogs by low-dose acepromazine”, *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 2009, Vol 36, No 3, 261-72.
- Bernards CM, Kopacz DJ, “Effect of epinephrine on lidocaine clearance *in vivo* – a microdialysis study in humans”, *Anesthesiology*, 1999, Vol 91, No 4, 962-8.
- Besançon MF *et al.*, “Comparison of vertical forces in normal Greyhounds between force platform and pressure walkway”, *Veterinary and Comparative Orthopaedics and Traumatology*, 2003, Vol 16, No 3, 153-7.
- Besançon MF *et al.*, “Distribution of vertical forces in the pads of Greyhounds and Labrador Retrievers during walking”, *American Journal of Veterinary Research*, 2004, Vol 65, No 11, 1497-501.
- Bidwell LA *et al.*, “Mepivacaine local anaesthetic duration in equine palmar digital nerve block”, *Equine Veterinary Journal*, 2004, Vol 36, No 8, 723-6.
- Boscan P *et al.*, “Advanced techniques in regional analgesia”, *Colorado State University*, April 29-30, 2010.
- Bowens C *et al.*, “Selective local anesthetic placement using ultrasound guidance and neurostimulation for infraclavicular brachial plexus block”, *Anesthesia & Analgesia*, 2010, Vol 110, No 5, 1480-5.
- Boyes RN *et al.*, “Oral absorption and disposition kinetics of lidocaine hydrochloride in dogs”, *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 1970, Vol 174, No 1, 1-8.

- Brull R *et al.*, “Neurological complications after regional anesthesia: contemporary estimates of risk”, *Anesthesia & Analgesia*, Vol 104, No 4, 2007, 965-74.
- Budsberg SC *et al.*, “Force plate analysis of the walking gait in healthy dogs”, *American Journal of Veterinary Research*, 1987, Vol 48, No 6, 915-8.
- Burm AGL *et al.*, “Epidural anesthesia with lidocaine and bupivacaine effects of epinephrine on the plasma concentration profiles”, *Anesthesia & Analgesia*, 1986, Vol 65, No 12, 1281-4.
- Burm AGL *et al.*, “Pharmacokinetics of lignocaine and bupivacaine in surgical patients following epidural administration. Simultaneous investigation of absorption and disposition kinetics using stable isotopes” *Clinical Pharmacokinetics*, 1987, Vol 13, No 3, 191-203.
- Campoy L, “Fundamentals of regional anesthesia using nerve stimulation in the dog”, tiré de Gleed RD, Ludders JW: *Recent advances in veterinary anesthesia and analgesia: companion animals*, International Veterinary Information Service, Ithaca (NY, USA), 2008, <http://www.ivis.org/>.
- Campoy L *et al.*, “Distribution of a lidocaine-methylene blue solution staining in brachial plexus, lumbar plexus and sciatic nerve blocks in the dog”, *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 2008, Vol 35, No 4, 348-54.
- Campoy L *et al.*, “Ultrasound-guided approach for axillary brachial plexus, femoral nerve, and sciatic nerve blocks in dogs”, *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 2010, Vol 37, No 2, 144-53.
- Casati A *et al.*, “Effects of ultrasound guidance on the minimum effective anaesthetic volume required to block the femoral nerve”, *British Journal of Anaesthesia*, 2007a, Vol 98, No 6, 823-7.

- Casati A *et al.*, “A prospective, randomized comparison between ultrasound and nerve stimulation guidance for multiple injection axillary brachial plexus block”, *Anesthesiology*, 2007b, Vol 106, No 5, 992-6.
- Casey KL, Morrow TJ, “Nocifensive responses to cutaneous thermal stimuli in the cat: stimulus-response profiles, latencies, and afferent activity”, *Journal of Neurophysiology*, 1983, Vol 50, No 6, 1497-515.
- Chalkiadis GA *et al.*, “Absorption characteristics of epidural levobupivacaine with adrenaline and clonidine in children”, *Pediatric Anesthesia*, 2013, Vol 23, No 1, 58-67.
- Chan VWS *et al.*, “Ultrasound guidance improves success rate of axillary brachial plexus block”, *Canadian Journal of Anesthesia*, 2007, Vol 54, No 3, 176-82.
- Chen L *et al.*, “The effects of lidocaine used in sciatic nerve on the pharmacodynamics and pharmacokinetics of ropivacaine in sciatic nerve combined with lumbar plexus blockade: a double-blind, randomized study”, *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 2013, Vol 112, No 3, 203-8.
- Clarkson CW, Hondeghem LM, “Mechanisms for bupivacaine depression of cardiac conduction: fast block of sodium channels during the action potential with slow recovery from block during diastole”, *Anesthesiology*, 1985, Vol 62, No 4, 396-405.
- Costa-Farré C *et al.*, “Ultrasound guidance for the performance of sciatic and saphenous nerve blocks in dogs”, *The Veterinary Journal*, 2011, Vol 187, No 2, 221-4.
- Cox S *et al.*, “Pharmacokinetics of lidocaine after intravenous administration to cows”, *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 2011, Vol 35, No 3, 305–8.
- Cuvillon P *et al.*, “A comparison of the pharmacodynamics and pharmacokinetics of bupivacaine, ropivacaine (with epinephrine) and their equal volume mixtures with lidocaine used for femoral and sciatic nerve blocks: a double-blind randomized study”, *Anesthesia & Analgesia*, 2009, Vol 108, No 2, 641-9.



- daConceição D *et al.*, “A comparative study between ultrasound and neurostimulation guided axillary brachial plexus block”, *Revista Brasileira de Anestesiologia*, 2009, Vol 59, No 5, 585-91.
- D’Argenio, DZ *et al.*, “ADAPT 5 User’s Guide: Pharmacokinetic/ Pharmacodynamic Systems Analysis Software”, *Biomedical Simulations Resource*, University of Southern California, Los Angeles (CA, USA), 2009, 316 p.
- Delbos A, Aknin P, « Neurostimulation en anesthésie loco-régionale », tiré de *Hôpital Foch - Conférences d’actualisation*, Elsevier Masson SAS, Issy-les-Moulineaux (France), 2003, <http://www.anesthesie-foch.org/>.
- del Castillo JRE *et al.*, “Interindividual variability in plasma concentrations after systemic exposure of swine to dietary doxycycline supplied with and without paracetamol: A population pharmacokinetic approach”, *Journal of Animal Science*, 2006, Vol 84, No 11, 3155-66.
- del Castillo JRE, “Analyse pharmacocinétique”, tiré du cours *PAA 6640-H12*, Faculté de Médecine Vétérinaire, Université de Montréal, St-Hyacinthe (QC, CA), 2012.
- Denkler K, “A comprehensive review of epinephrine in the finger: to do or not to do”, *Plastic and Reconstructive Surgery*, 2001, Vol 108, No 1, 114-24.
- Dixon MJ *et al.*, “A thermal threshold testing device for evaluation of analgesics in cat”, *Research in Veterinary Science*, 2002, Vol 72, No 3, 205-10.
- Dixon MJ *et al.*, “Development of a pressure nociceptive threshold testing device for evaluation of analgesics in cats”, *Research in Veterinary Science*, 2007, Vol 82, No 1, 85-92
- Dhillon S, Kostrzewski AJ, “Basic pharmacokinetics”, tiré de *Clinical Pharmacokinetics, First edition*, Pharmaceutical Press, London (UK), 2006, 280 p., ISBN: 978-0-85369-571-4, 1-44.

- Doherty MM *et al.*, “Biphasic drug absorption from the epidural space of the dog may limit the utility of a slow release medium molecular weight hyaluronic acid-lidocaine ionic complex formulation”, *Anesthesia & Analgesia*, 1996, Vol 83, No 6, 1244-50.
- Dufour E *et al.*, “Combined Ultrasound and Neurostimulation Guidance for Popliteal Sciatic Nerve Block: A Prospective, Randomized Comparison with Neurostimulation Alone”, *Anesthesia & Analgesia*, 2008, Vol 106, No 5, 1553-8.
- Duke T, “Local and regional anesthetic and analgesic techniques in the dog and cat: Part 1, pharmacology of local anesthetics and topical anesthesia”, *The Canadian Veterinary Journal*, 2000, Vol 41, No 11, 883-4.
- Duke T, “Local and regional anesthetic and analgesic techniques in the dog and cat: Part 2, infiltration and nerve blocks”, *The Canadian Veterinary Journal*, 2000, Vol 41, No 12, 949-52.
- Echeverry DF *et al.*, “Ultrasound-guided block of the sciatic and femoral nerves in dogs: A descriptive study”, *The Veterinary Journal*, 2010, Vol 186, no 2, 210-5.
- Eisenach JC *et al.*, “ $\alpha_2$ -adrenergic agonists for regional anesthesia - a clinical review of clonidine (1984-1995)”, *Anesthesiology*, Vol 85, No 3, 655-74.
- Eledjam JJ *et al.*, “Brachial plexus block with bupivacaine: effects of added alpha-adrenergic agonists: comparison between clonidine and epinephrine”, *The Canadian Veterinary Journal*, 1991, Vol 38, No 7, 870-5.
- Evans HE, deLahunta A, “The skeletal and muscular system”, tiré de Evans HE, deLahunta A: *Guide to the dissection of the dog, Sixth edition*, Elsevier Saunders, 2004a, 392 p., ISBN 978-0-7216-0105-2, 6-115.
- Evans HE, deLahunta A, “The neck, thorax and thoracic limb”, tiré de Evans HE, deLahunta A: *Guide to the dissection of the dog, Sixth edition*, Elsevier Saunders, 2004b, 392 p., ISBN 978-0-7216-0105-2, 116-70.

- Evans R *et al.*, “Accuracy and optimization of force platform gait analysis in Labradors with cranial cruciate disease evaluated at a walking gait”, *Veterinary Surgery*, 2005, Vol 34, No 5, 445–9.
- Feary DJ *et al.*, “Influence of general anesthesia on pharmacokinetics of intravenous lidocaine infusion in horses”, *American Journal of Veterinary Research*, 2005, Vol 66, No 4, 574-80.
- Finholt DA *et al.*, “Lidocaine pharmacokinetics in children during general anesthesia”, *Anesthesia & Analgesia*, 1986, Vol 65, No 3, 279-82.
- Fink BR *et al.*, “Neural pharmacokinetics of epinephrine”, *Anesthesiology*, 1978, Vol 48, No 4, 263-6.
- Foster AH, Carlson BM, “Myotoxicity of local anesthetics and regeneration of the damaged muscle fibers”, *Anesthesia & Analgesia*, 1980, Vol 59, No 10, 727-36.
- Foster DM, Vicini P, “Non-compartmental and compartmental approaches to pharmacokinetic data analysis”, tiré de Atkinson A, Huang SM, Lertora J, Markey S: *Principles of Clinical Pharmacology, Third edition*, Elsevier Inc., San Diego (CA, USA), 2012, 652 p. , ISBN 978-0-12-385471-1, 97-116.
- Franz DN, Perry RS, “Mechanisms for differential block among single myelinated and non-myelinated axons by procaine”, *The Journal of Physiology*, 1974, Vol 236, No 1, 193-210.
- French J, Sharp LM, “Local anaesthetics”, *Annals of the Royal College of Surgeons of England*, 2012, Vol 94, No 2, 76-80.
- Fung J, MacPherson JM, “Determinants of postural orientation in quadrupedal stance”, *Journal of Neuroscience*, 1995, Vol 15, No 2, 1121-31.

- Futema F *et al.*, “A new brachial plexus block technique in dogs”, *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 2002, Vol 29, No 3, 133-9.
- Gadsden J *et al.*, "The effect of mixing 1.5% mepivacaine and 0.5% bupivacaine on duration of analgesia and latency of block onset in ultrasound-guided interscalene block", *Anesthesia & Analgesia*, 2011, Vol 112, No 2, 471-6.
- Gaudreault F *et al.*, “High performance liquid chromatography using UV detection for the simultaneous quantification of ropivacaine and bupivacaine in human plasma”, *Therapeutic Drug Monitoring*, 2009, Vol 31, No 6, 753-7.
- Gaudreault F *et al.*, “A population pharmacokinetic model for the complex systemic absorption of ropivacaine after femoral nerve block in patients undergoing knee surgery”, *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*, 2012, Vol 39, 635-42.
- Gaumann DM *et al.*, “Clonidine enhances the effects of lidocaine on C-fiber action potential”, *Anesthesia & Analgesia*, 1992a, Vol 74, No 5, 719-25.
- Gaumann D *et al.*, “Comparison between clonidine and epinephrine admixture to lidocaine in brachial plexus block”, *Anesthesia & Analgesia*, 1992b, Vol 75, No 1, 69-74.
- Geffen GJ *et al.*, “Correlation between ultrasound imaging, cross-sectional anatomy, and histology of the brachial plexus – a review”, *Regional Anesthesia and Pain Medicine*, 2009, Vol 34, No 5, 490-7.
- Gerner P *et al.*, “The relationship between functional sciatic nerve block duration and the rate of release of lidocaine from a controlled-release matrix”, *Anesthesia & Analgesia*, 2010, Vol 111, No 1, 221-9.
- Gillette JR, “Other aspects of pharmacokinetics”, tiré de Randall PS, Gillette JR, Mitchell JR: *Concepts in Biochemical Pharmacology, Part 3*, Springer, Heidelberg (DE), 1975, 482 p., ISBN 978-3642463167, 35-85.

- Gokin AP *et al.*, “Preferential block of small myelinated sensory and motor fibers by lidocaine – *in vivo* electrophysiology in the rat sciatic nerve” *Anesthesiology*, 2001, Vol 95, No 6, 1441-54.
- Greenblatt GM, Denson JS, “Needle nerve stimulator-locator: nerve blocks with a new instrument for locating nerves”, *Anesthesia & Analgesia*, 1962, Vol 41, No 5, 599-602.
- Grimm KA, Wagner AE, “Nervous system”, tiré de Tranquilli WJ, Thurmon JC, Grimm KA: *Lumb & Jones’ Veterinary Anesthesia and Analgesia, Fourth edition*, Blackwell Publishing, Ames (IA, USA), 2007, 1112 p., ISBN 978-0-7817-5471-2, 153-68.
- Guilherme S, Benigni L, “Ultrasonographic anatomy of the brachial plexus and major nerves of the canine thoracic limb”, *Veterinary Radiology and Ultrasound*, 2008, Vol 49, No 6, 577-83.
- Gurney MA *et al.*, “Intra-articular morphine, bupivacaine or no treatment for post-operative analgesia following elbow joint arthroscopy”, *Journal of Small Animal Practice*, 2012, Vol 53, No 7, 387-92.
- Guyton AC, Hall JE, “Somatic sensations: II. Pain, headache, and thermal sensations”, tiré de Guyton AC, Hall JE: *Textbook of Medical Physiology, Eleventh edition*, Elsevier Saunders, Philadelphia (PA, USA), 2006, 1120 p., ISBN 0-7216-0240-1, 598-625.
- Hadzic A *et al.*, “Combination of intraneural injection and high injection pressure leads to fascicular injury and neurologic deficits in dogs”, *Regional Anesthesia and Pain Medicine*, 2004, Vol 29, No 5, 417-23.
- Handwerker HO *et al.*, “Unresponsive afferent nerve fibers in the sural nerve of the rat”, *Journal of Physiology*, 1991, Vol 435, 229-42.
- Hansen TG *et al.*, “Plasma concentrations and pharmacokinetics of bupivacaine with and without adrenaline following caudal anaesthesia in infants”, *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 2001, Vol 45, No 1, 42-7.

- Hausler KK, Erb HN, “Mechanical nociceptive thresholds in the axial skeleton of horses”, *Equine Veterinary Journal*, 2006, Vol 38, No 1, 70-5.
- Hebl JR, “Ultrasound-guided regional anesthesia and the prevention of neurologic injury”, *Anesthesiology*, 2008, Vol 108, No 2, 186-8.
- Hofmeister E *et al.*, “Paravertebral block for forelimb anesthesia in the dog – an anatomic study”, *Veterinary Anesthesia and Analgesia*, 2007, Vol 34, No 2, 139-42.
- Horstman CL *et al.*, “Assessing the efficacy of perioperative oral carprofen after cranial cruciate surgery using noninvasive, objective pressure platform gait analysis”, *Veterinary Surgery*, 2004, Vol 33, No 3, 286-92.
- Hu JW *et al.*, “Functional properties of neurons in cat trigeminal subnucleus caudalis (medullary dorsal horn). I. Responses to oral-facial noxious and nonnoxious stimuli and projections to thalamus and subnucleus oralis”, *Journal of Neurophysiology*, 1981, Vol 45, No 2, 173-92.
- Hu Z *et al.*, “Pharmacokinetic evaluation of the anticancer prodrug simmitemcan in different experimental animals”, *Acta Pharmacologica Sinica*, 2013, Vol 34, No 11, 437-48.
- Hyytiäinen HK *et al.*, “Use of bathroom scales in measuring asymmetry of hindlimb static weight bearing in dogs with osteoarthritis”, *Veterinary and Comparative Orthopaedics and Traumatology*, 2012, Vol 25, No 5, 390-6.
- Jacobs TF *et al.*, “The effect of lidocaine on the viability of cultivated mature human cartilage cells: an *in vitro* study”, *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*, 2011, Vol 19, No 7, 1206-12.
- Jambhekar SS, Breen PJ, “Extravascular routes of drug administration”, tiré de Jambhekar SS, Breen PJ: *Basic Pharmacokinetics, Second edition*, Pharmaceutical Press, London (UK), 2012, 496 p., ISBN: 978-0-857-11075-6, 106-26.

- Kapatkin AS *et al.*, "Effects of electrostimulated acupuncture on ground reaction forces and pain scores in dogs with chronic elbow joint arthritis", *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 2006, Vol 228, No 9, 1350-4.
- Kapral S *et al.*, "Ultrasound-guided supraclavicular approach for regional anesthesia of the brachial plexus", *Anesthesia & Analgesia*, 1994, Vol 78, No 3, 507-13.
- Khan AA *et al.*, "Advanced drug delivery to the lymphatic system: lipid-based nanoformulations", *International Journal of Nanomedicine*, 2013, Vol 8, 2733-44.
- Karmakar MK *et al.*, "Arterial and venous pharmacokinetics of ropivacaine with and without epinephrine after thoracic paravertebral block", *Anesthesiology*, 2005, Vol 103, No 4, 704-11.
- Kitchell RL *et al.*, "Electrophysiologic studies of cutaneous nerves of the thoracic limb in the dog", *American Journal of Veterinary Research*, 1980, Vol 41, No 1, 61-76.
- Klaastad O *et al.*, "Distribution of local anesthetic in axillary brachial plexus block: a clinical and magnetic resonance imaging study", *Anesthesiology*, 2002, Vol 96, No 6, 1315-24.
- Ko JCH *et al.*, "Pharmacokinetics of lidocaine following the application of 5% lidocaine patches to cats", *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 2008, Vol 31, No 4, 359-67.
- Koltzenburg M *et al.*, "Differential sensitivity of three experimental pain models in detecting the analgesic effects of transdermal fentanyl and buprenorphine", *Pain*, 2006, Vol 126, 165-74.
- Kona-Boun JJ *et al.*, "Evaluation of epidural administration of morphine or morphine and bupivacaine for postoperative analgesia after premedication with an opioid analgesic and orthopedic surgery in dogs", *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 2006, Vol 229, No 7, 1103-12.

- Koppert W *et al.*, “Different profiles of buprenorphine-induced analgesia and antihyperalgesia in a human pain model”, *Pain*, 2005, Vol 118, 15-22.
- Lamont LA, “Multimodal pain management in veterinary medicine: the physiologic basis of pharmacologic therapies”, *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 2008, Vol 38, No 6, 1173–86.
- Lascelles BDX, Robertson SA, “Use of thermal threshold response to evaluate the antonociceptive effect of butorphanol in cats”, *American Journal of Veterinary Research*, 2004, Vol 65, No 8, 1085-9.
- Lascelles BDX *et al.*, “Evaluation of a pressure walkway system for measurement of vertical limb forces in clinically normal dogs”, *American Journal of Veterinary Research*, 2006, Vol 67, No 2, 277-82.
- Latash ML, « Les réflexes monosynaptiques », tiré de Latash ML : *Bases neurophysiologiques du mouvement, Première édition*, traduit de l’anglais par Rannou F *et al.*, UFRAPS, De Boeck Université s.a., Paris (France), 2002, 296 p., ISBN : 2-7445-0084-4, 81-88.
- Le J, “Pharmacokinetics”, tiré de *The Merck Manual*, Merck & Co. Inc., Whitehouse Station (NJ, USA), 2014, <http://www.merckmanuals.com/professional/index.html>.
- Le Cottonnec JY *et al.*, “Clinical pharmacology of recombinant luteinizing hormone : Part II. Bioavailability of recombinant human luteinizing hormone assessed with an immunoassay and an in vitro assay”, *Fertility and Sterility*, 1998, Vol 69, No 2, 195-200.
- Lee BB *et al.*, “The effect of the addition of epinephrine on early systemic absorption of epidural ropivacaïne in humans”, *Anesthesia & Analgesia*, 2002, Vol 95, No 5, 1402-7.
- Lelorier J *et al.*, “Effect of the duration of infusion on the disposition of lidocaine in dogs”, *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 1977, Vol 203, No 3, 507-11.



- Lemay E *et al.*, “The number of injections does not influence local anesthetic absorption after paravertebral blockade”, *Canadian Journal of Anesthesia*, 2003, Vol 50, No 6, 562-7.
- Lemke KA, Dawson SD, “Local and regional anesthesia”, *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 2000, Vol 30, No 4, 839-57.
- Lemke KA, Creighton C, “Paravertebral blockade of the brachial plexus in dogs”, *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 2008, Vol 38, No 6, 1231-41.
- Li Z *et al.*, “Evaluation of the antinociceptive effects of lidocaine and bupivacaine on the tail nerves of healthy rats”, *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 2013, Vol 113, No 1, 31-6.
- Littell RC *et al.*, “Analysis of repeated measure data, in SAS for mixed models”, tiré de Littell RC *et al.*: *SAS for mixed models, Second edition*, SAS institute Inc., Cary (NC, USA), 2006, 159– 204.
- Liu Y *et al.*, “New teaching model for practicing ultrasound-guided regional anesthesia techniques: no perishable food products!”, *Anesthesia & Analgesia*, 2010, Vol 110, No 4, 1233-5.
- Lizarraga I *et al.*, “Comparing lidocaine, bupivacaine and a lidocaine-bupivacaine mixture as a metacarpal block in sheep”, *The Veterinary Journal*, 2013, Vol 197, No 2, 515-8.
- Lopez MJ *et al.*, “Evaluation of gait kinetics in puppies with coxofemoral joint laxity”, *American Journal of Veterinary Research*, 2006, Vol 67, No 2, 236–41.
- Love EJ *et al.*, “Thermal and mechanical nociceptive threshold testing in horses: a review”, *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 2011, Vol 38, No 1, 3-14.
- Luo WJ *et al.*, “A model of intravenous regional anesthesia in rats”, *Anesthesia & Analgesia*, 2010, Vol 110, No 4, 1227-32

- Malher SP, Adogwa AO, « Repérage des nerfs par neurostimulation pour la réalisation des blocs nerveux en chirurgie », *Pratique Médicale et Chirurgicale de l'animal de Compagnie*, 2004, Vol 39, No 2, 19-23.
- Malher SP, Adogwa AO, “Anatomical and experimental studies of brachial plexus, sciatic, and femoral nerve-location using peripheral nerve stimulation in the dog”, *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 2008, Vol 35, No 1, 80-9.
- Mahler SP, Reece JLM, “Electrical nerve stimulation to facilitate placement of an indwelling catheter for repeated brachial plexus block in a traumatized dog”, *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 2007, Vol 34, No 5, 365-70.
- Mahmood AH *et al.*, “Using deconvolution to understand the mechanism for variable plasma concentration–time profiles after intramuscular injection”, *International Journal of Pharmaceutics*, 2015, Vol 481, 71-8.
- Mama KR, “Local anesthetics”, tiré de Muir WW, Gaynor JS: *Handbook of Veterinary Pain Management, Second edition*, Elsevier Mosby, St Louis (MO, USA), 2009, 672 p., ISBN 978-0-323-04679-4, pp. 231-48.
- Marhofer P *et al.*, “Ultrasonographic guidance improves sensory block ad onset time of three-in-one blocks”, *Anesthesia & Analgesia*, 1997, Vol 85, No 4, 854-7.
- Marhofer P *et al.*, “Ultrasound guidance reduces the amount of local anesthetic for 3-in-1 blocks”, *Regional Anesthesia and Pain Medecine*, 1998, Vol 23, No 6, 584-8.
- Marhofer P *et al.*, “Ultrasound Guidance in Regional Anaesthesia”, *British Journal of Anaesthesia*, 2005, Vol 94, No 1, 7-17.
- Marhofer P, Chan VWS, “Ultrasound-guided regional anaesthesia: current concepts and future trends”, *Anesthesia & Analgesia*, 2007, Vol 104, No 5, 1265-9.

- Marhofer P *et al.*, “Fifteen years of ultrasound guidance in regional anaesthesia: Part 1”, *British Journal of Anaesthesia*, 2010, Vol 104, No 5, 538-46.
- Marshall WG *et al.*, “The effect of weight loss on lameness in obese dogs with osteoarthritis”, *Veterinary Research Communications*, 2010, Vol 34, No 3, 241-53.
- Mazoit JX *et al.*, “Clonidine and/ or adrenaline decrease lignocaine plasma peak concentration after epidural injection”, *British Journal of Clinical Pharmacology*, 1996, Vol 42, No 2, 242-5.
- McGuigan MP, Wilson AM, “The effect of bilateral palmar digital nerve analgesia on the compressive force experienced by the navicular bone in horses with navicular disease”, *Equine Veterinary Journal*, 2001, Vol 33, No 2, 166-71.
- McLaughlin RM, “Kinetic and kinematic gait analysis in dogs”, *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 2001, Vol 31, No 1, 193-201.
- McLennan DN *et al.*, “Subcutaneous drug delivery and the role of the lymphatics”, *Drug Discovery Today: Technologies*, 2005, Vol 2, No 1, 89-96.
- McNaught A *et al.*, “Ultrasound reduces the minimum effective local anaesthetic volume compared with peripheral nerve stimulation for interscalene block”, *British Journal of Anaesthesia*, 2011, Vol 106, No 1, 124-30.
- Melzack R, Wall PD, “Pain mechanisms: a new theory”, *Science - New Series*, 1965, Vol 150, No 3699, 971-9.
- Memis D *et al.*, “Adding dexmedetomidine to lidocaine for intravenous regional anesthesia”, *Anesthesia & Analgesia*, 2004, Vol 98, No 3835-40.
- Moayeri N *et al.*, “Quantitative architecture of the brachial plexus and surrounding compartments, and their possible significance for plexus blocks”, *Anesthesiology*, 2008, Vol 108, No 2, 299-304.

- Moens NM, Caulkett NA, “The use of a catheter to provide brachial plexus block in dogs”, *The Canadian Veterinary Journal*, 2000, Vol 41, No 9, 685-9.
- Moore DC, Batra MS, “The components of an effective test dose prior to epidural block” *Anesthesiology*, 1981, Vol 55, No 6, 693-6.
- Moreau M *et al.*, “Influence of changes in body weight on peak vertical force in osteoarthritic dogs: a possible bias in study outcome”, *Veterinary Surgery*, 2010, Vol 39, No 1, 43-7.
- Moreau M *et al.*, “Clinical evaluation of a powder of quality elk velvet antler for the treatment of osteoarthrosis in dogs”, *The Canadian Veterinary Journal*, 2004, Vol 45, No 2, 133–9.
- Moreau M *et al.*, “Kinetic measurement of gait for osteoarthritis research in dogs and cats”, *The Canadian Veterinary Journal*, 2014, Vol 55, No 11, 1057-65.
- Mosing M *et al.*, “Clinical evaluation of the anaesthetic sparing effect of brachial plexus block in cats”, *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 2010, Vol 37, No 2, 154-161.
- Muir WW, “Considerations for general anesthesia”, tiré de Tranquilli WJ, Thurmon JC, Grimm KA: *Lumb & Jones’ Veterinary Anesthesia and Analgesia, Fourth edition*, Blackwell Publishing, Ames (IA, USA), 2007, 1112 p., ISBN 978-0-7817-5471-2, 7-30.
- Muir WW, “Physiology and pathophysiology of pain”, tiré de Muir WW, Gaynor JS: *Handbook of veterinary pain management, Second edition*, Elsevier Mosby, St Louis (MO, USA), 2009, 672 p., ISBN 978-0-323-04679-4, 13-41.
- Mukherji SK *et al.*, “Brachial plexus nerve block with CT guidance for regional pain management: Initial results”, *Radiology*, 2000, Vol 216, No 3, 886-90.
- Nakamura T *et al.*, “The critical role of concentration for lidocaine block of peripheral nerve *in vivo*”, *Anesthesiology*, 2003, Vol 99, No 5, 1189-97.

- Neal JM *et al.*, “Upper extremity regional anesthesia – Essentials of our current understanding, 2008”, *Regional Anesthesia and Pain Medicine*, 2009, Vol 34, No 2, 134-70.
- Neer TM, “Horner’s syndrome: Anatomy, diagnosis and causes”, *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian*, 1984, Vol 6, No 8, 740-6.
- Neff-Davies C *et al.*, “A rapid analytical procedure for the determination of concentrations of lidocaine and its two active metabolites in canine serum”, *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 1982, Vol 5, No 4, 289-92.
- Ngo LY *et al.*, “Effects of intravenous infusion of lidocaine on its pharmacokinetics in conscious instrumented dogs”, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1997, Vol 86, No 8, 944-52.
- Oberndorfer U *et al.*, “Ultrasonographic guidance for sciatic and femoral nerve blocks in children”, *British Journal of Anaesthesia*, 2007, Vol 98, No 6, 797-801.
- O’Donnell BD *et al.*, “Ultrasound-guided axillary brachial plexus block with 20 milliliters local anesthetic mixture versus general anesthesia for upper limb trauma surgery: an observer-blinded, prospective, randomized, controlled trial”, *Anesthesia & Analgesia*, 2009, Vol 109, No 1, 279-83.
- O’Donnell BD, Iohom G, “An estimation of the minimum effective anesthetic volume of 2% lidocaine in ultrasound-guided axillary brachial plexus block”, *Anesthesiology*, 2009, Vol 111, No 1, 25-9.
- O’Malley TP *et al.*, “Effect of local epinephrine on cutaneous bloodflow in the human neck”, *Laryngoscope*, 1995, Vol 105, No 2, 140-3.
- Paganelli MA, Popescu GK, “Actions of bupivacaine, a widely used local anesthetic, on NMDA receptor responses”, *The Journal of Neuroscience*, 2015, Vol 35, No 2, 831-42.

- Park J *et al.*, “Comparison of the cytotoxic effects of bupivacaine, lidocaine, and mepivacaine in equine articular chondrocytes”, *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 2011, Vol 38, No 2, 127-33.
- Partridge BL, “The effects of local anesthetics and epinephrine on rat sciatic nerve blood flow”, *Anesthesiology*, 1991, Vol 75, No 2, 243-51.
- Pavlakovic G *et al.*, "Effect of thermode application pressure on thermal treshold detection", *Muscle and nerve*, 2008, Vol 38, No 5, 1498-505.
- Perez-Castro R *et al.*, “Cytotoxicity of local anesthetics in human neuronal cells”, *Anesthesia & Analgesia*, 2009, Vol 108, No 3, 997-1007.
- Pérez-Guillé BE *et al.*, “Pharmacokinetics of lidocaine and its metabolite as a hepatic function marker in dogs”, *Proceedings of the Western Pharmacology Society*, 2011, Vol 54, 61-4.
- Perlas A *et al.*, “Brachial plexus examination and localization using ultrasound and electrical stimulation – A volunteer study”, *Anesthesiology*, 2003, Vol 99, No 2, 429-35.
- Phelps HA *et al.*, “The effect of measurement method on static weight distribution to all legs in dogs using the Quadruped Biofeedback System”, *Veterinary and Comparative Orthopaedics and Traumatology*, 2007, Vol 20, 108-12.
- Pieper K *et al.*, “Antinociceptive efficacy and plasma concentrations of transdermal buprenorphine in dogs”, *The Veterinary Journal*, 2010, Vol 187, No 3, 335-41.
- Pither CE *et al.*, “A comparison of the dynamics and pharmacokinetics of ropivacaine 7.5 mg/ml with and without epinephrine used for epidural anaesthesia in urological surgery”, *Clinical Drug Investigation*, 2003, Vol 23, No 4, 245-53.
- Pressman A *et al.*, “A double-blind randomized controlled trial showing the analgesic and anesthetic properties of lidocaine E to be equivalent to those of ropivacaine and

- bupivacaine in carpal tunnel release surgery”, *Canadian Journal of Plastic Surgery*, 2005, Vol 13, No 4, 173-6.
- Prosser DP *et al.*, “Re-evaluation of hyaluronidase in peribulbar anaesthesia”, *British Journal of Ophthalmology*, 1996, Vol 80, No 9, 827-30.
- Pypendop BH, Ilkiw JE, “The effects of intravenous lidocaine administration on the minimum alveolar concentration of isoflurane in cats”, *Anesthesia & Analgesia*, 2005, Vol 100, No 1, 97-101.
- Rasmussen LM *et al.*, “Development and verification of saphenous, tibial and common peroneal nerve block techniques for analgesia below the thigh in the nonchondrodystrophoid dog”, *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 2006, Vol 33, No 1, 36-48.
- Ratajczak-Enselme M *et al.*, “Effects of epinephrine, intrathecal, and plasma pharmacokinetics of ropivacaine and bupivacaine in sheep”, *British Journal of Anaesthesia*, 2007, Vol 99, No 6, 881-90.
- Rezende ML *et al.*, “Effects of intravenous administration of lidocaine on the minimum alveolar concentration of sevoflurane in horses”, *American Journal of Veterinary Research*, 2011, Vol 72, No 4, 446-51.
- Ribotsky BM *et al.*, "Local anesthetics. Is there an advantage to mixing solutions?", *Journal of the American Podiatric Medical Association*, 1996, Vol 86, No 10, 487-91.
- Richman JM *et al.*, “Does continuous peripheral nerve block provide superior pain control to opioids? A meta-analysis”, *Anesthesia & Analgesia*, 2006, Vol 102, No 1, 248-57.
- Ricco C *et al.*, “Different volumes of injectate using electrostimulator and blinded techniques for brachial plexus block in dogs”, *The Veterinary Record*, 2013, Vol 173, No 24, doi: 10.1136/vr.101876.

- Rioja E *et al.*, “Comparison of three techniques for paravertebral brachial plexus blockade in dogs”, *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 2012, Vol 39, No 2, 190-200.
- Riviere JE, “Introduction”, tiré de Riviere JE: *Comparative Pharmacokinetics: Principles, Techniques, and Applications, Second edition*, Wiley-Blackwell Inc., NY (NY, USA), 2011a, 456 p., ISBN: 978-0-813-82993-7, 3-11.
- Riviere JE, “Principles of drug movement in the body”, tiré de Riviere JE: *Comparative Pharmacokinetics: Principles, Techniques, and Applications, Second edition*, Wiley-Blackwell Inc., NY (NY, USA), 2011b, 456 p., ISBN: 978-0-813-82993-7, 13-25.
- Riviere JE, “Absorption”, tiré de Riviere JE: *Comparative Pharmacokinetics: Principles, Techniques, and Applications, Second edition*, Wiley-Blackwell Inc., NY (NY, USA), 2011c, 456 p., ISBN: 978-0-813-82993-7, 39-71.
- Riviere JE, Buur J, “Distribution”, tiré de Riviere JE : *Comparative Pharmacokinetics: Principles, Techniques, and Applications, Second edition*, Wiley-Blackwell Inc., NY (NY, USA), 2011, 456 p., ISBN: 978-0-813-82993-7, 73-90.
- Riviere JE, “Renal elimination”, tiré de Riviere JE : *Comparative Pharmacokinetics: Principles, Techniques, and Applications, Second edition*, Wiley-Blackwell Inc., NY (NY, USA), 2011d, 456 p., ISBN: 978-0-813-82993-7, 91-111.
- Riviere JE, Baynes R, “Hepatic Biotransformation and biliary excretion”, tiré de Riviere JE : *Comparative Pharmacokinetics: Principles, Techniques, and Applications, Second edition*, Wiley-Blackwell Inc., NY (NY, USA), 2011, 456 p., ISBN: 978-0-813-82993-7, 113-141.
- Riviere JE, “Compartmental models”, tiré de Riviere JE : *Comparative Pharmacokinetics: Principles, Techniques, and Applications, Second edition*, Wiley-Blackwell Inc., NY (NY, USA), 2011e, 456 p., ISBN: 978-0-813-82993-7, 143-86.



- Riviere JE, “Noncompartmental models”, tiré de Riviere JE : *Comparative Pharmacokinetics: Principles, Techniques, and Applications, Second edition*, Wiley-Blackwell Inc., NY (NY, USA), 2011f, 456 p., ISBN: 978-0-813-82993-7, 187-206.
- Riviere JE, Toutain PL, “Simultaneous pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling”, tiré de Riviere JE : *Comparative Pharmacokinetics: Principles, Techniques, and Applications, Second edition*, Wiley-Blackwell Inc., NY (NY, USA), 2011, 456 p., ISBN: 978-0-813-82993-7, 255-94.
- Riviere JE, Chittendem J, “Study design”, tiré de Riviere JE : *Comparative Pharmacokinetics: Principles, Techniques, and Applications, Second edition*, Wiley-Blackwell Inc., NY (NY, USA), 2011a, 456 p., ISBN: 978-0-813-82993-7, 295-313.
- Riviere JE, Chittendem J, “Population pharmacokinetics models”, tiré de Riviere JE : *Comparative Pharmacokinetics: Principles, Techniques, and Applications, Second edition*, Wiley-Blackwell Inc., NY (NY, USA), 2011b, 456 p., ISBN: 978-0-813-82993-7, 347-78.
- Riviere JE, “Interspecies extrapolations”, tiré de Riviere JE : *Comparative Pharmacokinetics: Principles, Techniques, and Applications, Second edition*, Wiley-Blackwell Inc., NY (NY, USA), 2011g, 456 p., ISBN: 978-0-813-82993-7, 399-412.
- Rollin BE, “The ethics of pain management”, tiré de Muir WW, Gaynor JS: *Handbook of veterinary pain management, Second edition*, Elsevier Mosby, St Louis (MO, USA), 2009, 672 p., ISBN 978-0-323-04679-4, 2-12.
- Rostami M, Vesal N, “Comparison of lidocaine, lidocaine/epinephrine or bupivacaine for thoracolumbar paravertebral anaesthesia in fat-tailed sheep”, *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 2011, Vol 38, No 6, 598-602.
- Rowland M *et al.*, “Disposition kinetics of lidocaine in normal subjects”, *Annals New York Academy of Sciences*, 1971, Vol 179, 383-98.

- Ruiz-Garcia A *et al.*, “Pharmacokinetics in drug discovery », *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2008, Vol 97, No 2, 654-90.
- Sakura S *et al.*, “The addition of epinephrine increases intensity of sensory block during epidural anesthesia with lidocaine”, 1999, *Regional Anesthesia and Pain Medicine*, Vol 24, No 6, 541-6.
- Sharp JW *et al.*, “Spinal nerve root origin of the median, ulnar and musculocutaneous nerves and their muscle nerve branches to the canine forelimb”, *Anatomia Histologia Embryologia*, 1990, Vol 19, No 4, 359-68.
- Sharp JW *et al.*, “Spinal root origin of the radial nerve and nerves innervating shoulder muscles of the dog”, *Anatomia Histologia Embryologia*, 1991, Vol 20, No 3, pp. 205-14.
- Sharrock NE *et al.*, “Effect of i.v. low-dose adrenaline and phenylephrine infusions on plasma concentrations of bupivacaine after lumbar extradural anaesthesia in elderly patients”, *British Journal of Anaesthesia*, 1991, Vol 67, No 6, 694-8.
- Shilo Y *et al.*, “Ultrasound-guided nerve blocks of the pelvic limb in dogs”, *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, Vol 37, No 5, 2010, 460–70.
- Sinnott CJ *et al.*, “On the mechanism by which epinephrine potentiates lidocaine’s peripheral nerve block”, *Anesthesiology*, 2003, Vol 98, No 1, 181-8.
- Sites BD *et al.*, “Artifacts and pitfall errors associated with ultrasound-guided regional anesthesia – part 2: a pictorial approach to understanding and avoidance”, *Regional Anesthesia and Pain Medicine*, 2007, Vol 32, No 5, 419-33.
- Simon MJ *et al.*, “Effect of age on the clinical profile and systemic absorption and disposition of levobupivacaine after epidural administration”, *British Journal of Anaesthesia*, 2004, Vol 93, No 4, 512–20.

- Skarda TR, Tranquilli WJ, “Local anesthetics”, tiré de Tranquilli WJ, Thurmon JC, Grimm KA: *Lumb & Jones’ Veterinary Anesthesia and Analgesia, Fourth edition*, Blackwell Publishing, Ames (IA, USA), 2007, 1112 p., ISBN 978-0-7817-5471-2, 395-418.
- Skarda TR, Tranquilli WJ, “Local and regional anesthetic and analgesic techniques: dogs”, ”, tiré de Tranquilli WJ, Thurmon JC, Grimm KA: *Lumb & Jones’ Veterinary Anesthesia and Analgesia, Fourth edition*, Blackwell Publishing, Ames (IA, USA), 2007, 1112 p., ISBN 978-0-7817-5471-2, 561-93
- Slingsby LS, Taylor PM, “Thermal administration after dexmedetomidine administration in cats: a dose-finding study”, *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 2007, Vol 31, No 2, 135-42.
- Snyder LR, Dolan JW, “Milestones in the development of liquid chromatography”, tiré de Fanali S *et al.*: *Liquid chromatography: fundamentals and instrumentation*, Elsevier Inc., Waltham (MA, USA), 2013, 504 p., ISBN: 978-0-12-415807-8, 1-17.
- Strichartz GR *et al.*, “Neural physiology and local anesthetic action”, tiré de Cousins MJ *et al.*: *Neural Blockade in Clinical Anesthesia and Pain Medicine, Fourth edition*, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphie (PA, USA), 2008, 1360 p., ISBN 978-0-781-77388-1, ch. 2.
- Supersaxo A *et al.*, “Effect of molecular weight on the lymphatic absorption of water-soluble compounds following subcutaneous administration”, *Pharmaceutical Research*. 1990, Vol 7, no 2, 167–9.
- Teuscher NS, “Introducing population pharmacokinetic analysis into your early drug development effort”, *Pharsight®*, 2011, <http://www.pharsight.com>.
- Thalhammer JG *et al.*, “Neurologic evaluation of the rat during sciatic nerve block with lidocaine”, *Anesthesiology*, 1995, Vol 82, No 4, 1015-25.

- Thomasy SM *et al.*, “Pharmacokinetics of lidocaine and its active metabolite, monoethylglycinexylidide, after intravenous administration of lidocaine to awake and isoflurane-anesthetized cats”, *American Journal of Veterinary Research*, 2005, Vol 66, No 7, 1162-6.
- Thompson GE, Rorie DK, “Functional anatomy of the brachial plexus sheaths”, *Anesthesiology*, 1983, Vol 59, No 2, 117-22.
- Tortora GJ, Grabowski SR, « Le tissu nerveux », tiré de Tortora GJ, Grabowski SR : *Principes d’anatomie et de physiologie, Nouvelle édition*, traduit de l’anglais par GDC et associés, Centre Éducatif et Culturel Inc., Anjou (QC, CA), 1994a, 1204 p., ISBN 2-2616-1072-X, ch. 12, 360-89.
- Tortora GJ, Grabowski SR, « La moelle épinière et les nerfs rachidiens », tiré de Tortora GJ, Grabowski SR : *Principes d’anatomie et de physiologie, Nouvelle édition*, traduit de l’anglais par GDC et associés, Centre Éducatif et Culturel Inc., Anjou (QC, CA), 1994b, 1204 p., ISBN 2-2616-1072-X, ch. 13, 390-419.
- Trumpatori BJ *et al.*, “Evaluation of a Midhumeral Block of the Radial, Ulnar, Musculocutaneous and Median (RUMM Block) Nerves for Analgesia of the Distal Aspect of the Thoracic Limb in Dogs”, *Veterinary Surgery*, 2010, Vol 39, No 7, 785-96.
- Tucker GT, Mather LE, “Clinical pharmacokinetics of local anaesthetics”, 1979, *Clinical Pharmacokinetics*, Vol 4, No 4, 241-78.
- Viscasillas J *et al.*, “Transient Horner’s syndrome after paravertebral blockade in a dog”, *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 2013, Vol 40, No 1, 104-6.
- Voss K *et al.*, “Force plate gait analysis at the walk and trot in dogs with low-grade hindlimb lameness”, *Veterinary and Comparative Orthopaedics and Traumatology*, 2007, Vol 20, No 4, 299–304.

- Voss K *et al.*, “Relationship of body weight, body size, subject velocity, and vertical ground reaction forces in trotting dogs”, *Veterinary Surgery*, 2010, Vol 39, 863-9.
- Wang J *et al.*, “An innovative cold tail-flick test: the cold ethanol tail-flick test”, *Anesthesia & Analgesia*, 1995, Vol 80, No 1, 102-7.
- Waters Ltée, “How does high performance liquid chromatography work?”, *Waters Ltée*, Mississauga (ON, CA), 2014, <http://www.waters.com/>.
- Weiland L *et al.*, “Pharmacokinetics of a lidocaine patch 5% in dogs”, *Journal of Veterinary Medicine. A*, 2006, Vol 53, No 1, 34-9.
- Wenger S, “Brachial plexus block using electrolocation for pancarpal arthrodesis in a dog”, *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 2004, Vol 31, No 4, 272-5.
- Wenger S *et al.*, “Evaluation of the analgesic effect of lidocaine and bupivacaine used to provide a brachial plexus block for forelimb surgery in 10 dogs”, *The Veterinary Record*, 2005, Vol 156, No 20, 639-42.
- Werdehausen R *et al.*, “Apoptosis induction by different local anaesthetics in a neuroblastoma cell line”, *British Journal of Anaesthesia*, 2009, Vol 103, No 5, 711-8.
- Wilcke JR *et al.*, “Pharmacokinetics of lidocaine and its active metabolites in dogs”, *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 1983, Vol 6, No 1, 49-58.
- Williams SR *et al.*, “Ultrasound guidance speeds execution and improves the quality of supraclavicular block”, *Anesthesia & Analgesia*, 2003, Vol 97, No 5, 1518-23.
- Willis WD, Westlund KN, “Neuroanatomy of the pain system and of the pathways that modulate pain”, *Journal of Clinical Neurophysiology*, 1997, Vol 14, No 1, 2-31.
- Wilson DV *et al.*, “Pharmacokinetics of combined intraperitoneal and incisional lidocaine in the dog following ovariohysterectomy”, *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 1983, Vol 6, No 1, 49-58.

*Therapeutics*, 2004, Vol 27, 105-9

Winnie AP *et al.*, “Clinical pharmacokinetics of local anesthetics”, *Canadian Anaesthetists’ Society Journal*, 1977a, Vol 24, No 2, 252-62.

Winnie AP *et al.*, “Pharmacokinetics of local anesthetics during plexus blocks”, *Anesthesia & Analgesia*, 1977b, Vol 56, No 6, 852-61.

Wu Z *et al.*, “In-vitro prediction of bioavailability following extravascular injection of poorly soluble drugs: an insight into clinical failure and the role of delivery systems”, *Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics*, 2013, Vol 65, No 10, 1429-39.

Yamaoka K *et al.*, “Application of Akaike’s Information Criterion (AIC) in the evaluation of linear pharmacokinetic equation”, *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics*, 1978, Vol 6, No 2, 165–75.

Yáñez JA *et al.*, “Flip-flop pharmacokinetics – delivering a reversal of disposition: challenges and opportunities during drug development”, *Therapeutic Delivery*, 2011, Vol 2, No 5, 643-72.

Yang WT *et al.*, “Anatomy of the normal brachial plexus revealed by sonography and the role of sonographic guidance in anesthesia of the brachial plexus”, *American Journal of Roentgenology*, 1998, Vol 171, No 6, 1631-6.

Yeomans DC, Proudfit HK, “Nociceptive responses to high and low rates of noxious cutaneous heating are mediated by different nociceptors in the rat: behavioral evidence”, *Pain*, 1996, Vol 68, No 1, 141-50.

Zener JC *et al.*, “Blood lidocaine levels and kinetics following high-dose intramuscular administration”, *Circulation*, 1973, Vol 47, No 5, 984-8.

Zhou H, “Pharmacokinetic strategies in deciphering atypical drug absorption profiles”, *The Journal of Clinical Pharmacology*, 2003, Vol 43, No 3, 211-27.

Zink W *et al.*, “The acute myotoxic effects of bupivacaine and ropivacaine after continuous peripheral nerve blockades”, *Anesthesia & Analgesia*, 2003, Vol 97, No 4, 1173-9.

# Annexes

## Annexe A - Musculature extrinsèque du membre thoracique chez le chien

| MUSCLE                      | DIVISIONS                          | ORIGINE   | INSERTION   | ACTION                                 | INNERVATION                            |
|-----------------------------|------------------------------------|---|---|--|--|
| <b>Pectoral superficiel</b> | Descendante, transverse            | Sternèbres crâniales  | Crête du grand tubercule de l'humérus                               | Adduction/ stabilisation               | Pectoraux crâniaux                     |
| <b>Pectoral profond</b>     |                                    | Sternum ventral et fascia abdominal profond                   | Petit tubercule de l'humérus et fascia brachial médial              | Traction crâniale du membre, adduction | Pectoraux caudaux                      |
| <b>Brachiocéphalique</b>    | Cléidobrachial<br>Cléidocephalique | Clavicule   | Humérus crânio-distal (CB), raphé médian du cou et os temporal (CC) | Extension épaule, flexion cou          | Accessoire et nerfs spinaux cervicaux  |
| <b>Omotransverse</b>        |                                    | Aile de l'atlas   | Épine scapulaire distale  | Extension épaule, flexion cou          | Accessoire                             |
| <b>Trapèze</b>              | Cervicale, thoracique              | Raphé médian du cou (vertèbres C3 à T9)                       | Épine scapulaire  | Élévation/ abduction du membre         | Accessoire                             |
| <b>Rhomboïde</b>            | Capitale, cervicale et thoracique  | Os occipital, raphé médian, processus épineux vertèbres T1-T7 | Bordure dorsale de la scapula                                       | Élévation du membre, stabilisation     | Nerfs spinaux cervicaux et thoraciques |
| <b>Grand dorsal</b>         |                                    | Fascia thoracolombaire caudal et dernières côtes              | Humérus proximal médial   | Flexion du membre                      | Thoracodorsal                          |
| <b>Dentelé ventral</b>      | Cervicale et thoracique            | Processus transverses vertèbres C3-T8                         | Scapula dorso-médiale   | Support du tronc                       | Nerfs spinaux cervicaux                |



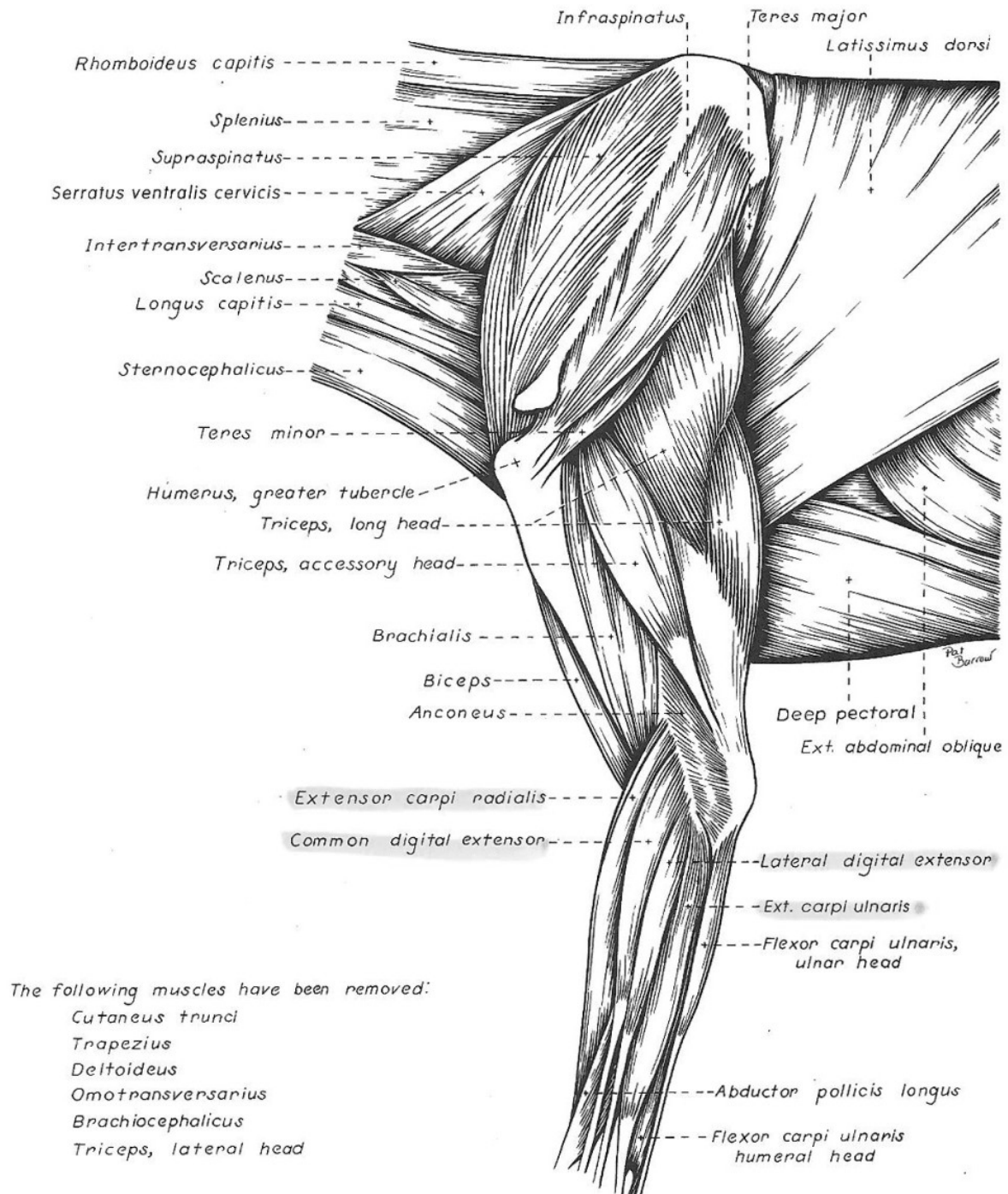
## Annexe B - Musculature intrinsèque du membre thoracique chez le chien

| MUSCLE                                | DIVISIONS             | ORIGINE                                   | INSERTION                             | ACTION   | INNERVATION     |
|---------------------------------------|-----------------------|---|---------------------------------------|--|-----------------|
| <b>Deltoïde</b>                       | Scapulaire, acromiale | Épine/ acromion de la scapula             | Humérus crânial                       | Flexion épaule   | Axillaire       |
| <b>Infra-épineux</b>                  |                       | Scapula latérale (fosse infra-épineuse)   | Grand tubercule de l'humérus          | Extension/ flexion épaule<br>Abduction, rotation du membre | Suprascapulaire |
| <b>Petit Rond</b>                     |                       | Bordure caudale de la scapula             | Humérus crânio-proximal               | Flexion/ rotation de l'épaule                              | Axillaire       |
| <b>Supra-épineux</b>                  |                       | Scapula latérale (fosse supra-épineuse)   | Grand tubercule de l'humérus          | Extension/ stabilisation de l'épaule                       | Suprascapulaire |
| <b>Subscapulaire</b>                  |                       | Scapula médiale (fosse subscapulaire)     | Petit tubercule de l'humérus          | Adduction, extension, rotation épaule                      | Subscapulaire   |
| <b>Grand rond</b>                     |                       | Bordure caudale de la scapula             | Humérus crânio-proximal               | Flexion/ rotation épaule                                   | Axillaire       |
| <b>Coracobrachial</b>                 |                       | Processus coracoïde de la scapula         | Crête du petit tubercule de l'humérus | Adduction/ extension épaule                                | Musculocutané   |
| <b>Tenseur du fascia antebrachial</b> |                       | Fascia latéral du <i>latissimus dorsi</i> | Olécrâne                              | Extension du coude   | Radial          |
| <b>Triceps brachial</b>               | Tête longue           | Bordure caudale de la scapula             | Tubérosité olécrânienne               | Extension coude, flexion épaule                            | Radial          |
|                                       | -latérale             | Humérus crânio-proximal                   | Tubérosité olécrânienne               | Extension coude  | Radial          |
|                                       | -accessoire           | Col de l'humérus                          | Tubérosité olécrânienne               | Extension coude  | Radial          |
|                                       | -médiale              | Humérus crânio-proximal                   | Olécrâne                              | Extension coude  | Radial          |
| <b>Anconé</b>                         |                       | Crête supracondylaire                     | Ulna latéro-proximal                  | Extension coude  | Radial          |
| <b>Biceps brachial</b>                |                       | Tubercule supraglénôïde scapula           | Ulna/ radius proximal                 | Flexion coude  | Musculocutané   |
| <b>Brachial</b>                       |                       | Humérus latéro-proximal                   | Ulna/ radius proximal                 | Flexion coude  | Musculocutané   |

## Annexe B - suite

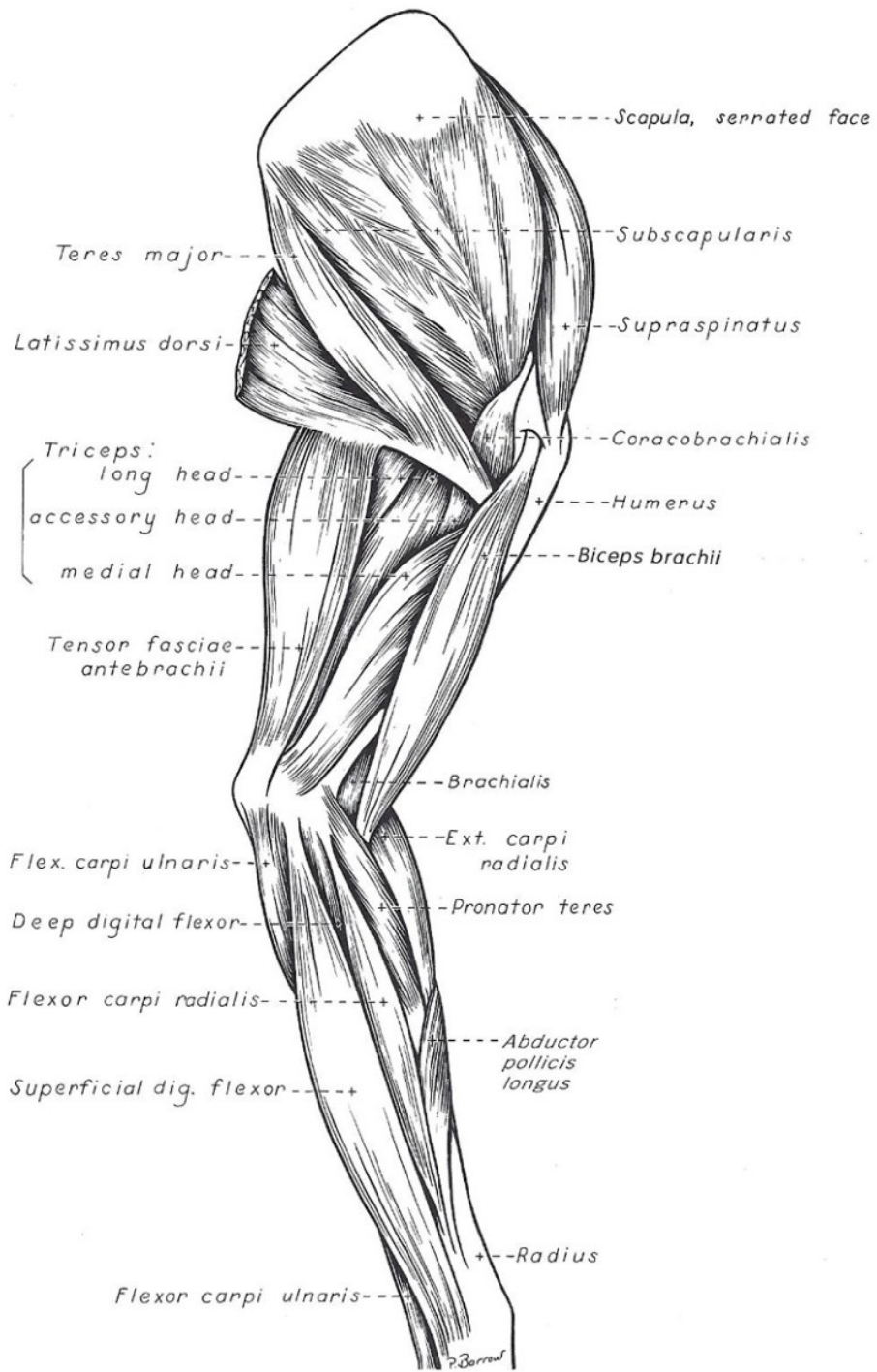
|                                       |                            |   |   |   |                 |
|---------------------------------------|----------------------------|---|---|---|-----------------|
| <b>Extenseur radial du carpe</b>      |                            | Crête supracondyloire (humérus)             | Face dorso-proximale des métacarpiens II et III       | Extension carpe                         | Radial          |
| <b>Extenseur commun des doigts</b>    |                            | Épicondyle latéral de l'humérus             | Face dorsale des phalanges distales des doigts II à V | Extension doigts II à V et carpe        | Radial          |
| <b>Extenseur latéral des doigts</b>   |                            | Épicondyle latéral                          | Face dorsale des phalanges des doigts III à V         | Extension doigts III à V et carpe       | Radial          |
| <b>Ulnaire latéral</b>                |                            | Épicondyle latéral                          | Métacarpien V proximal et os accessoire du carpe      | Abduction/ extension carpe              | Radial          |
| <b>Supinateur</b>                     |                            | Épicondyle latéral                          | Radius crânio-proximal                                | Supination/ flexion coude               | Radial          |
| <b>Long abducteur du pouce</b>        |                            | Ulna crânio-latéral                         | Métacarpien I proximal                                | Abduction pouce, extension carpe        | Radial          |
| <b>Rond pronateur</b>                 |                            | Épicondyle médial de l'humérus              | Bordure médiale du radius                             | Pronation/ flexion coude                | Médian          |
| <b>Fléchisseur radial du carpe</b>    |                            | Épicondyle médial, radius proximal          | Face palmaire métacarpiens II et III                  | Flexion carpe                           | Médian          |
| <b>Fléchisseur sup. des doigts</b>    |                            | Épicondyle médial                           | Face palmaire phalanges des doigts II à V             | Flexion carpe et articulations distales | Médian          |
| <b>Fléchisseur ulnaire du carpe</b>   | Humérale, ulnaire          | Épicondyle médial, olécrâne médial          | Os accessoire du carpe                                | Flexion carpe                           | Ulnaire         |
| <b>Fléchisseur profond des doigts</b> | Humérale, radiale, ulnaire | Épicondyle médial, radius/ulna médio-caudal | Face palmaire phalanges distales                      | Flexion carpe et articulations distales | Médian/ ulnaire |
| <b>Carré pronateur</b>                |                            | Surface d'apposition radius-ulna            | Surface d'apposition radius-ulna                      | Pronation pied                          | Médian          |
| <b>Muscles interosseux</b>            |                            | Surface palmaire des métacarpiens           | Tendons aux phalanges proximales                      | Flexion/ stabilisation distale          |                 |

**Annexe C - Représentation des musculatures extrinsèque et intrinsèque du membre thoracique**



Annexe C - Face latérale du membre thoracique.

Tiré de Evans et deLaHunta – chap. 2 (2004)



Annexe C - Face médiale du membre thoracique.

Tiré de Evans et deLaHunta – chap. 2 (2004)

## Annexe D - Propriétés pharmacologiques et cliniques des principaux anesthésiques locaux

| Agent            | pK <sub>a</sub> | Liaison protéique (%) | Liposolubilité <sup>a, b</sup> | Délai d'action      | Durée (min) | Usages cliniques communs                                       |
|------------------|-----------------|-----------------------|--------------------------------|---------------------|-------------|--|
| <b>Esters</b>    |                 |                       |                                |                     |             |  |
| Procaïne         | 8.9             | 6                     | 1                              | Long                | 45-60       | Infiltration locale/périneurale                                |
| <b>Amides</b>    |                 |                       |                                |                     |             |  |
| Lidocaïne (LI)   | 7.8             | 70                    | 3.7                            | Court<br>(2-4 min)  | 60-120      | Topique<br>Infiltration locale/périneurale, épidurale, spinale |
| Mepivacaïne (ME) | 7.6             | 77                    | 1.3                            | Court<br>(30-120 s) | 90-180      | Infiltration locale/ périneurale                               |
| Ropivacaïne (RO) | 8.1             | 94                    | 77.5                           | Moyen<br>(3-6 min)  | 180-800     | Infiltration locale/périneurale, épidurale, spinale            |
| Bupivacaïne (BU) | 8.1             | 95                    | 34.3                           | Moyen<br>(6-10 min) | 180-780     | Infiltration locale/périneurale, épidurale, spinale            |

<sup>a</sup> pK<sub>a</sub> et liposolubilité à 36 °C

<sup>b</sup> LogD, ou coefficient de partage octanol /tampon. Le tampon est composé de NaCl 150 mEq/L, 5 mM d'acide 2-(*N*-morpholino)-éthane-sulfonique, 5 mM d'acide sulfonique morpholino-propanoïque et 5 mM d'acide sulfonique (3-cyclohexylamino)-propanoïque.

Annexe D – Propriétés pharmacologiques et cliniques des principaux anesthésiques locaux.

Modifié à partir de Mama, 2009; French & Sharp, 2012.





## Annexe E - Atlas échographique - Colonne cervicale canine

# Atlas échographique

## Colonne vertébrale cervicale canine



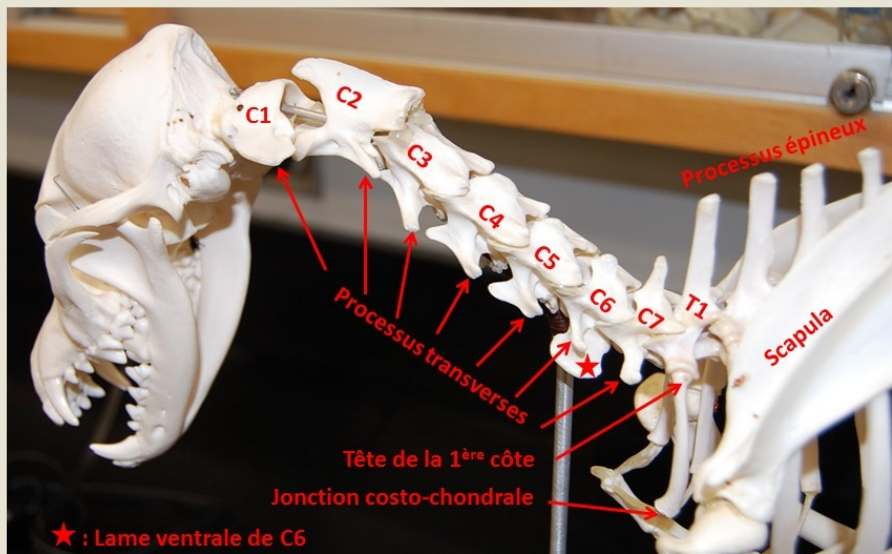
# Atlas échographique

- Construit à partir d'une banque d'images obtenues à l'aide des échographes
  - Exago™ de Noveko Inc. → 
  - M-Turbo® de Sonosite → 
- Images provenant de
  - Colonne vertébrale canine immergée dans l'eau (identifiées par un cadre pointillé )
  - Examen sur cadavre (canin croisé d'environ 15 kg)
  - Examens in vivo (canins de race Beagle, environ 10 kg)
- Sonde linéaire, d'une fréquence variant entre 7.5 et 12 MHz
- Profondeur variant entre 3 et 5 cm
- Le rectangle rose (  ) représente l'empreinte de la sonde échographique

# Abréviations

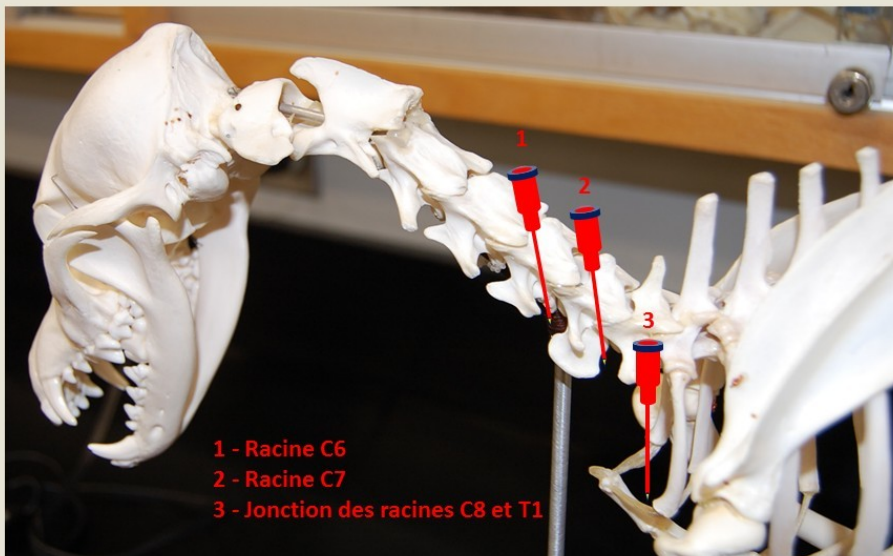
- A VERT = artère vertébrale
- BPB = bloc du plexus brachial
- C1 = vertèbre cervicale C1
- EIV = espace intervertébral
- PB = plexus brachial
- PT/TP = processus (ou apophyse) transverse
  - occasionnellement identifié par le nom de la vertèbre (eg. C1) seul
- R1/Rib 1 = première côte
- RH = tête de la première côte
- N = nerf ou racine nerveuse
- VB = corps vertébral
- VL = lame ventrale (C6)

# Notions anatomiques





## BPB paravertébral modifié

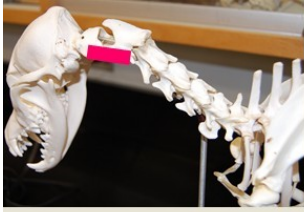


## Positionnement du sujet

- *In vivo* → sous anesthésie générale
- Décubitus latéral droit
- Surélévation du cou à l'aide d'un coussin
- Traction caudale du membre visé → extrémité fixée à la table
- Rasage et préparation chirurgicale du site

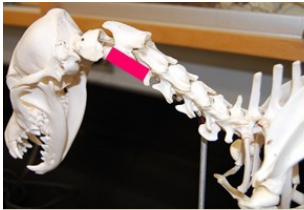
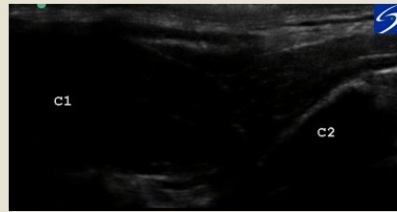
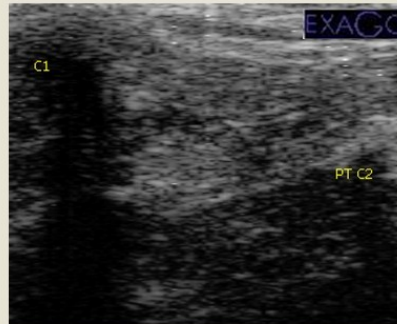






## Processus transverses C1-C2

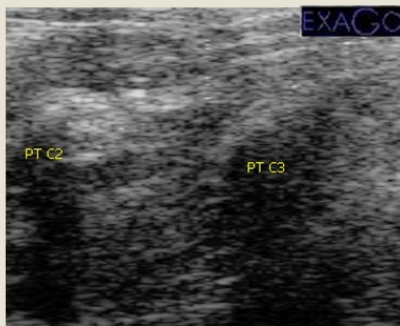
Rechercher l'apparence d'aileron de requin des processus transverses

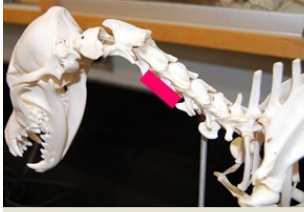


## Processus transverses C2-C3

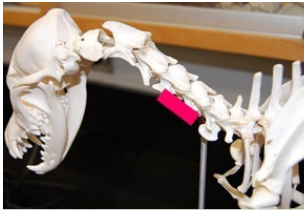
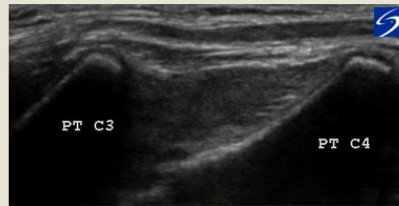
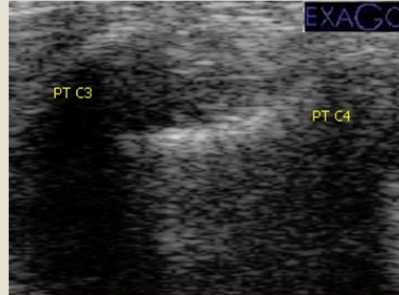
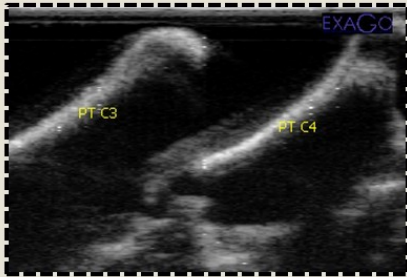
Réaliser un décompte des processus transverses

- antérograde à partir de C1
- rétrograde à partir de T1 (première côte)

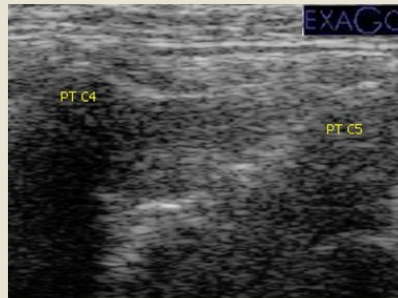


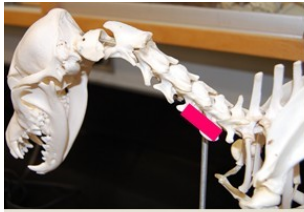


## Processus transverses C3-C4

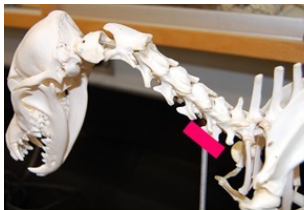
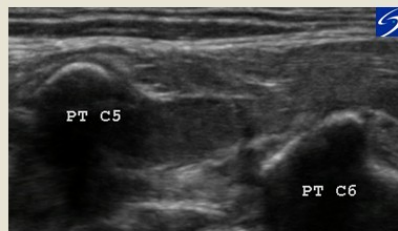
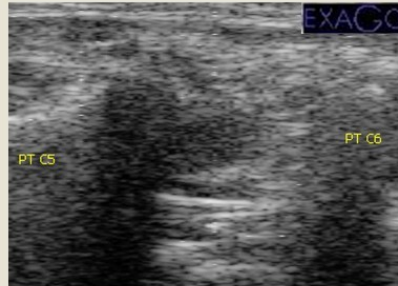
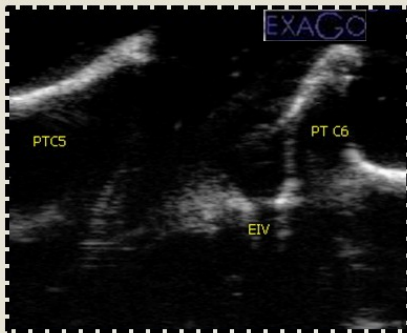


## Processus transverses C4-C5





## Processus transverses C5-C6

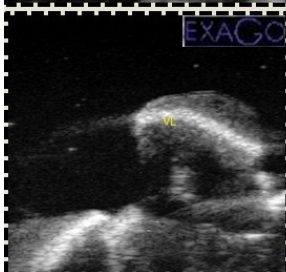


## Processus transverse C6

Le PT de C6 se caractérise par la présence d'une lame ventrale qui facilite son identification

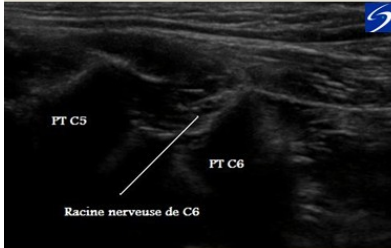


In vivo, cette lame ventrale est vue en glissant ventralement la sonde tout en la maintenant parallèle à la colonne vertébrale

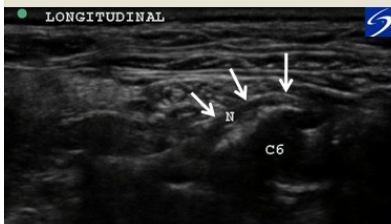
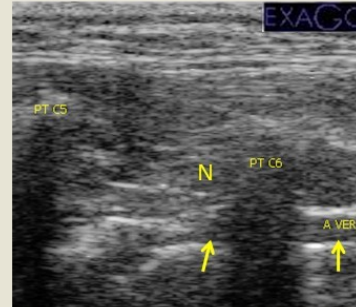


# Racine nerveuse C6

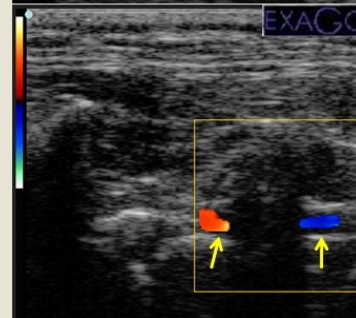
L'artère vertébrale (flèches jaunes) est située médialement et à proximité de la racine nerveuse



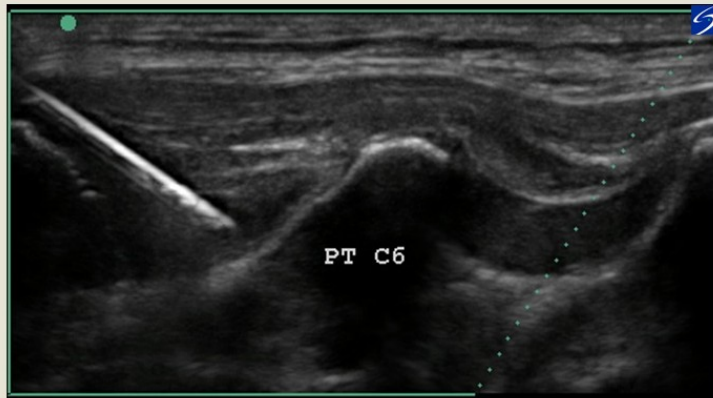
N en plan transverse



N en plan longitudinal



## Site d'injection – racine nerveuse C6

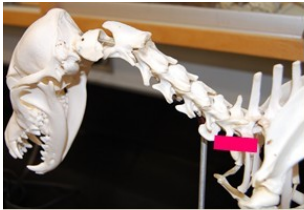
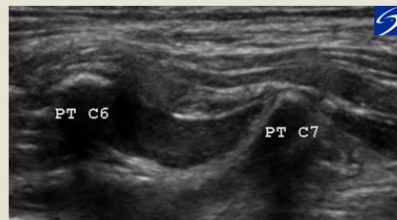
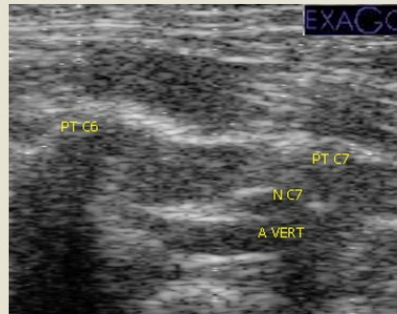


Visualisation à l'aide du *Needle Visualization Enhancement Software* (MBe) disponible sur l'appareil M-Turbo





## Processus transverses C6-C7



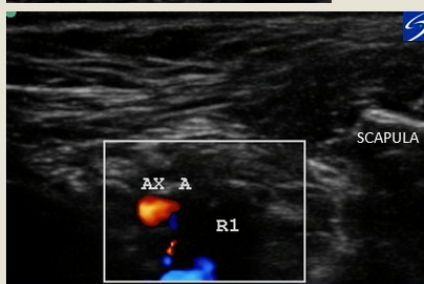
## Première côte

Une traction importante du membre est nécessaire afin de rétracter suffisamment la scapula et permettre le positionnement adéquat de la sonde sur la 1<sup>ère</sup> côte



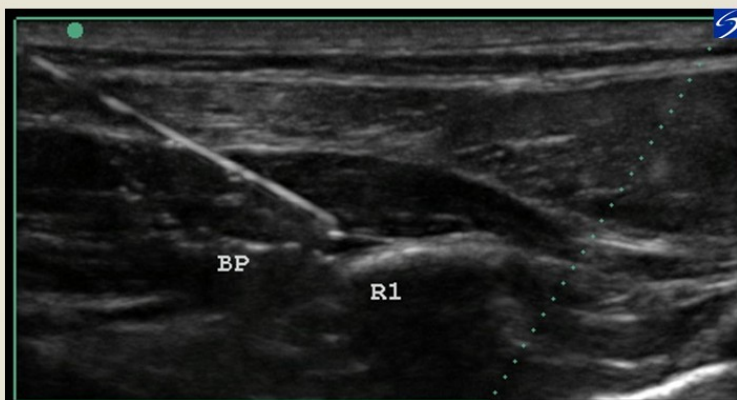


## Jonction des racines C8-T1



## Site d'injection – jonction C8-T1

La jonction des racines nerveuses se fait crânialement à la jonction costochondrale de la première côte

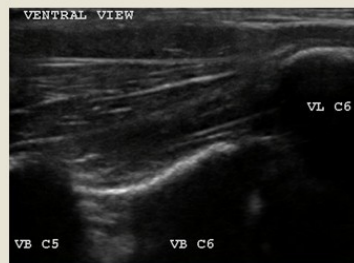


Visualisation à l'aide du *Needle Visualization Enhancement Software* (MBe) disponible sur l'appareil M-Turbo

## Pièges à éviter

- Confondre C5 et C6 lors de la première injection
- Confondre corps vertébraux et processus transverses

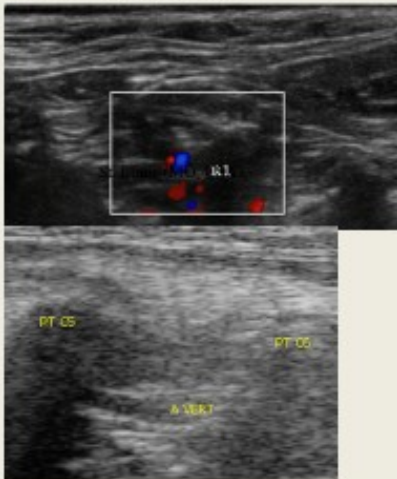
[Cliquez pour visionner](#)



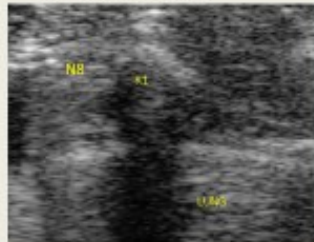
Sonde trop ventrale →

## Complications potentielles

### ▪ Trauma vasculaire



### ▪ Pneumothorax



- Injection intravasculaire
- Injection intraneurale
- Syndrome de Horner
- Bloc phrénique
- Diffusion au canal vertébral –  
épidurale haute

## Conclusion

- Sur la base des exercices réalisés avec chacun des deux échographes présentés dans cet atlas, la recommandation de l'équipe est unanime en faveur du M-Turbo de Sonosite:
  - Qualité supérieure des images
  - Interface simple d'utilisation
  - Logiciel de visualisation de l'aiguille intéressant, surtout en période de familiarisation avec la technique