



## Open Archive TOULOUSE Archive Ouverte (OATAO)

OATAO is an open access repository that collects the work of Toulouse researchers and makes it freely available over the web where possible.

This is an author-deposited version published in : <http://oatao.univ-toulouse.fr/Eprints> ID : 11962

**To cite this version :**

Dongay Agnès. *Effets oculaires de la tranquilisation avec le buthorphanol chez le chien*. Thèse d'exercice, Médecine vétérinaire, Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse - ENVT, 2014, 52 p.

Any correspondance concerning this service should be sent to the repository administrator: [staff-oatao@inp-toulouse.fr](mailto:staff-oatao@inp-toulouse.fr).

# EFFETS OCULAIRES DE LA TRANQUILLISATION AVEC LE BUTHORPHANOL CHEZ LE CHIEN

---

THESE  
pour obtenir le grade de  
DOCTEUR VETERINAIRE

DIPLOME D'ETAT

*présentée et soutenue publiquement  
devant l'Université Paul-Sabatier de Toulouse*

*par*

**DONGAY Agnès**

Née, le 6 mai 1988 à TOULOUSE (31)

---

**Directeur de thèse : M. Alain REGNIER**

---

## JURY

PRESIDENT :  
**M. Jean-Louis ARNE**

Professeur à l'Université Paul-Sabatier de TOULOUSE

ASSESEURS :  
**M. Alain REGNIER**  
**M. Jean SAUTET**

Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE  
Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE



**Ministère de l'Agriculture de l'Agroalimentaire et de la Forêt**  
**ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE**

**Directeur** : M. Alain MILON

**PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE**

- M. **AUTEFAGE André**, *Pathologie chirurgicale*
- Mme **CLAUW Martine**, *Pharmacie-Toxicologie*
- M. **CONCORDET Didier**, *Mathématiques, Statistiques, Modélisation*
- M. **CORPET Denis**, *Science de l'Aliment et Technologies dans les Industries agro-alimentaires*
- M. **DELVERDIER Maxence**, *Anatomie Pathologique*
- M. **ENJALBERT Francis**, *Alimentation*
- M. **EUZEBY Jean**, *Pathologie générale, Microbiologie, Immunologie*
- M. **FRANC Michel**, *Parasitologie et Maladies parasitaires*
- M. **MARTINEAU Guy**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*
- M. **PETIT Claude**, *Pharmacie et Toxicologie*
- M. **REGNIER Alain**, *Physiopathologie oculaire*
- M. **SAUTET Jean**, *Anatomie*
- M. **SHELCHER François**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*

**PROFESSEURS 1° CLASSE**

- M. **BERTHELOT Xavier**, *Pathologie de la Reproduction*
- M. **BOUSQUET-MELOU Alain**, *Physiologie et Thérapeutique*
- M. **DUCOS Alain**, *Zootechnie*
- M. **FOUCRAS Gilles**, *Pathologie des ruminants*
- M. **LEFEBVRE Hervé**, *Physiologie et Thérapeutique*

**PROFESSEURS 2° CLASSE**

- Mme **BENARD Geneviève**, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*
- M. **BERTAGNOLI Stéphane**, *Pathologie infectieuse*
- Mme **CHASTANT-MAILLARD Sylvie**, *Pathologie de la Reproduction*
- M. **DUCOS DE LAHITTE Jacques**, *Parasitologie et Maladies parasitaires*
- Mme **GAYRARD-TROY Véronique**, *Physiologie de la Reproduction, Endocrinologie*
- M. **GUERRE Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*
- Mme **HAGEN-PICARD Nicole**, *Pathologie de la Reproduction*
- M. **JACQUIET Philippe**, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*
- M. **LIGNEREUX Yves**, *Anatomie*
- M. **MEYER Gilles**, *Pathologie des ruminants*
- M. **PICAVET Dominique**, *Pathologie infectieuse*
- M. **SANS Pierre**, *Productions animales*
- Mme **TRUMEL Catherine**, *Pathologie médicale des Equidés et Carnivores*

**PROFESSEURS CERTIFIES DE L'ENSEIGNEMENT AGRICOLE**

- Mme **MICHAUD Françoise**, *Professeur d'Anglais*
- M. **SEVERAC Benoît**, *Professeur d'Anglais*

**MAITRES DE CONFERENCES HORS CLASSE**

- M. **BAILLY Jean-Denis**, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*  
M. **BERGONIER Dominique**, *Pathologie de la Reproduction*  
Mlle **BOULLIER Séverine**, *Immunologie générale et médicale*  
Mme **BOURGES-ABELLA Nathalie**, *Histologie, Anatomie pathologique*  
M. **BRUGERE Hubert**, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*  
Mlle **DIQUELOU Armelle**, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*  
M. **JOUGLAR Jean-Yves**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*  
Mme **LETRON-RAYMOND Isabelle**, *Anatomie pathologique*  
M. **LYAZRHI Faouzi**, *Statistiques biologiques et Mathématiques*  
M. **MATHON Didier**, *Pathologie chirurgicale*  
Mme **PRIYMENKO Nathalie**, *Alimentation*

**MAITRES DE CONFERENCES (classe normale)**

- M. **ASIMUS Erik**, *Pathologie chirurgicale*  
Mme **BENNIS-BRET Lydie**, *Physique et Chimie biologiques et médicales*  
Mlle **BIBBAL Delphine**, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*  
Mme **BOUCLAINVILLE-CAMUS Christelle**, *Biologie cellulaire et moléculaire*  
Mlle **CADIERGUES Marie-Christine**, *Dermatologie*  
M. **CONCHOU Fabrice**, *Imagerie médicale*  
M. **CORBIERE Fabien**, *Pathologie des ruminants*  
M. **CUEVAS RAMOS Gabriel**, *Chirurgie Equine*  
Mme **DANIELS Hélène**, *Microbiologie-Pathologie infectieuse*  
M. **DOSSIN Olivier**, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*  
Mlle **FERRAN Aude**, *Physiologie*  
M. **GUERIN Jean-Luc**, *Elevage et Santé avicoles et cunicoles*  
M. **JAEG Jean-Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*  
Mlle **LACROUX Caroline**, *Anatomie Pathologique des animaux de rente*  
Mlle **LAVOUE Rachel**, *Médecine Interne*  
M. **LIENARD Emmanuel**, *Parasitologie et maladies parasitaires*  
M. **MAILLARD Renaud**, *Pathologie des Ruminants*  
Mme **MEYNAUD-COLLARD Patricia**, *Pathologie Chirurgicale*  
M. **MOGICATO Giovanni**, *Anatomie, Imagerie médicale*  
M. **NOUVEL Laurent**, *Pathologie de la reproduction*  
Mlle **PALIERNE Sophie**, *Chirurgie des animaux de compagnie*  
Mlle **PAUL Mathilde**, *Epidémiologie, gestion de la santé des élevages avicoles et porcins*  
Mme **PRADIER Sophie**, *Médecine interne des équidés*  
M. **RABOISSON Didier**, *Productions animales (ruminants)*  
Mme **TROEGELER-MEYNADIER Annabelle**, *Alimentation*  
M. **VOLMER Romain**, *Microbiologie et Infectiologie (disponibilité à cpt du 01/09/10)*  
M. **VERWAERDE Patrick**, *Anesthésie, Réanimation*  
Mme **WARET-SZKUTA Agnès**, *Production et pathologie porcine*

**MAITRES DE CONFERENCES et AGENTS CONTRACTUELS**

- M. **BOURRET Vincent**, *Microbiologie et infectiologie*  
Mme **FERNANDEZ Laura**, *Pathologie de la reproduction*

**ASSISTANTS D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE CONTRACTUELS**

- Mlle **DEVIERS Alexandra**, *Anatomie-Imagerie*  
M. **DOUET Jean-Yves**, *Ophthalmologie*

**A notre jury de thèse,**

**MONSIEUR LE PROFESSEUR J.-L ARNE**

Professeur des universités, Praticien hospitalier

Ophthalmologie

Qui nous a fait l'honneur de présider notre jury de thèse,

Hommages respectueux.

**MONSIEUR LE PROFESSEUR A. REGNIER**

De l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Médecine des Equidés et des Carnivores

Ophthalmologie

Qui nous a fait l'honneur de participer à notre jury de thèse,

Qu'il soit remercié pour la bienveillance et la patience dont il a  
fait preuve pour l'élaboration et la correction de ce travail,

Qu'il trouve ici l'expression de notre reconnaissance  
et de notre plus profond respect.

**MONSIEUR LE PROFESSEUR J. SAUTET**

De l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Anatomie

Qui nous a fait l'honneur de participer à notre jury de thèse,

Hommages respectueux.

**A notre membre du jury invité,**

**MONSIEUR LE DOCTEUR J.-Y DOUET**

De l'Ecole Nationale vétérinaire de Toulouse

Ophthalmologie

Qui a participé à l'élaboration de notre travail.

Sincères remerciements.



## **REMERCIEMENTS :**

### **A ma famille,**

A mes parents, pour leur amour, leur soutien et leur présence en toute circonstance. Vous m'avez aidé à me construire et je ne vous en remercierais jamais assez. Merci de votre patience et de votre bienveillance, merci d'être toujours là pour moi. Je vous aime très fort.

A Vincent, pour tous nos moments passés ensemble, notre complicité. A ta réussite petit frère, sache que je suis très fière de toi et je le serai toujours. Tu feras une grande carrière, j'en suis certaine.

A Mané, pour tout l'amour et la tendresse que tu m'apportes depuis que je suis toute petite. Merci pour ton soutien et ta gentillesse.

A Jean, pour ta sagesse et ta bienveillance. A ta mémoire.

A tout le reste de ma famille, pour tous les moments importants que l'on a partagés ensemble.

### **A ma fine équipe toulousaine,**

A Audrey, ma chiwi, pour nos folles escapades maltaises et salamanquaise. Pour tous ces souvenirs que l'on a partagés et qui ont forgé notre amitié. Pour ta présence et ta bonne humeur au quotidien dans ma vie. Pour cette amitié dont je ne pourrais me passer.

A Lolie, ma québécoise-brésilienne, trop peu souvent sur le territoire français. Pour notre complicité, nos fous-rires, nos discussions interminables. Merci d'être toi et d'être présente malgré la distance.

A Naïs, pour réussir à me supporter depuis l'école primaire, pour notre complicité, ton soutien. La distance n'a jamais eu raison de notre amitié et j'espère que cela durera encore longtemps.

A Manon, ma manoush, à nos délires de lycéennes, à nos vacances ensemble, à ta présence depuis toutes ces années. A notre amitié inébranlable malgré la distance.

A Julia, pour ta joie de vivre, nos fous-rires, nos soirées endiablées, nos débats interminables. Pour cette complicité toujours présente depuis toutes ces années.

A Karine, pour tous nos délires et notre complicité depuis toutes ces années. Pour tout ce que l'on a partagé, pour ton énergie et pour tes excès de folies qui me font tant rire.

A Isa, pour ta sagesse et ton soutien. Pour tous ces souvenirs de prépa, tu as rendu ces années moins dures et amères grâce à ta présence. Pour tous ces moments ensemble, que la distance a rendu plus rares.

A David, seul homme de la bande à nous supporter. Pour toutes ces soirées passées ensemble, pour ta bonne humeur inconditionnelle. Profite de ta nouvelle vie new-yorkaise, tu l'as mérité. A l'arbuste qui orne désormais mon balcon grâce à toi.

## **Aux véto toulousains,**

A Elodie, pour cette amitié qui dure depuis le premier jour à l'école. A tous ces souvenirs australiens, toulousains, alforiens, nocturnes ou diurnes, à nos soirées posées et à nos folles sorties. Merci pour ta présence et ton soutien en toute circonstance. J'espère que tu sais que notre amitié compte énormément pour moi.

A Myriam, pour cette nouvelle amitié dont j'aurais du mal à me passer désormais. Pour cette complicité qui s'est installée très vite entre nous. A nos sorties, nos déjeuners, notre week-end luchonnais. A tous nos prochains souvenirs à construire ensemble.

A Paul-Eric, PE mon poto, pour ta bonne humeur, tous nos fous-rires et nos commérages indispensables. Pour tous ces souvenirs d'école, nos week-end à Hossegor et Luchon. A tous ces moments partagés et ceux à venir.

A Charles, mon deuxième poto, pour ta joie de vivre, pour nos petits cafés au cercle et pour notre incapacité à rester sérieux une demi-seconde. A Alix, la véto par alliance, pour notre fabuleuse coloc, nos petits restos, nos soirées pyjamas et surtout merci pour tes magnifiques boucles d'oreilles. Je vous souhaite d'être très heureux tous les deux.

A Soaï, ma petite swag, pour notre aventure alforienne. A nos sessions commérages et nos soirées cossues. Merci pour ta bonne humeur et ta présence.

A Marion B, ma petite pintade, pour tous ces souvenirs que l'on a ensemble depuis la première année d'école. Pour tous ces bons moments passés qui se sont fait un peu plus rares maintenant.

A Audrey, pour avoir partagé l'expérience alforienne avec moi. A nos siestes dans la « grotte », nos folles soirées au Grisby et à nos confidences dans les couloirs des cliniques entre deux consultations. Cette année expatriée de Toulouse m'aura permis de rencontrer une vraie amie.

A Flo, pour cette amitié très importante à mes yeux. Pour ta sagesse, tes conseils avisés, ta philosophie de la vie, ta présence dans les moments importants heureux comme difficiles, parce-que tu as été l'un de mes piliers dans cette école.

A Carole, parce-que l'alforie m'aura permis de mieux te connaître. J'ai ainsi pu rencontrer une personne formidable avec de grandes qualités humaines.

A Marion G, pour tout ce que l'on a pu partager récemment toutes les deux (mieux vaut tard que jamais), pour toutes nos folles soirées et pour nos discussions existentielles qui je l'espère ne sont pas prêtes de s'arrêter.

A Paul et Franck, le duo de choc, pour votre bonne humeur et votre humour, pour le déhanché indécent de Paul dans les couloirs des cliniques, pour les commérages de Franck en anesthésie. Merci pour votre joie de vivre communicative.

A Zbikette, pour toutes nos soirées à refaire le monde, pour ta bonne humeur, pour nos apéros au cercle ou ailleurs.

A Aude, pour nos jeudis soirs au Grisby et pour tous ces fous-rires alforiens partagés.

A Amandine, pour ta gentillesse, pour ton amitié, pour nos soirées délirantes, pour tous ces moments passés ensemble et surtout tous ceux, je l'espère, à venir.

A Blaaaa et Maxime pour tous les fous-rires que vous avez pu déclencher chez moi, Marine pour ta gentillesse, Annabelle pour ta joie de vivre, tes éclats de rire et ton hospitalité de fin de boum ainsi qu'Alexia, Sophie, Virginie, Diane, Manon, Clément, Maïlis la réunionnaise, Loïc le ricain, Muhlach, Jeanne, Julien et tant d'autres pour tous ces bons moments passé ensemble au cours de ces 5 années d'école.

### **A mes petits poulots,**

A Floutry pour nos délires qui perdurent depuis l'accueil, à nos folles soirées au cercle ou en ville, à ton pas de danse endiablé. A tous les autres, Cindy, Maud P, Ezvhin, Fabien, Julie, Emilien, Adèle, Guillaume... et tous ceux que je n'ai pas cité. Je vous souhaite pleins de bonnes choses pour la suite et j'espère que vous serez aussi fabuleux que vos docteurs avec vos futurs poulots qui arrivent.

### **Aux Alforiens,**

A mon groupe de A4 le plus extraordinaire du monde, à nos soirées au Grisby, à nos journées au CHUVA. A Gugu ma partenaire de choc, pour ta bonne humeur, à Virginie ma Beurgui pour ta folie et nos délires, à Manue pour ta joie de vivre.

A la kitty team, pour ces soirées alforiennes passées avec vous, à votre admiration inconditionnelle pour les Toulousaines !

Merci pour votre accueil, vous avez rendu ma dernière année d'école magique.

### **A la brigade ophtalmique,**

A Guillemette, ma GB, pour nos fous-rires ophtalmiques, nos soirées burgers, pour la complicité que nous avons créée toutes les deux et qui a rendu cette année d'assistanat mémorable.

A Marlène et Arnold, mes co-assistants de choc. Pour cette année fabuleuse passée ensemble et dont on se rappellera longtemps.

A nos chers CC Sophie et Simon, merci pour votre patience avec nous et pour tout ce que vous nous avez appris. Vous nous avez ouvert les yeux à tous les 4.

A tous ces fonds d'œil à venir et autres mydriatiques à instiller.

# **TABLE DES MATIERES**

<b>TABLE DES MATIERES .....</b>	<b>5</b>
<b>TABLE DES ILLUSTRATIONS .....</b>	<b>7</b>
<b>LISTE DES ABREVIATIONS .....</b>	<b>9</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>10</b>

## **PREMIERE PARTIE : DONNEES BIBLIOGRAPHIQUES**

<b>A. Les effets oculaires des neuroleptiques.....</b>	<b>11</b>
1. Effets sur la pression intraoculaire.....	11
a. Rappels de physiologie.....	11
b. Etudes expérimentales.....	11
2. Sécrétion lacrymale.....	12
a. Rappels de physiologie.....	12
b. Etudes expérimentales.....	14
3. Diamètre pupillaire.....	15
a. Rappels de physiologie.....	15
b. Etudes expérimentales.....	16
<b>B. Pharmacologie du butorphanol.....</b>	<b>17</b>
1. Structure chimique.....	17
2. Données de pharmacocinétique.....	17
3. Mécanismes d'action.....	19
4. Effets pharmacologiques.....	20
a. Effets thérapeutiques.....	20
b. Effets indésirables.....	22
c. Toxicologie.....	23
d. Utilisation du butorphanol en médecine vétérinaire.....	24
e. Les effets oculaires du butorphanol.....	24

## **DEUXIEME PARTIE : ETUDE EXPERIMENTALE**

<b>A. Protocole.....</b>	<b>25</b>
1. Objectifs.....	25
2. Matériel et méthode.....	25
3. Analyse statistique des résultats.....	29
<b>B. Etude des résultats.....</b>	<b>31</b>
1. Résultats.....	31
a. Scores de sédation.....	32
b. Position du globe et de la membrane nictitante.....	33
2. Analyse des valeurs chiffrées.....	35
<b>C. Discussion des résultats.....</b>	<b>38</b>
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>41</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>43</b>
<b>ANNEXES.....</b>	<b>47</b>

# **TABLE DES ILLUSTRATIONS :**

## **Figures :**

Figure 1 : Appareil lacrymal du chien d'après Slatter

Figure 2 : point lacrymal

Figure 3 : Test Schirmer 1 Dépêche vétérinaire n°1010 KCS

Figure 4 : Structure chimique du butorphanol (34th ECDD 2006/4.1 butorphanol)

Figure 5 : Dolorex<sup>®</sup>

Figure 6 : Diagramme : chronologie des prises de mesures

Figure 7 : exemple de cliché pour l'évaluation de l'ouverture palpébrale et de la procidence de la nictitante

Figure 8 : Réflexe cornéen

Figure 9 : Technique du test au phénol rouge

Figure 10 : Technique du test de Schirmer

Figure 11 : TONOVET<sup>©</sup>

Figure 12 : Mesure de la PIO

Figure 13 : Pied à coulisse de Jameson (Lawton, Tubbingen, Germany)

Figure 14 : Diagramme des moyennes des scores de sédation pour chaque temps après injection de butorphanol pour l'échantillon considéré

Figure 15 : Ptyalisme marqué chez les chiens n°7 et n°19

Figure 16 : Clichés photographiques pour chaque prise de mesures sur le chien n°9

Figure 17 : Courbe représentative de la RPTT en fonction du temps

Figure 18 : Courbe représentative de la STT en fonction du temps

Figure 19 : Courbe représentative de la PIO en fonction du temps

Figure 20 : Courbe du diamètre pupillaire en fonction du temps

## **Tableaux :**

Tableau 1 : tableau récapitulatif de la pharmacocinétique du butorphanol

Tableau 2 : Emplacement et fonction des différents récepteurs à opioïdes

Tableau 3 : Les différents paliers de l'analgésie

Tableau 4 : Posologie du butorphanol pour l'analgésie et/ou la sédation chez le chien

Tableau 5 : table du score de sédation

Tableau 6 : Tableau récapitulatif des caractéristiques des chiens

Tableau 7 : Scores de sédation

## **LISTE DES ABREVIATIONS :**

**μ** : récepteur mu

**κ** : récepteur kappa

**δ** : récepteur delta

**ADH** : hormone antidiurétique

**CO<sub>2</sub>** : dioxyde de carbone

**h** : heure

**IM** : voie intramusculaire

**IV** : voie intraveineuse

**kg** : kilogramme

**L** : Litre

**mg** : milligramme

**min ou mn** : minute

**mL** : millilitre

**mm** : millimètre

**mmHg** : millimètre de mercure

**NaCl** : chlorure de sodium

**PIO** : Pression intraoculaire

**PS** : Diamètre pupillaire

**RCPG** : Récepteurs transmembranaires couplés à la protéine G

**RPTT** : sécrétion lacrymale basale

**s** : seconde

**SC** : voie sous-cutanée

**SNC** : Système nerveux central

**STT** : test de Schirmer

**T<sub>1/2</sub>**: temps de demi-vie

## **INTRODUCTION :**

En médecine vétérinaire il est parfois nécessaire de recourir à la contention chimique pour permettre l'examen ophtalmologique de chiens agressifs ou très agités. Il existe de nombreux protocoles qui sont diversement utilisés par les vétérinaires en fonction de leurs habitudes qui sont fonction de divers paramètres comme l'intensité et la durée de la sédation recherchée, la simplicité d'administration et le coût. Dans le cadre d'un examen ophtalmologique, il est également important de prendre en compte les potentiels effets secondaires de la sédation sur les diverses fonctions oculaires qui sont évaluées au cours de la démarche diagnostique. Jusqu'à présent seuls l'acépromazine et des dérivés de benzodiazépines ont fait l'objet d'études sur leurs répercussions oculaires chez le chien.

Le butorphanol est utilisé en médecine vétérinaire pour ses propriétés analgésiques et sédatives dans divers protocoles anesthésiques. Il est en revanche plus rarement administré seul pour ses propriétés sédatives. Ses effets pharmacologiques ont donc été principalement étudiés au sein d'associations avec d'autres neuroleptiques alors qu'il y a peu d'études consacrées aux seuls effets de la molécule. De par ses propriétés sédatives, le butorphanol pourrait potentiellement représenter un moyen de contention chimique pour l'examen ophtalmologique chez le chien, s'il était cependant démontré que cette molécule ne change pas les principaux paramètres oculaires.

Partant de cette hypothèse, la présente étude a été consacrée aux effets oculaires de la tranquillisation avec le butorphanol chez le chien afin de déterminer si son administration pourrait conduire à des modifications de l'examen ophtalmologique et donc conduire à des erreurs de diagnostic.

Dans la première partie de ce travail, une synthèse bibliographique, regroupera les données des études cliniques récentes sur les effets oculaires liés aux neuroleptiques chez le chien. Cette partie sera complétée par un chapitre sur les propriétés pharmacologiques du butorphanol.

L'étude des effets oculaires d'une administration intramusculaire de butorphanol chez le chien sain constituera la seconde partie de ce document. Elle comprendra les chapitres sur le matériel et méthodes, les résultats et la discussion.

## **PREMIERE PARTIE : DONNÉES BIBLIOGRAPHIQUES**

### **A. Les effets oculaires des neuroleptiques**

#### 1- Effets sur la pression intraoculaire

##### a. Rappels de physiologie

Les valeurs de la pression intraoculaire (PIO) sont le résultat d'un équilibre entre la production de l'humeur aqueuse par les cellules épithéliales des procès ciliaires et son élimination en grande majorité par l'angle iridocornéen à travers la fente ciliaire qui lui donne accès au plexus aqueux puis au plexus veineux de la sclère. Trois à quinze pour cent de l'humeur aqueuse sont évacués par la voie uvéosclérale. Cette pression varie en fonction de la circulation de l'humeur aqueuse, du volume sanguin extraoculaire et de la contraction des muscles extraoculaires. Elle est comprise chez le chien entre 10 et 26 mmHg. Des affections oculaires (uvéites, glaucomes), des facteurs physiques, des troubles métaboliques et des agents anesthésiques généraux peuvent modifier cette valeur. En effet, certaines molécules peuvent affecter le système nerveux central et modifier les interactions avec la sécrétion ciliaire, modifier le drainage par l'angle iridocornéen ou permettre la relaxation des muscles extraoculaires.

Plusieurs études ont illustré chez le chien les effets de certaines molécules anesthésiques sur la PIO.

##### b- Etudes expérimentales :

- Effet de la kétamine et du diazépam

*The effects of ketamine hydrochloride and diazepam on the intraocular pressure and pupil diameter of the dog's eye* <sup>(22)</sup>

Dans cette étude, les auteurs ont cherché à déterminer les effets de la kétamine et du diazépam sur la PIO ainsi que sur le diamètre pupillaire. Trois groupes de 10 chiens en bonne santé ont été constitués :

- Les chiens d'un premier groupe ont reçu 20mg/kg de kétamine par voie intraveineuse

- Ceux d'un deuxième groupe ont reçu 0,5mg/kg de diazépam IV
- Enfin ceux d'un dernier groupe contrôle ont reçu 0,1mL/kg de 0,9% NaCl

Les mesures de PIO à l'aide d'un tonomètre à rebond (Tonovet™) et du diamètre pupillaire ont été effectuées toutes les 5 minutes pendant 35 minutes après l'administration de kétamine dans le premier groupe et pendant 60 minutes pour les deux autres groupes.

Cette étude a montré une augmentation significative de la PIO après l'administration de kétamine avec un maximum atteint à 5 minutes (augmentation de 45% à droite et 43% à gauche par-rapport à la valeur de départ). Elle a également montré une augmentation moins importante mais toujours significative de la pression après injection de diazépam avec un maximum à 10 min (augmentation de 9,3% à droite et 8,7% à gauche).

- Effets de l'association de la kétamine et du midazolam :

*The effects of ketamine-midazolam anesthesia on intraocular pressure in clinically normal dogs* <sup>(28)</sup>

Dans cette étude, treize chiens sains ont été séparés en deux groupes (7 dans le premier groupe et 6 dans le second). Les chiens du premier groupe ont reçu une association de 15mg/kg de kétamine et de 0,2mg/kg de midazolam par voie IV alors que ceux du second groupe ont reçu du NaCl 0,9% (0,1mL/kg) par voie IV. Des mesures de PIO à l'aide d'un tonomètre (TonoPen Vet™) ont été pratiquées à 5 minutes et 20 minutes après les administrations médicamenteuses dans chaque groupe. Les résultats n'ont pas montré de différence significative entre les deux groupes. Ainsi, contrairement à la kétamine et au diazépam administrés seuls, l'association kétamine/midazolam n'a pas modifié la PIO chez le chien sain.

## 2. Effets sur la sécrétion lacrymale

### a. Rappels de physiologie:

L'appareil lacrymal est constitué des glandes lacrymales qui produisent les différentes phases du film lacrymal qui couvre la surface oculaire, et des voies lacrymales pour l'élimination du flux aqueux produit en permanence.

Les différentes glandes sont :

- La glande lacrymale principale (ou glande orbitaire) et la glande lacrymale de la membrane nictitante qui synthétisent la fraction aqueuse du film lacrymal. Se sont toutes deux des glandes séreuses, de même structure histologique.
- Les cellules mucipares de la conjonctive qui sécrètent la mucine formant la couche profonde du film lacrymal.
- Les glandes sébacées du tarse (ou glandes de Meibomius) qui produisent des lipides formant la couche externe du film (voir figure 1).

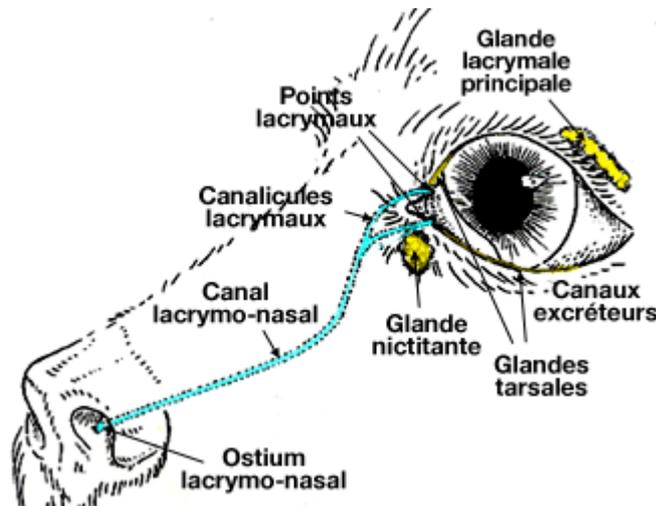


Figure 1 : Appareil lacrymal du chien d'après Slatter

Le film lacrymal qui recouvre toute la surface de l'œil, est étalé grâce aux clignements réflexes des paupières. Les différentes couches qui le constituent sont la couche profonde mucinique (pour fixer la phase aqueuse à la cornée), la couche aqueuse intermédiaire (issue des glandes lacrymales) et la couche externe lipidique. Cette dernière procure de l'élasticité au film, le rend lisse (pour une qualité optique maximale de la cornée), et il protège aussi la phase aqueuse de la dessiccation. Les points lacrymaux permettant d'éliminer les larmes sont situés de part et d'autre de l'angle interne de chaque œil (voir figure 2). Chacun d'eux est prolongé par un canalicule lacrymal, les deux se rejoignant dans l'os lacrymal pour former une voie commune naso-lacrymale (trajet osseux dans un premier temps, puis sous la muqueuse nasale) qui s'ouvre par un ostium naso-lacrymal en arrière de l'aile du nez.



Figure 2: point lacrymal

Le film lacrymal permet de protéger, nourrir, lubrifier et nettoyer la cornée. <sup>(6)</sup>

Le test de Schirmer permet d'évaluer de façon semi-quantitative la sécrétion lacrymale basale et réflexe (voir figure 3).



Chez le chien et le chat, il a été montré que des neuroleptiques pouvaient modifier la production de larmes (phase aqueuse).

**Figure 3 : Test Schirmer 1 Dépêche vétérinaire n°1010 KCS**

b. Etudes expérimentales :

- *Effect of acepromazine or xylazine on tear production as measured by Schirmer tear test in normal cats* <sup>(29)</sup>

Dans cette étude, les effets de l'acépromazine et de la xylazine sur la sécrétion lacrymale ont été évalués chez 16 chats sains. Un premier groupe de 8 chats a reçu de l'acépromazine (0,2mg/kg) et le second a reçu de la xylazine (2mg/kg) par voie intramusculaire (IM). Des tests de Schirmer 1 ont été effectués à 15 et 20 minutes après administration. Cette étude a montré une diminution des sécrétions lacrymales malgré une absence de mesure avant l'injection.

- *Effects of medetomidine and medetomidine-butorphanol combination on Schirmer tear test 1 readings in dogs* <sup>(33)</sup>

Dans cette étude, les effets sur la sécrétion lacrymale de la médétomidine seule et associée au butorphanol ont été évalués chez le chien sain. Dans un premier groupe, 10 chiens ont reçu 10–15µg/kg de médétomidine par voie IV et 10 chiens d'un autre groupe ont eu une administration de l'association médétomidine (10–16µg/kg) et butorphanol (10–16µg/kg) également par voie IV. Des tests Schirmer 1 ont été effectués avant la sédation puis 15minutes après la sédation et enfin 15 minutes après l'administration d'atipamézole qui est l'antagoniste de la médétomidine. Les résultats ont montré une diminution significative de la sécrétion lacrymale à 15 minutes puis une augmentation de cette dernière 15 minutes après l'administration d'atipamézole.

- *Evaluation of aqueous tear production in dogs after general anaesthesia with medetomidine-propofol-carprofen-halothane<sup>(1)</sup>*

Dans cette étude, les effets sur la sécrétion lacrymale de l'association médétomidine-propofol-carprofen-halotane ont été évalués chez 39 chiens présentés pour des chirurgies non oculaires et ne présentant aucune anomalie à l'examen ophtalmologique à l'aide du test Schirmer 1. Les mesures ont été effectuées avant l'anesthésie, après l'anesthésie, une heure et deux heures post-anesthésie. Vingt-deux races différentes étaient représentées et les chiens ont été classés selon leur âge, genre et selon la durée de l'anesthésie. L'étude montre une diminution significative de la production de larmes à la fin de l'anesthésie et une heure post-anesthésie. Un retour à des valeurs normales a été constaté deux heures post-anesthésie.

Ces études ont donc permis de constater que l'administration de certaines molécules anesthésiques sur l'animal conduit à une diminution significative de la sécrétion lacrymale.

### 3. Effets sur le diamètre pupillaire

#### a. Rappel de physiologie :

La pupille est l'orifice limité par le bord pupillaire de l'iris par lequel les rayons lumineux pénètrent dans le globe oculaire. Elle peut se fermer (myosis) grâce au muscle sphincter pupillaire et s'ouvrir (mydriase) par contraction du muscle dilatateur de la pupille. L'excitation de l'un s'accompagne d'une inhibition de l'autre <sup>(36)</sup>. Ces mouvements constituent le réflexe pupillaire qui permet de modifier l'intensité de lumière entrant dans l'œil. L'innervation des muscles iriens est assurée, par les nerfs ciliaires qui font partie du système nerveux autonome : parasympathique pour le muscle sphincter pupillaire, sympathique pour le muscle dilatateur de la pupille. Le système sympathique assure un tonus permanent sur le muscle dilatateur, le maintenant dans un état de contraction partielle ; les fibres parasympathiques exercent elles aussi une action tonique sur le sphincter de l'iris.

Le point d'impact des différentes substances susceptibles d'influencer le diamètre pupillaire est variable, expliquant les modalités précises d'action des différentes substances parasympathomimétiques, parasympatholytiques, sympathomimétiques et sympatholytiques <sup>(35) (36)</sup>.

## b. Etude expérimentale :

Dans la littérature, on trouve une étude montrant l'influence de molécules anesthésiques dont l'administration est ou non associée à un changement du diamètre pupillaire chez le chien.

*The effects of ketamine hydrochloride and diazepam on the intraocular pressure and pupil diameter of the dog's eye* <sup>(22)</sup>

Tout comme pour les mesures effectuées sur la PIO, dans cette même étude, des mesures de diamètre pupillaire ont été réalisées. Trois groupes de 10 chiens en bonne santé ont été constitués :

- Un premier groupe a reçu 20mg/kg de kétamine par voie IV
- Un deuxième groupe a reçu 0,5mg/kg de diazépam par voie IV
- Enfin un dernier groupe témoin a reçu 0,1mL/kg 0,9% NaCl

Des mesures du diamètre pupillaire ont été faites toutes les 5 minutes pendant 35 minutes pour le premier groupe et toutes les 5 minutes pendant 60 minutes pour les deux autres groupes.

L'étude a montré une augmentation significative du diamètre pupillaire à 5 minutes pour le groupe ayant reçu la kétamine et une diminution significative de ce paramètre dans le groupe ayant reçu le diazépam.

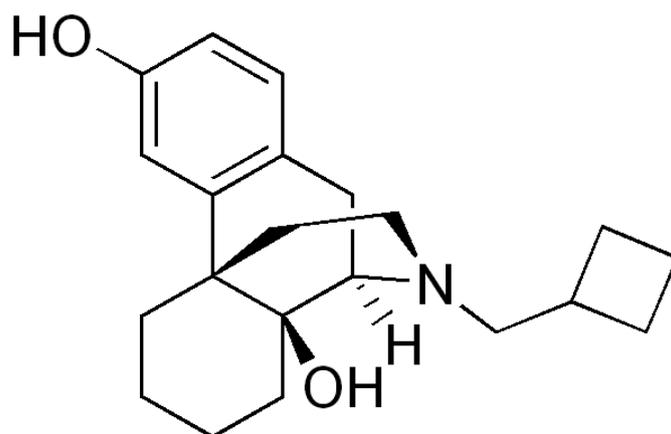
Ainsi, le diamètre pupillaire peut être influencé par l'administration d'un anesthésique et une diminution est observée dans la majorité des cas.

## B. Pharmacologie du butorphanol

### 1- Structure chimique

Le tartrate de butorphanol est un produit du groupe des phénanthrènes. Son nom chimique est 17-(cyclobutylméthyl)-morphinane-3,14-diol

Sa formule chimique est  $C_{21}H_{29}NO_2$   $C_{21}H_{29}NO_2$   $C_4H_6O_6$  (tartrate) et sa structure chimique dans l'espace sont relativement complexe (voir figure 1)



**Figure 4 : Structure chimique du butorphanol**

Le tartrate de butorphanol se présente comme une poudre cristalline blanche. Il est soluble en milieu acide, moyennement soluble dans l'eau et le méthanol et insoluble dans l'éthanol et l'éther.

Sa masse molaire est de  $327,4605 \pm 0,0196$  gramme/mole (celle du tartrate est de 477,6g/mol)

Le butorphanol diffère de la morphine par sa structure chimique en C3, C6, C14 et C17. Il a un grand degré de stéréospécificité comme tous les opioïdes ce qui lui confère des particularités antagonistes ou agonistes très spécifiques. Ainsi l'arrangement tridimensionnel de la molécule est aussi important que la structure chimique concernant le mécanisme d'action. <sup>(17)</sup>

### 2- Données de pharmacocinétique

Chez le chien, la pharmacocinétique de la molécule a été évaluée après administration par les voies orale, sous-cutanée (SC), intramusculaire (IM) et épidurale. Aucune information concernant l'administration intraveineuse n'est disponible chez le chien. Le butorphanol est

entièrement absorbé après injection IM. Par voie orale, le butorphanol subit un important effet de premier passage hépatique puisque seule 1/6<sup>ème</sup> de la dose administrée est transféré au plasma. Le volume de distribution est compris entre 300 et 900 mL et des concentrations élevées sont obtenues dans le foie, les reins et les intestins. Le butorphanol passe la barrière placentaire et est excrété dans le lait, il est principalement métabolisé dans le foie où il est catabolisé sous forme inactive par hydroxylation, N-désalkylation et glucuroconjugaison. Ses métabolites inactifs sont ensuite excrétés dans l'urine. Chez l'homme, environ 80% de la substance se lie aux protéines plasmatiques. Chez le chien, le butorphanol a une clairance importante (en moyenne 1,3 L/h.kg après une administration IV chez le cheval et environ 3,5 L/h.kg après injection IM chez le chien). Chez le chat, le butorphanol a une clairance plus faible (< 1320 ml/h/kg après administration par voie SC). Du fait d'une clairance élevée, le butorphanol a une demi-vie ( $T_{1/2}$ ) qui est en moyenne < 2 h chez le chien.  $T_{1/2}$  est de  $102.6 \pm 24$  mn après l'administration SC et de  $91.8 \pm 14.4$  min après l'administration IM. Quarante-vingt-dix-sept pour cent de la dose est éliminé en moyenne en moins de 10 h chez le chien (après administration IM). Du fait d'une clairance plus faible que celle du chien, le  $T_{1/2}$  observé chez le chat est relativement élevée (6 h) et 97 % de la dose est éliminée après environ 30 h. <sup>(32)(18)(45)</sup>

Si l'on considère la latence et la durée de l'effet analgésique, il n'y a pas de différences entre la voie IM et la voie SC pour ces deux paramètres chez le chien.

Le tableau ci-dessous récapitule le temps d'apparition et la durée de l'effet pharmacologique du butorphanol chez le chien et le chat.

	<b>Posologie</b>	<b>Voie d'administration</b>	<b>Latence de l'effet analgésique</b>	<b>Durée de l'effet analgésique</b>
<b>CHIEN</b>	0,2 à 0,4mg/kg	IM, IV	10 à 20 minutes	20 minutes à 3 heures
<b>CHIEN</b>	0,5 à 2 mg/kg	voie orale (VO)	30 minutes	6 à 8 heures
<b>CHAT</b>	0,1 à 0,8 mg/kg	IM, IV, SC	10 à 20 minutes	2 à 4 heures

**Tableau 1 : Latence et durée de l'effet pharmacologique du butorphanol chez le chien et le chat en fonction de la voie d'administration et de la posologie<sup>(36)</sup>**

### 3- Mécanismes d'action:

Il s'agit d'un opioïde synthétique agoniste-antagoniste. Les opioïdes sont chimiquement liés à des composants naturels issus de la sève du *Papaver somniferum*. Les effets pharmacologiques de cette famille de molécules sont dus à l'interaction qu'elles ont avec les récepteurs à opioïde.

Ces récepteurs bloquent l'entrée d'ions calcium ( $Ca^{2+}$ ) dans le neurone présynaptique empêchant la libération de neurotransmetteur et ils augmentent l'entrée d'ions potassium ( $K^+$ ) dans le neurone postsynaptique créant une hyperpolarisation. Le résultat global est un blocage du signal nociceptif. Il existe 3 types de récepteurs à opioïdes ou RCPG (récepteurs transmembranaires couplés à la protéine G): mu ( $\mu$ ), kappa ( $\kappa$ ) et delta ( $\delta$ ) situés très largement dans le cerveau et dans la moelle épinière. Le récepteur delta permet d'obtenir une analgésie spinale. La plupart des actions des morphiniques semblent passer par le récepteur  $\mu$ . Il y a deux types de  $\mu$  récepteurs qui sont responsables de deux types d'analgésies différentes. Les récepteurs  $\mu_1$  permettent une analgésie supra-spinale, les récepteurs  $\mu_2$  permettent quant à eux une analgésie spinale et provoquent une dépression respiratoire, un myosis, une réduction de la motilité gastrointestinale. Le récepteur  $\kappa$  est responsable d'une analgésie spinale et supra-spinale, d'un myosis et d'une sédation. Il inhibe également la libération de l'hormone antidiurétique ADH. Le récepteur  $\delta$  permet une analgésie également.<sup>(30)</sup>

Le tableau ci-dessous résume les différents récepteurs à opioïdes ainsi que leur localisation et fonction :

Récepteurs	Localisation	Fonction
<b>Delta (<math>\delta</math>)</b>	Cerveau	- Analgésie - Effets antidépresseurs - Dépendance physique
<b>Kappa (<math>\kappa</math>)</b>	Cerveau	- Analgésie
	Moelle épinière	- Sédation - Myosis - Inhibition de la libération de l'hormone ADH

<b>Mu (<math>\mu 1</math>, <math>\mu 2</math>)</b>	Cerveau	- $\mu 1$ : analgésie supraspinale
	Moelle épinière	- $\mu 2$ : dépendance physique,
	Système digestif	myosis, euphorie, réduction motilité du tractus gastro-intestinal, dépendance physique

**Tableau 2 : Emplacement et fonction des différents récepteurs à opioïdes**

Les opioïdes sont subdivisés en 4 catégories :

- Les  $\mu$ -agonistes purs (morphine, métadone, fentanyl)
- Les  $\mu$ -agonistes partiels (buprénorphine)
- Les mixtes :  $\kappa$ -agonistes et  $\mu$ -antagonistes (butorphanol)
- Les  $\mu$ -antagonistes : naloxone

Le butorphanol est un opioïde agoniste-antagoniste qui a un effet agoniste partiel sur les récepteurs  $\kappa$  et un effet antagoniste sur les récepteurs  $\mu$ .<sup>(30)</sup>

#### 4- Effets pharmacologiques:

##### a- Effets thérapeutiques :

- **Action analgésique :**

Le butorphanol permet une analgésie de palier IIb (cf tableau suivant) par la diminution de la transmission du signal nerveux. Il est plus efficace contre la douleur viscérale que contre la douleur somatique.

Le tableau ci-dessous indique les différents paliers d'analgésie avec les molécules correspondantes.

Palier	Molécules
<b>Palier I</b>	AINS
<b>Palier II</b>	IIa (faible) : butorphanol
	IIb (fort) : buprénorphine IV, tramadol PO
<b>Palier III</b>	IIIa : morphine PO (faible car voie orale)
	IIIb : morphine IV et fentanyl IV

**Tableau 3 : Les différents paliers de l'analgésie**

Son action analgésique atteint un effet plateau qui fait que des administrations répétées n'offrent pas d'analgésie supplémentaire. Il a peu d'effet sur les douleurs d'origine nerveuse ou chroniques.

Une étude publiée en 2004 <sup>(2)</sup> a évalué que chez le chat la durée des effets analgésiques du butorphanol est d'environ 90 minutes et a montré qu'il n'y avait pas de relation dose-effet.

- **Action sédatif :**

Le tableau ci-dessous donne les différentes posologies du butorphanol nécessaires pour dissiper différents niveau de douleur ou atteindre différents niveaux de sédation.

<b>Dosage de butorphanol pour l'analgésie et/ou la sédation chez le chien</b>		
Indication	Dose	Voie d'administration
<b>Douleur légère à modérée</b>	0,1-0,2mg/kg q2h	IV
<b>Douleur plus prononcée</b>	0,2-0,4mg/kg q2h	IV
<b>Sédation légère</b>	0,1-0,2mg/kg	IV
<b>Sédation plus profonde (effet plus puissant avec un <math>\alpha</math>2-agoniste)</b>	0,2-0,4mg/kg q2h	IV

**Tableau 4 : Posologie du butorphanol pour l'analgésie et/ou la sédation chez le chien**

Il permet d'obtenir une dépression du système nerveux central conduisant à une sédation. Il potentialise les anesthésiques tels que les  $\alpha 2$ -agonistes chez le chien.

Dans une étude publiée en 2004<sup>(46)</sup>, il a été montré que chez le chien l'association médétomidine-butorphanol permet une sédation plus régulière et uniforme que la médétomidine. Dans cette expérimentation réalisée sur six chiens, les animaux ont reçu à une semaine d'intervalle de la médétomidine seule, de la médétomidine associée à du butorphanol et de la médétomidine associée à de la kétamine. Une autre étude de 2010<sup>(16)</sup> a montré les mêmes résultats.

- **Action antitussive :**

Le butorphanol a un effet inhibiteur sur le centre de la toux par l'intermédiaire des récepteurs  $\mu$  et  $\kappa$

Une étude effectuée sur des chiens vigiles montre qu'en injection SC, le butorphanol est cent fois plus efficace que la codéine et le dextrometorphan. Par voie orale, le butorphanol est 15 à 20 fois plus actif que la codéine ou le dextromorphan. La naloxone inhibe les effets antitussifs de la morphine et du butorphanol. Chez le chien, ces effets durent 4 heures et semblent être aussi efficaces sur des toux d'origine pathologique que sur des toux provoquées expérimentalement.<sup>(5)(7)</sup>

b- Effets indésirables :

- **Action cardiorespiratoire :**

Le butorphanol a des effets sur les paramètres cardiovasculaires. En effet, on constate une hypotension et une bradycardie après administration du butorphanol comme le montre une étude publiée en 2011 et réalisée sur 12 chiens.<sup>(12)</sup>

Une dépression respiratoire a également été constatée. Elle est obtenue via les récepteurs  $\mu$  qui provoquent une absence de réponse à la pression partielle en  $\text{CO}_2$ . Elle est dose-dépendante et moins importante qu'avec un  $\mu$ -agoniste.<sup>(12)</sup>

- **Motricité intestinale :** le butorphanol a une action sur les récepteurs  $\mu$  situés dans le plexus sous-muqueux et myentérique. Cela conduit à une diminution de la motricité et des sécrétions digestives, une diminution des contractions propulsives, une diminution

de la vidange gastrique et une augmentation des contractions segmentaires. Tout cela conduit à une constipation.

Ces effets ont surtout été testés chez le cheval et principalement sur l'activité myoélectrique jéjunale. <sup>(42)</sup>

- **Dysphorie/excitation** : légères modifications du comportement dues à la stimulation des récepteurs  $\delta$  <sup>(34)</sup>
  
- **Effets urinaires** : Le butorphanol exerce une action antidiurétique avec les récepteurs  $\mu$ , augmente le tonus du sphincter vésical mais à contrario a un effet diurétique par les récepteurs  $\kappa$ .  
Le butorphanol semble avoir des effets modérés sur la diurèse sur les rats et les souris. Ces effets sont beaucoup moins importants que l'éthylketocyclazocine qui est un  $\kappa$ -agoniste complet contrairement au butorphanol qui est un  $\kappa$ -agoniste partiel <sup>(25)</sup>
  
- **Dépendance** : elle est rarement observée car seuls des traitements de courte durée sont utilisés en médecine vétérinaire. Des symptômes de manque peuvent être observés chez le singe (nausées, tremblements, hyperactivité, tremblements, salivation) <sup>(47)</sup>

### c. Toxicologie:

Le butorphanol est en général (car il existe des variations interindividuelle) une molécule peu dangereuse et plus sûre à utiliser que la morphine. Le risque de toxicité par surdosage est faible. La  $DL_{50}$  est de 50mg/kg chez le chien par administration orale <sup>(17)</sup>. Les signes cliniques incluent une dépression du système nerveux central, des modifications cardiovasculaires, une dépression respiratoire. Une administration de naloxone qui est un antagoniste des récepteurs de la morphine peut être alors effectuée associée à une oxygénothérapie, fluidothérapie et administration de vasodilatateurs.

Il existe des interactions avec d'autres molécules : l'administration de phénothiazine ou d'autres dépresseurs du système nerveux central (SNC) pour prolonger ou intensifier l'effet du butorphanol. Il ne doit pas être administré avec les opioïdes  $\mu$ -agonistes, comme la morphine car il antagonise leurs mécanismes liés à l'activation de ces récepteurs. <sup>(30)</sup>

#### d. Utilisation du butorphanol en médecine vétérinaire

Le butorphanol est couramment utilisé en médecine vétérinaire comme prémédication d'une anesthésie générale pour réaliser une chirurgie ou comme sédatif pour tranquilliser un animal un peu agité en consultation notamment lors d'un examen ophtalmologique.

Son activité analgésique étant plutôt faible comparée à d'autres opioïdes tels que la morphine ou la buprénorphine, on l'utilise très peu dans pour cette indication. En effet, une étude publiée en 2003 a montré que chez la chienne le score de douleur était significativement plus faible après administration de méloxicam qu'après injection d'acépromazine ou de butorphanol. <sup>(4)</sup>

Le butorphanol est très peu utilisé encore pour ses propriétés antitussives mais cela pourrait évoluer dans les prochaines années.

#### e. Les effets oculaires du butorphanol :

Les études expérimentales ayant évalués les effets oculaires du butorphanol ont été réalisées dans le cadre d'associations avec d'autres molécules. En effet, chez le chien, le butorphanol a été utilisé notamment en association avec le diazépam et la xylazine pour évaluer l'effet sur la sécrétion lacrymale avec le test de Schirmer. Il a ainsi été montré que l'association de la xylazine et du butorphanol provoquait une diminution des sécrétions lacrymales. <sup>(11)</sup>

## **DEUXIEME PARTIE : ETUDE EXPERIMENTALE**

### **A. Protocole :**

#### 1. Objectifs :

Le but de l'étude était d'évaluer les effets du butorphanol administré par voie intramusculaire sur certains paramètres oculaires importants lors de l'examen clinique. Nous connaissons désormais les propriétés de cette molécule pour nous permettre de mieux appréhender les effets sur l'animal. Il existe dans la littérature de nombreux protocoles sur diverses molécules anesthésiques mais aucun n'a utilisé le butorphanol seul.

#### 2. Matériel et méthode :

- Les animaux et l'inclusion dans l'étude

Vingt-deux beagles de laboratoire (11 mâles et 11 femelles non gestantes dont les âges étaient répartis entre 2 et 8 ans avec un âge moyen de 4 ans) de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse ont été utilisés pour notre étude. Préalablement à leur introduction dans l'étude un examen ophtalmologique incluant un examen du segment antérieur à la lampe à fente, un examen du fond d'œil à l'ophtalmoscope indirect, un test de Schirmer et une mesure de pression intraoculaire au tonomètre à rebond (Tonovet®) a été réalisé pour déterminer qu'il s'agissait de sujets normaux. L'évaluation a été faite sur les 2 yeux, même si pour la suite du protocole expérimental les mesures ont été réalisées sur un seul œil tiré au sort. Les études expérimentales ont été effectuées selon les règles éthiques élaborées par l'Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO).

- Le protocole expérimental

Afin d'établir des mesures de base (pré-administration), les paramètres oculaires pris en compte, et qui seront précisés ultérieurement, ont été évalués 20 minutes (min) avant (soit T-20), et juste avant (T0) l'administration de butorphanol.

Puis à T0, chaque animal a reçu 0,2 mg/kg de butorphanol (Dolorex<sup>®</sup> par Intervet 10mg/mL) par voie intramusculaire dans les muscles lombaires droits avec une aiguille de 27g montée sur une seringue de 1mL. L'évaluation des paramètres oculaires a ensuite été renouvelée. 10 min (T10), 20 min (T20), 30 min (T30) 45 min (T45) après l'administration de butorphanol.



Figure 5 : Dolorex<sup>®</sup>

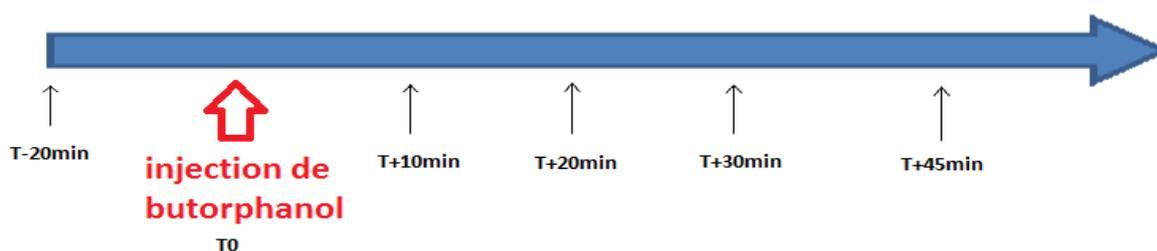


Figure 6 : Diagramme : chronologie des prises de mesures

La chronologie des examens cliniques est résumée dans la figure 6.

Parallèlement au suivi de l'évolution des paramètres cliniques après administration du butorphanol, (T0 à T45), une évaluation subjective du degré de sédation a été faite pour chacun des temps d'observation. Le degré de sédation a été établi selon une échelle de 0 à 3 (voir table suivante) inspirée des données de la littérature <sup>(16)(24)</sup>

Score de sédation	Critères
0	Aucun effet discernable de la sédation
1	Légère sédation – quelques signes de sédation mais reste debout ou assis; conscient de l'environnement qui l'entoure et réactif aux stimuli sonores
2	Sédation modérée – paraît endormi; pas de réaction aux stimuli sonores mais s'éveille par simple contact physique
3	Sédation profonde – paupières qui tombent; inactif; décubitus latéral ou sternal; difficulté à être réveillé par contact physique.

Tableau 7 : table du score de sédation

Les différents paramètres oculaires qui ont été évalués dans cette étude étaient représentés par:

- La position du globe oculaire et de la membrane nictitante
- La réponse de clignement à la menace
- Le réflexe de clignement à l'éblouissement
- Le réflexe cornéen
- La sécrétion lacrymale basale (test au rouge phénol)
- La sécrétion lacrymale globale (test de Schirmer)
- La pression intraoculaire
- Le diamètre pupillaire (PS)

Pour chaque chien, ces paramètres ont été évalués sur un seul œil tiré au sort (tirage au sort avec une pièce de monnaie "coin tossing") et par un seul observateur.

La position du globe oculaire et celle de la membrane nictitante ont été appréciées de manière subjective par simple observation et enregistrée par prise d'un cliché photographique effectué à chaque temps d'observation (voir figure 7).



**Figure 7: exemple de cliché pour l'évaluation de l'ouverture palpébrale et de la procidence de la nictitante**

La réponse de clignement à la menace et le réflexe à l'éblouissement ainsi que le réflexe cornéen ont été évalués selon des méthodes standards décrites dans la littérature <sup>(14)</sup>.

La réponse de clignement à la menace a été obtenue en effectuant un geste menaçant avec la main placée devant l'œil et à une distance d'environ 30 cm en prenant soin de ne pas toucher les poils ou en créant un courant d'air pour ne pas créer un réflexe à point de départ sensitif. Ce test évalue la fonctionnalité de l'arc réflexe impliquant les voies visuelles pour les afférences et le nerf crânien VII pour les efférences. Il fait également intervenir le cervelet comme élément régulateur. La réponse a été notée comme présente ou absente, la réponse obtenue était ou non un clignement réflexe des paupières de l'œil stimulé.

La réponse à l'éblouissement a été évaluée à l'aide d'une lumière focale de forte intensité obtenue par un transilluminateur de Finof placé devant l'œil. La réponse normale de ce réflexe de protection est un clignement des paupières. Ce test permet d'évaluer le fonctionnement de l'œil, des voies optiques (réflexes) et des collicules rostraux pour les afférences car il s'agit ici d'une intégration sous-corticale contrairement à la réponse à la

menace. Il évalue également le fonctionnement du nerf VII et des muscles des paupières pour les efférences. La réponse a été notée comme présente ou absente comme pour la réponse à la menace.

Le réflexe cornéen a été évalué par projection d'un jet d'air sur la cornée temporale effectuée à l'aide d'une aiguille 25G (dont la partie métallique avait été cassée et enlevée) montée sur une seringue souple. L'arc réflexe met en jeu le nerf ophtalmique, branche du nerf crânien V pour le point de départ sensitif, et pour les efférences motrices le nerf crânien VII. Ce réflexe a été noté comme présent ou absent.



**Figure 8 : Le réflexe cornéen**

La sécrétion lacrymale basale (RPTT) a été évaluée à l'aide du test au phénol rouge (TV-test™). Il s'agit d'un fil de coton imprégné d'un indicateur de pH au rouge phénol. Placé au contact des larmes, le fil change de couleur. Il a été plié à 3 mm de son extrémité et placé à l'aide d'une pince dans le cul-de-sac conjonctival au niveau du tiers latéral du bord palpébral inférieur après une légère éversion de celui-ci pendant 15 secondes<sup>(3)</sup>(voir figure 9). La partie colorée en rouge en partant de l'extrémité pliée a été mesurée. La norme étant supérieure à 9 mm en 15 secondes chez le chien sain. La moyenne est de 29.3 +/- 3.45 mm/15 s selon une étude effectuée chez le beagle <sup>(37)</sup>



**Figure 9: Technique du test au phénol rouge**

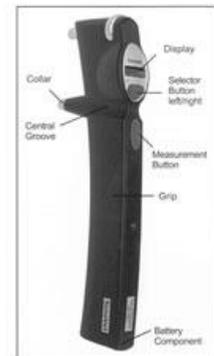
La sécrétion lacrymale globale (basale et réflexe) a été évaluée à l'aide du test de Schirmer (STT) avec les bandelettes commercialisées par le laboratoire Schering Plough®. C'est une appréciation semi-quantitative de la sécrétion lacrymale, à l'aide d'une bandelette de papier buvard dont une extrémité est appliquée dans le cul-de-sac conjonctival inférieur pendant 1 minute. La longueur de papier buvard humidifiée par les larmes est corrélée à la sécrétion lacrymale. Les valeurs usuelles varient entre 15 et 25 mm par minute chez le chien sain, la moyenne est



**Figure 10 : technique du test de Schirmer**

de 18.89 mm +/- 2,62 /60s<sup>(37)</sup> (voir figure 10).

La pression intraoculaire (PIO) a été mesurée avec un tonomètre à rebond (Tonovet<sup>TM</sup>) sans anesthésie préalable de la cornée.



**Figure 11 : TONOVET©**

L'appareil est présenté face à la cornée de l'animal et l'appui sur le bouton principal entraîne la projection horizontale d'une sonde avec un embout arrondi non traumatisant sur la cornée. A chaque déclenchement, une mesure est réalisée. L'appareil fournit ensuite le résultat final à partir de la moyenne de 6 mesures (voir figure 12). La moyenne est de 10.8 +/- 3.1 mmHg selon une étude de 2005.<sup>(21)</sup>



**Figure 12 : Mesure de la PIO**

Le diamètre pupillaire (pupil size) a été mesuré selon un protocole standard (mettre référence) à l'aide d'un pied à coulisse de Jameson tenu proche de la cornée centrale, avec l'ouverture pupillaire éclairée en rétroillumination par un transilluminateur de Finoff tenu dans l'axe visuel de l'œil examiné (voir figure 13).



**Figure 13 : pied à coulisse de Jameson (Lawton, Tubbingen, Germany)**

Ces mesures ont été effectuées dans un environnement lumineux stable.

### 3. Analyse statistique des résultats :

Pour tous les paramètres mesurés, une analyse de variance multifactorielle (ANOVA) a été faite à l'aide du logiciel SYSTAT©, version 8.0, SPSS, Inc. Cette analyse a été utilisée pour la comparaison dans le temps des valeurs de la PIO, de celles du test de Schirmer et du test au rouge phénol, ainsi que celles du diamètre pupillaire.

La modélisation des paramètres a été la suivante :

$$Y_{i,j} = m + A_i + T_j + e_{i,j}$$

Avec :

$Y_{i,j}$  : paramètre mesuré (STT, RPTT, PIO, diamètre pupillaire) d'un animal  $i$  au temps  $j$ .

$m$  : valeur moyenne du paramètre mesuré, estimée par la moyenne de toutes les valeurs de ce paramètre, quels que soient l'animal et le temps.

$A_i$  : effet différentiel de l'animal  $i$ .

$T_j$  : effet différentiel du temps  $j$ .

$e_{i,j}$  : effet résiduel.

Deux types d'analyses ont été faits. Tout d'abord, nous avons fait une première série de comparaisons répétées en prenant en compte les paramètres chien et temps. Nous avons pu ainsi observer la variation de manière globale au cours du temps.

Lorsque cette comparaison faisait apparaître une variation significative de la valeur du paramètre mesuré dans le temps, une analyse par la méthode des contrastes était utilisée pour comparer la moyenne des valeurs de base correspondant aux deux premiers temps avant injection du butorphanol, à chaque autres valeurs des temps d'observation après l'administration du médicament. Cela permettait d'évaluer les variations significatives, par augmentation ou diminution, liées à l'effet du butorphanol.

Une variation significative de chacun de ces paramètres au cours du temps correspondait à  $p < 0,05$ .

## B. Etude des résultats :

### 1. Résultats :

N° Chien	Identification	Poids	Sexe F/M	Dose (mg)	Œil testé
1	Tagada	11,2	F	2,242	OD
2	Smarties (éliminé)	-	-	-	-
3	Pin-up	11,6	F	2,32	OD
4	Fiona	10,55	F	2,11	OD
5	Fifi	11,8	F	2,36	OD
6	Gnocchi	14	M	2,8	OD
7	Raviole	18	M	3,6	OS
8	Bulle	11	F	2,2	OS
9	250269604054938	10,9	M	2,18	OS
10	250269604055775	10	M	2	OS
11	250269604053684	11	M	2,2	OD
12	250269604035308	8,3	F	1,66	OS
13	250269604054340	10,9	M	2,18	OD
14	250268720007703	10,3	M	2,06	OD
15	250269604056262	10,7	M	2,14	OD
16	250268720006885	10,3	M	2,06	OD
17	250269604213971	10,2	F	2,04	OS
18	250269604053024	8,7	F	1,74	OD
19	250269604213876	9,46	F	1,89	OD
20	955000003232619	11,26	F	2,25	OS
21	250269604056559	9,3	F	1,86	OS
22	955000003233160	12,2	M	2,44	OD

**Tableau 6 : Tableau récapitulatif des caractéristiques des chiens**

Le tableau ci-dessus répertorie les 22 chiens sélectionnés pour l'expérimentation ainsi que leurs caractéristiques de poids et sexe. La dose administrée à chacun est également précisée ainsi que l'œil testé. La colonne remarques répertorie toutes les observations faites pour chaque chien au cours des expériences. L'évaluation des critères cliniques a été faite sur 13 yeux droits et 9 yeux gauches.

a. Scores de sédation

Tps\chien	1	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
-20	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10	1	0	0	1	1	1	0	1	1	1	0	0	0	1	1	1	1	1	0	1	1
20	1	1	1	1	1	2	0	1	1	1	1	0,5	1	1	1	1	1	1	0	1	1
30	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1
45	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	0	1	1	1	1	2	1	1	1

Tableau 7 : Scores de sédation

Nous avons constaté que le score 2 (sédation modéré) n'a été observé que sur 2 chiens et s'est accompagné d'un ptialisme important.

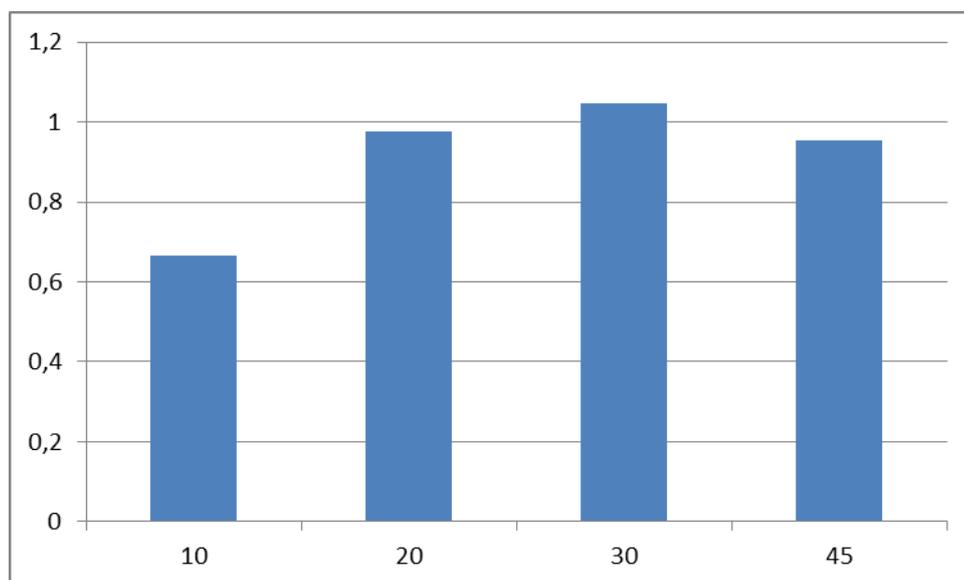


Figure 14 : Diagramme des moyennes des scores de sédation pour chaque temps après injection de butorphanol pour l'échantillon considéré

Le diagramme de la figure 14 montre que suite à l'injection de butorphanol, le score maximal moyen a été atteint à 30 min puis a décru sans revenir à 0 à la fin de la période d'observation. Après l'administration du butorphanol, la sédation est apparue à 10 min chez 15 chiens (68%), à 20 min chez 5 chiens (22%), et à 30 min chez 2 chiens (9 %). A la fin de la période d'observation (i.e. 45 min après l'injection de butorphanol), une sédation de score 1 était encore présente chez 19 chiens (86 %), et de score 2 chez 1 chien (~ 4 %). Chez 2 chiens (9 %) l'effet sédatif avait disparu à la fin de la période d'observation. Un niveau de sédation correspondant à un score de 2 a été atteint chez 2 chiens seulement (9 %). Cet état de sédation s'est accompagné d'une hypersalivation dans les 2 cas. La moyenne de sédation sur 45 minutes est de 0,91 avec une valeur maximale de  $1,05 \pm 0,38$  à T30.

Au cours de nos expériences, nous avons constaté que la sédation était plus ou moins marquée sur chaque animal. Chez les animaux très excités, les effets ont été beaucoup plus faibles (0-1) qu'avec les autres. Sur les animaux dont la sédation a été modérée à profonde, un autre effet a pu être observé. En effet, nous avons remarqué un ptyalisme plus ou moins marqué chez certain chien (cf figure 15)



**Figure 15 : Ptyalisme marqué chez les chiens n°7 et n°19**

b. Position du globe et de la membrane nictitante

Pour chacun des temps d'évaluation clinique qui ont suivi l'administration du butorphanol, Des clichés photographiques ont été pris pour évaluer de manière subjective l'ouverture palpébrale ainsi que la position de la membrane nictitante.

Chaque cliché a été pris face à l'œil examiné, et à une distance toujours à peu près équivalente afin d'avoir des images donnant une information reproductible. Les clichés ont été faits sans utilisation du flash afin de ne pas déclencher une réponse de clignement à l'éblouissement.



T: -20



T: 0



T: 10



T: 20



T: 30



T: 45

**Figure 16 : Clichés photographiques pour chaque prise de mesures sur le chien n°9**

Sur cet exemple, nous avons constaté une diminution de l'ouverture palpébrale assez marquée à partir de 30 minutes cependant cette observation n'est pas faite sur tous les chiens. La prociidence de la nictitante et la diminution de l'ouverture palpébrale ont été observées sur les animaux dont le score de sédation était le plus élevé notamment chez le chien n°7 et le chien n°19 (cf tableau du score de sédation)

Tableau des résultats : cf annexes

## 2. Analyse des valeurs chiffrées :

- La sécrétion lacrymale basale :

La méthode ANOVA par analyse des variances n'a pas permis de montrer de différence significative avec un  $p > 0,05$  entre les valeurs avant injection puis après injection.

La moyenne avant injection est de 23,3 mm/15s et celle après injection est de 22,2mm/15s

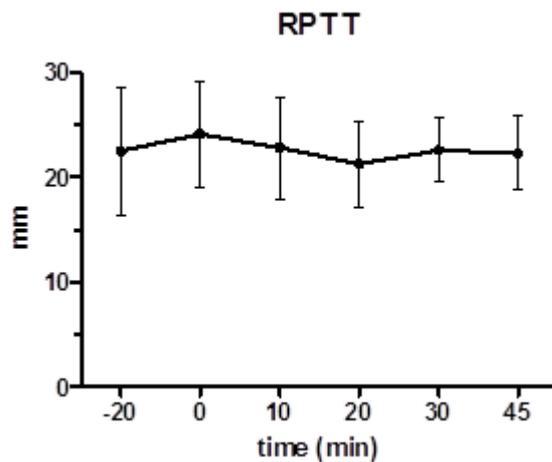


Figure 17 : Courbe représentative de la RPTT en fonction du temps

- La sécrétion lacrymale totale :

La méthode ANOVA par analyse des variances a permis de montrer une différence significative avec un  $p < 0,05$  entre les valeurs avant et après injection.

La moyenne avant injection est de 19,9 mm/min et celle après injection est de 13,9 mm/min.

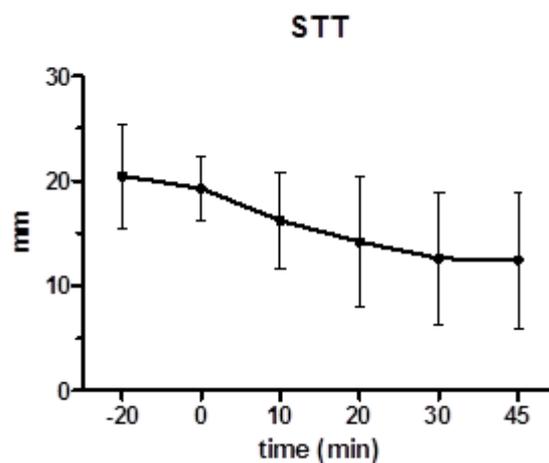


Figure 18 : Courbe représentative de la STT en fonction du temps

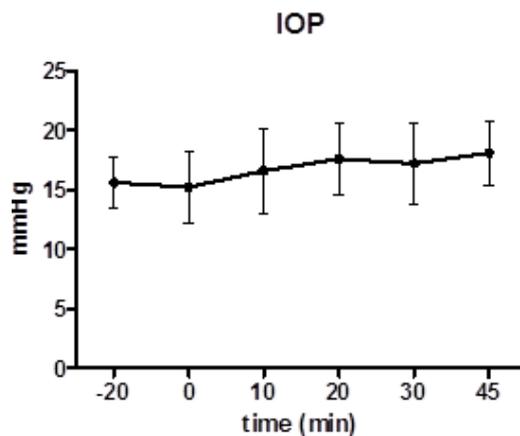
La méthode des contrastes a montré une différence significative entre chaque valeur à T10, T20, T30 et T45 par-rapport aux valeurs avant injection. Il s'agit d'une diminution avec une valeur minimale de  $12,4 \text{ mm/min} \pm 6,5$  à T45

- La pression intraoculaire :

La méthode ANOVA par analyse des variances a permis de montrer une différence significative avec un  $p < 0,05$  entre les valeurs avant et après injection.

La moyenne avant injection est de  $15,4 \text{ mmHg}$  et celle après injection est de  $17,3 \text{ mmHg}$ .

La méthode des contrastes a montré une différence significative entre chaque valeur à T10, T20, T30 et T45 par-rapport aux valeurs avant injection. Il s'agit d'une augmentation avec une valeur maximale de  $18,1 \text{ mmHg} \pm 2,7$  à T45



**Figure 19 : Courbe représentative de la PIO en fonction du temps**

- Le diamètre pupillaire :

La méthode ANOVA par analyse des variances a permis de montrer une différence significative avec un  $p < 0,05$  entre les valeurs avant et après injection.

La moyenne avant injection est de  $4,7 \text{ mm}$  et celle après injection est de  $3,4 \text{ mm}$ .

La méthode des contrastes a montré une différence significative entre chaque valeur à T10, T20, T30 et T45 par-rapport aux valeurs avant injection. Il s'agit d'une diminution avec une valeur minimale de  $3,2 \text{ mm} \pm 0,9$  à T45

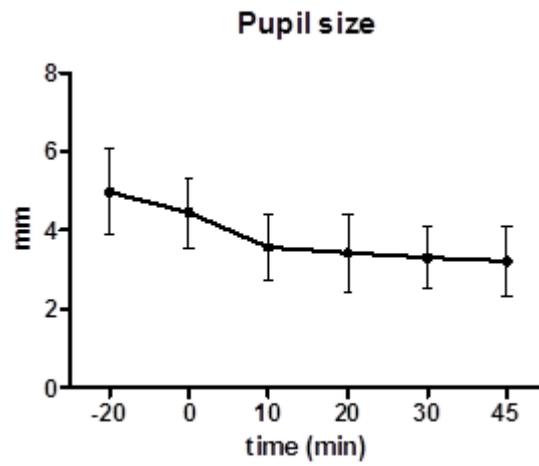


Figure 20 : Courbe représentative du diamètre pupillaire en fonction du temps

## C. Discussion

Dans cette étude, nous avons utilisé le butorphanol par voie intramusculaire car cette injection est plus facile à réaliser qu'une administration par voie intraveineuse chez des sujets difficiles à examiner cliniquement. Elle permet par ailleurs d'avoir un effet pharmacologique plus rapide que la voie sous-cutanée, autre mode d'administration possible du butorphanol. La posologie adoptée (0,2 mg/kg) a été décidée en fonction des données de la littérature et de notre expérience clinique. En effet, deux études ont montré que chez le chien la posologie de 0,1 mg/kg IV n'entraînait pas de manifestations cliniques de sédation pour la plupart des animaux traités<sup>(16)(27)</sup>. Notre expérience clinique nous ayant par ailleurs montré qu'une dose de 0,3 mg/kg pouvait être suivie d'une sédation trop marquée pour pouvoir faire un examen ophtalmologique, la dose intermédiaire de 0,2 mg/kg fut donc choisie pour cette étude.

Avec cette posologie nous avons constaté qu'une majorité de chiens a présenté une sédation de degré 1 dans les 10 à 20 minutes qui ont suivi l'administration du butorphanol. Ce degré de sédation se caractérisait par des animaux calmes, se tenant debouts ou assis, conscients de leur environnement et se prêtant facilement à l'examen ophtalmologique. La moyenne de sédation était de 0,91 avec une valeur maximale à T30. Une sédation de degré 2 a été observée chez deux chiens seulement. Elle se caractérisait par des animaux moins réactifs à leur environnement, se tenant assis ou en décubitus sternal. Ces animaux n'ont cependant jamais adopté une position de décubitus latéral pendant les 45 minutes d'observation qui ont suivi l'administration du butorphanol. Ce degré de sédation n'a pas empêché un examen ophtalmologique détaillé. Une hypersalivation a été constatée chez ces deux chiens mais sans autre effet secondaire général. Il n'est pas fait mention de cet effet parallèle du butorphanol chez le chien dans la littérature<sup>(16)(44)</sup>. Nous n'en avons pas trouvé d'explication physiopathologique mais un effet direct de l'opiacé sur la sécrétion salivaire dépendante du système parasympathique pourrait être possible.

A la dose de 0,2mg/kg IM, le butorphanol n'a pas modifié la position du globe oculaire et celle de la membrane nictitante permettant un examen complet du segment antérieur de l'œil. Sur un plan clinique, ce mode de sédation présente donc un avantage par rapport à d'autres neuroleptiques comme l'acépromazine qui provoque une prociptence marquée de la nictitante secondaire à une énoptalmie<sup>(14)</sup>, mais également une rotation inféro-médiale du globe gênante pour l'examen ophtalmologique<sup>(9)(43)</sup>. Parallèlement, la sédation

avec le butorphanol n'a pas conduit à la disparition des réponses aux épreuves de neuro-ophtalmologie (réponse à la menace, réflexe pupillaire à l'éblouissement et réflexe de clignement par stimulation cornéenne) utilisées lors de l'examen ophtalmologique. Nous n'avons aucun élément de comparaison avec d'autres sédatifs conseillés pour la contention chimique de chiens soumis à un examen ophtalmologique <sup>(31)(41)</sup>. Nos résultats indiquent qu'à la posologie de 0,2 mg/kg, l'effet sédatif du butorphanol sur le système nerveux central n'a pas interféré avec les circuits nerveux corticaux et sous-corticaux mis en jeu dans les épreuves de neuro-ophtalmologie évaluées dans la présente étude <sup>(39)</sup>. Les valeurs pré-sédation de la sécrétion lacrymale basale évaluée par le test au rouge phénol et celle de la somme de la sécrétion basale et de la sécrétion réflexe évaluée par le test de Schirmer observées dans la présente étude étaient cohérentes avec les valeurs publiées dans la littérature. <sup>(3)(37)</sup>

Nous n'avons pas constaté de variation de la sécrétion lacrymale basale au cours du temps. Ainsi, le butorphanol n'agirait pas sur l'innervation des glandes lacrymales. Par ailleurs, nous avons constaté une diminution significative de la sécrétions lacrymale réflexe. Ceci est en accord avec ce qui est trouvé dans la littérature<sup>(11)</sup>. Celle-ci a atteint une valeur minimale de 12,4 mm/min à T45 qui est une valeur en-dessous des valeurs usuelles. Ainsi, le butorphanol aurait une action sur la sensibilité oculaire (cornée et annexes) qui a pour point de départ l'irritation des fibres du nerf V, le nerf trijumeau<sup>(8)(38)</sup>. L'origine est probablement centrale.

Les valeurs basales de la PIO avec la tonométrie à rebond chez le chien étaient comparables à celles données dans la littérature<sup>(21)</sup>. La pression intraoculaire a été significativement augmentée suite à l'injection du butorphanol avec une augmentation moyenne de 7% dès le temps T10 pour atteindre une augmentation maximale de 20% à T45. Bien que les valeurs observées lors de cette augmentation soient restées dans le domaine des valeurs usuelles pour le chien (c.a.d. < à 20 mmHg) cette augmentation doit être prise en compte chez les sujets prédisposés ou atteints de glaucome. Une augmentation de la PIO de même ordre de grandeur a également été constatée après sédation avec la kétamine et le diazépam chez le chien<sup>(20)</sup>. Le butorphanol induisant une diminution de la fréquence respiratoire, agit en conséquence sur la pression partielle en CO<sub>2</sub> (PaCO<sub>2</sub>) en augmentant celle-ci. Cette augmentation de la PaCO<sub>2</sub> serait à l'origine d'une dilatation des vaisseaux de la choroïde et donc du volume choroïdien qui serait à l'origine de l'élévation de la PIO<sup>(19)</sup>.

Notre étude a également démontré que la sédation avec le butorphanol s'accompagnait d'un myosis induit. Le diamètre pupillaire a ainsi été diminué dès T10 pour atteindre une valeur minimale moyenne de 3,21 mm à T45. La conséquence clinique de ce myosis est une difficulté à examiner le cristallin et le fond d'œil si cette sédation est adoptée pour l'examen ophtalmologique d'un chien. Il sera donc nécessaire d'y associer l'instillation d'un collyre mydriatique (ex : tropicamide) si il y a une nécessité à examiner le segment postérieur de l'œil. Un tel myosis a également été constaté chez le chien avec d'autres opioïdes tels que l'hydromorphone <sup>(13)</sup>, et la morphine<sup>(20)</sup>. Son mécanisme serait expliqué par l'action des morphiniques sur le noyau d'Edinger-Westphal (ou noyau accessoire parasympathique du III) assurant l'innervation du muscle sphincter de l'iris <sup>(26)</sup>. Cette hypothèse fait suite à l'observation expérimentale qu'une microinjection de morphine dans la région du noyau d'Edinger-Westphal s'accompagne d'une contraction du sphincter pupillaire chez le chien alors qu'elle entraîne une mydriase chez le chat <sup>(40)</sup>. Le développement de ce myosis représente non seulement un handicap pour l'examen du segment postérieur de l'oeil chez les chiens sédatisés avec le butorphanol, mais pose également la question de savoir si la mydriase obtenue par instillation de tropicamide pourrait être ou non retardée. En effet des observations cliniques ont montré que le myosis induit par la morphine chez le chien pouvait être résistant à l'effet mydriatique du tropicamide<sup>(20)</sup>. Une étude complémentaire serait nécessaire pour évaluer cette hypothèse.

## **CONCLUSION :**

Nous avons montré que l'administration de butorphanol par voie intramusculaire à la dose de 0,2 mg/kg s'accompagne d'une sédation suffisante pour l'examen ophtalmologique, et évite un basculement des globes oculaires et une procidence de la nictitante tout en respectant les résultats des épreuves de neuro-ophtalmologie couramment utilisées en pratique.

Par ailleurs, cette étude a permis également d'observer que cette sédation ne modifie pas la sécrétion lacrymale basale mais diminue significativement la valeur du test de Schirmer en interférant avec la sécrétion lacrymale réflexe. Cela signifie que chez les chiens sédatisés avec le butorphanol l'évaluation de la sécrétion lacrymale devra se faire préférentiellement avec le test au rouge phénol et non avec le test de Schirmer. Elle a également montré que la sédation induit une augmentation de la pression intraoculaire qui doit être prise en compte chez les sujets prédisposés ou atteints de glaucome. Un myosis induit par le butorphanol a également été constaté ce qui implique l'utilisation d'un mydriatique si il y a nécessité d'examiner le segment postérieur de l'œil.

Les résultats observés doivent toujours être confrontés à la clinique : l'aspect des sécrétions, de la cornée et des annexes de l'œil. Une lubrification oculaire post-sédation peut également être recommandée afin de protéger la surface oculaire.

**AGREMENT SCIENTIFIQUE**

**En vue de l'obtention du permis d'imprimer de la thèse de doctorat vétérinaire**

Je soussigné, **Alain REGNIER**, Enseignant-chercheur, de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, directeur de thèse, certifie avoir examiné la thèse de **DONGAY Agnès** intitulée « *Effets oculaires de la tranquillisation avec le butorphanol chez le chien* » et que cette dernière peut être imprimée en vue de sa soutenance.



Fait à Toulouse, le 28 avril 2014  
Professeur Alain REGNIER  
Enseignant chercheur  
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse



Vu :  
Le Directeur de l'Ecole Nationale  
Vétérinaire de Toulouse  
Professeur Alain MILON



Vu :  
Le Président du jury :  
Professeur Jean-Louis ARNE

Vu et autorisation de l'impression :  
Le Président de l'Université  
Paul Sabatier  
Professeur Bertrand MONTHUBERT  
Par déléation, la Vice-Présidente du CEVU  
Madame Régine ANDRÉ OBRECHT



Mlle **DONGAY Agnès**  
a été admis(e) sur concours en : 2007  
a obtenu son diplôme d'études fondamentales vétérinaires le : 21/06/2012  
a validé son année d'approfondissement le : 10/07/2013  
n'a plus aucun stage, ni enseignement optionnel à valider.

## **BIBLIOGRAPHIE:**

- (1) A. T. H. KOMNENOU, G. M. KAZAKOS, I. SAVVAS, A. L. N. THOMAS, Evaluation of aqueous tear production in dogs after general anaesthesia with medetomidine propofol-carprofen-halothane, *Veterinary Record*. 2013, 173: 142
- (2) B. DUNCAN X. LASCELLES, BVSc, PhD SHEILAH A. ROBERTSON, BVMS, PhD. Use of thermal threshold response to evaluate the antinociceptive effects of butorphanol in cats. *American Journal of Veterinary Research* 2004, 65:1085-1089
- (3) BROWN M., GALLAND J., DAVIDSON H., BRIGHTMANN A., The phenol red thread tear test in dogs. *Veterinary and Comparative Ophthalmology*. 1996, 6: 274-278
- (4) CAULKETT N, READ M., FOWLER D., WALDNER C. A comparison of the analgesic effects of butorphanol with those of meloxicam after elective ovariohysterectomy in dogs. *Canadian Veterinary Journal*. 2003, 44: 565–570
- (5) CAVANAGH RL, GYLYS JA, BIERGWAGEN ME. Antitussive properties of butorphanol. *Archives Internationales Pharmacodynamie et de Thérapie*. 1976, 220: 258-68.
- (6) CHAUDIEU G, *L'appareil lacrymal. Pratique Médicale et Chirurgicale de l'Animal de Compagnie*, 1994, 29: 421-446
- (7) CHRISTIE GJ, STROM PW, ROURKE JE. Butorphanol tartrate: a new antitussive agent for use in dogs. *Veterinary Medicine in Small Animal Clinic*. 1980,75: 1559-1562.
- (8) CLERC, B. Appareil lacrymal. *Ophthalmologie vétérinaire – 2nd ed.* Maisons-Alfort : Editions du Point Vétérinaire, 1996, 247-268.
- (9) COLLINS BK, GROSS ME, MOORE CP, et al. Physiologic, pharmacologic, and practical considerations for anesthesia of domestic animals with eye disease. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1995; 207: 220-230
- (10) CUNNINGHAM AJ, BARRY P, Intraocular pressure--physiology and implications for anaesthetic management, *Canadian Anaesthesiologist's Society Journal*. 1986, 33: 195-208
- (11) DODAM JR, BRANSON KR, MARTIN DD, Effects of intramuscular sedative and opioid combinations on tear production in dogs, *Veterinary Ophthalmology*. 1998, 1: 57-59
- (12) DOS SANTOS PS, NUNES N, DE SOUZA AP, DE REZENDE ML, NISHIMORI CT, DE PAULA DP, FERRO LOPES PC. Hemodynamic effects of butorphanol in desflurane-anesthetized dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. 2011, 38:467-74

- (13) D. STEPHAN, A. VESTRE, STILES, KROHNE. Changes in intraocular pressure and pupil size following intramuscular administration of hydromorphone hydrochloride and acepromazine in clinically normal dogs, *Veterinary Ophthalmology* 2003, 6: 73–76.
- (14) GELATT K. Ophthalmic examination and diagnostic In *Essentials of veterinary ophthalmology* Wiley-Blackwell 2008, Page 3.
- (15) GELATT K., GILGER B., KERN T. J. , Foundations of clinical ophthalmology In *Veterinary Ophthalmology 5<sup>th</sup> edition* Wiley-Blackwell 2013, 431-434
- (16) GIRARD NM, LEECE EA, CARDWELL J, ADAMS VJ, BREARLEY JC, The sedative effects of low-dose medetomidine and butorphanol alone and in combination intravenously in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. 2010, 37:1-6.
- (17) HORAN PJ, Ho IK. Comparative pharmacological and biochemical studies between butorphanol and morphine. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 1989, 34:847-54.
- (18) HOSGOOD G. Pharmacologic features of butorphanol in dogs and cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1990; 196: 135-136.
- (19) HVIDBERG A, KESSING SV, FERNANDES A. Effects of changes in PCO<sub>2</sub> and body positions on intraocular pressure during general anaesthesia. *Acta Ophthalmologica (Copenh)* 1981, 59: 465-475
- (20) KASWAN RL, QUANDT JE, MOORE PA. Narcotics, miosis, and cataract surgery. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1992, 201: 1819-1820
- (21) KNOLLINGER AM, LA CROIX NC, BARETT PM, MILLER PE, Evaluation of a rebound tonometer for measuring intraocular pressure in dogs and horses. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 2005, 227: 244-8.
- (22) KOVALCUKA L., BIRGELE E., BANDERE D. and WILLIAMS D. L, The effects of ketamine hydrochloride and diazepam on the intraocular pressure and pupil diameter of the dog's eye, *Veterinary Ophthalmology* 2013, 16: 29-34
- (23) KUO WC, KEEGAN RD, 2004. Comparative cardiovascular, analgesic, and sedative effects of medetomidine, medetomidine-hydromorphone, and medetomidine-butorphanol in dogs. *American Journal of Veterinary Research* 2004, 65: 931-937.
- (24) LE REBELLER M. J. Pathologie pupillaire. *Encyclopédie Médicale et Chirurgicale, Paris : Ophthalmologie* fasc. 21510 A 10, 1-1982.
- (25) LEANDER JD, HART JC, ZERBE RL, Kappa agonist-induced diuresis: evidence for stereoselectivity, strain differences, independence of hydration variables and a result of decreased plasma vasopressin levels. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1987 242:33-39

- (26) LEE HK, WANG SC. Mechanism of morphine-induced miosis in the dog. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1975, 192: 415-431
- (27) MADDERN K, ADAMS VJ, HILL NA, LEECE EA. Alfaxalone induction dose following administration of medetomidine and butorphanol in the dog. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. 2010, 37:7-13.
- (28) MASOUK SELK GHAFARI, REZAEI, HESSAM MIRANI, NARGESS KHORAMI. The effects of ketamine-midazolam anesthesia on intraocular pressure in clinically normal dogs, *Veterinary Ophthalmology* 2010, 13: 91–93
- (29) MASOUK SELK GHAFARI, ABDOLALI MALMASI, SAIED BOKAIE, Effect of acepromazine or xylazine on tear production as measured by Schirmer tear test in normal cats, *Veterinary Ophthalmology* 2010 13: 1–3
- (30) McDONALD J. Opioid receptors, *BSc Continuing Education in Anaesthesia Critical Care and Pain* 2005, 5(1): 22-25
- (31) OLLIVIER FJ, PLUMMER CE, BARRIE KP. Ophthalmic examination and diagnostics. Part 1 : The eye examination and diagnostic procedures In *Veterinary Ophthalmology 4th edition*. (ed. Gelatt KN). Blackwell publishing: Ames, Iowa, 2007, 438-483
- (32) PFEFFER M, SMYTH RD, PITTMAN KA, NARDELLA PA. Pharmacokinetics of subcutaneous and intramuscular butorphanol in dogs. *Journal of Pharmaceutical Science* 1980, 69: 801-803.
- (33) R. F. SANCHEZ D. MELLOR and J. MOULD, Effects of medetomidine and medetomidine-butorphanol combination on Schirmer tear test 1 readings in dogs, *Veterinary Ophthalmology* 2006, 9: 33–37
- (34) REISINE T., PASTERNAK G. Opioid analgesics and antagonists. In Hardman J, Limbird L, Molinoff P, Ruddon R, Goodman Gilman A, editors. *The pharmacological basis of therapeutics. 9th edition*. New York: McGraw-Hill, 1996, 521-55.
- (35) RENARD G., LEMASSON C., SARAUX H. *Anatomie de l'œil et de ses annexes*. Paris : Masson, 1965, 374
- (36) ROPERT A., LAPRESLE J. Physiologie de l'iris. *Encyclopédie Médicale et Chirurgicale : Ophtalmologie* ; fasc. 21024 A10, 10-1990, 6p
- (37) SAITO A, KOTANI T, Estimation of lacrimal level and testing methods on normal beagles, *Veterinary Ophthalmology* 2001, 4: 7-11
- (38) SAUTET, J. Innervation de l'œil et de ses annexes. *Cours du Certificat d'Etudes Supérieures d'Ophtalmologie*
- (39) SCAGLIOTTI RH. Comparative neuro-ophthalmology. In *Veterinary Ophthalmology 3rd edition*. (ed. Gelatt KN). Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, 2007, 1999: 1307-1400

- (40) SHARPE LG, PICKWORTH WB. Opposite pupillary size effects in the cat and dog after microinjections of morphine, normorphine, and clonidine in the Edinger-Westphal nucleus. *Brain Research Bulletin* 1985, 15: 329-333
- (41) SLATTER D. Basic diagnostic techniques In *Fundamentals of Veterinary Ophthalmology 3<sup>rd</sup> edition*. (ed. Slatter D). W.B. Saunders Company: Philadelphia, 2001, 85-123
- (42) SOJKA JE, ADAMS SB, LAMAR CH, ELLER LL. Effect of butorphanol, pentazocine, meperidine, or metoclopramide on intestinal motility in female ponies. *American Journal of Veterinary Research*. 1988, 49 :527-9.
- (43) STADES FC, WYMAN M, BOEVE MH, NEUMANN W, SPIESS B. *Ophthalmology for the Veterinary Practitioner 2<sup>nd</sup> edition*. Schlütersche, Hannover 2007
- (44) TRIM CM. Cardiopulmonary effects of butorphanol tartrate in dogs. *American Journal of Veterinary Research* 1983, 44: 329-331;
- (45) TRONCY É., LANGEVIN B, *Analgésie des Carnivores domestiques. Édition du Point Vétérinaire*, Maisons-Alfort 2001, 210
- (46) WEI-CHEN Kuo, MS ROBERT D. KEEGAN Comparative cardiovascular, analgesic, and sedative effects of medetomidine, medetomidine-hydromorphone, and medetomidine-butorphanol in dogs, *American Journal of Veterinary Research* 2004, Vol. 65: 931-937
- (47) WELLS SM, GLERUM LE, PAPICH MG. Pharmacokinetics of butorphanol in cats after intramuscular and buccal transmucosal administration *American Journal of Veterinary Research*. 2008, 69: 1548-1554.
- (48) WOODS JH, GMEREK DE Substitution and primary dependence studies in animals. *Drug Alcohol Depend* 1985 14: 233-247

# **ANNEXES**

Time	1	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	
	Sedation score																					
-20																						
0																						
10	1	0	0	1	1	1	0	1	1	1	0	0	0	1	1	1	1	1	0	1	1	
20	1	1	1	1	1	2	0	1	1	1	10.5		1	1	1	1	1	01-janv	0	1	1	
30	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	
45	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	0	1	1	1	1	2	1	1	1	
	Globe																					
-20	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
20	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
30	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
45	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Nictitating Membrane																					
-20	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
20	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
30	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
45	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Menace response																					
-20	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
10	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
20	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
30	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
45	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	Dazzle response																					
-20	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
10	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
20	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
30	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
45	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	Blink reflex																					
-20	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
10	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
20	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
30	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
45	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	RPPT																					
-20	10	17	15	16	18	16	19	23	26	26	21	28	24	27	24	24	30	18	26	30	35	
0	13	26	16.5	12	23	22	23	25	30	24	26	28	24	29	26	26	25	24	23	29	32	
10	17	21	12.5	14	24	23	26	26	25	24	26	26	19	29	24	14	23	24	25	30	27	
20	17	15	11	15	23	20	22	25	21	23	22	21	21	27	27	22	20	22	23	23	27	
30	18	21	21	23	21	19	21	26	24	23	25	26	27	22	24	19	19	18	23	26	28	
	STT																					
-20	18	18	16	19	25	20	18	18	20	22	12	28	22	25	22	18	20	17	18	18	36	
0	16	22	16	19	23	20	21	19	20	19	11	19	23	24	19	17	18	18	17	20	24	
10	12	18	9.5	13	20	8	17	14	17	22	13	18	18	16	12	15	18	14	16	21	29	
20	7	13	7	6	23	7	19	12	9	21	12	17	21	16	10	14	17	9	11	18	29	
30	9	12	3	10	23	4	17	16	8	17	8	19	17	15	11	8	9	6	10	15	28	
45	6	17	0	10	20	8	15	7	12	18	12	19	22	8	9	10	17	4	8	12	27	
	IDP																					
-20	17	15.5	14	14	13	16	18	18	19	19	16	15	17	16	15	13	13	15	11	17	16	
0	16	18	11.5	11	15	17	16	21	19	16	16	12	20	16	13	13	11	15	15	18	10	
10	18.5	18	11.5	13.5	14.5	16	17	25	22	19	16	18	16	15	16	12	11	19	17	21	12	
20	17	13	15	17	18	17	20	21	22	21	22	19	20	19	15	15	12	19	18	16	13	
30	17	12	14	13	17	19	21	22	18	24	22	15	19	21	15	16	13	17	17	16	13	
45	18	17	15	16	20	19	19	21	19	19	23	21	19	21	17	16	14	18	14	21	13	
	Pupil size																					
-20	4.5	3.5	3.5	5	4.5	3.5	6	5	6.5	5.5	6.5	4.5	5	5	4.5	4	5	5	4.5	8	5	
0	4.5	3.5	3.5	3.5	4	4	6	5.5	6	4	4.5	4.5	5.5	4.5	3.5	5	3	3.5	5	4.5	5.5	
10	4	4	3	3	3	3	3.5	4	5.5	4	4	5	4	2.5	3	3.5	2	2.5	4.5	3	4	
20	4	4	4	3	3	2.5	3	4	4	5	4.5	4	4	3	2.5	3.5	2.5	3	0.5	3.5	4.5	
30	5	3.5	4	3	3.5	2.5	3	3	4.5	4	4	3.5	3	2.5	3	3.5	2	2	3	3	4	
45	4	3.5	4	3.5	3.5	3	2	4	5	3.5	3	3	4.5	2	2.5	3	2	2	3.5	2	4	

**ANNEXE 1** ci-dessus : tableau de résultats pour chaque paramètre étudié

**ANNEXE 2** : tableau des valeurs quantitatives (STT, RPTT, PIO, PS) avec leur écart-type

Time	T-20	T0	T10	T20	T30	T45
RPTT mm/15 sec	22.5 ± 6.1	24.1 ± 5.0	22.8 ± 4.9 <sup>NS</sup>	21.3 ± 4.0 <sup>NS</sup>	22.6 ± 3.2 <sup>NS</sup>	22.3 ± 3.5 <sup>NS</sup>
PS mm	4.9 ± 1.0	4.5 ± 0.9	3.5 ± 0.8*	3.4 ± 0.9*	3.3 ± 0.8*	3.2 ± 0.9*
STT mm/min	20.5 ± 4.9	19.3 ± 3.0	16.2 ± 4.6*	14.2 ± 6.1*	12.6 ± 6.2*	12.4 ± 6.5*
IOP mmHg	15.6 ± 2.1	15.3 ± 3.0	16.6 ± 3.5*	17.6 ± 2.9*	17.2 ± 3.4*	18.1 ± 2.7*

### **ANNEXE 3:**

Analyse statistique

- Sécrétion lacrymale basale :

L'analyse de variance n'a pas montré de variations globale de ce paramètre au cours du temps  
 $p > 0,05$

Analysis of Variance					
Source	Type III SS	df	Mean Squares	F-ratio	p-value
CN	1626.492063	20	81.324603	9.314686	0.000000
TEMPS	88.087302	5	17.617460	2.017853	0.082503
Error	873.079365	100	8.730794		

Tableau 1 : Analyse de la variance et calcul du p pour le paramètre RPTT

- Sécrétion lacrymale totale :

L'analyse de variance a montré une variation globale de ce paramètre au cours du temps avec un  $p < 0,05$ .

Analysis of Variance					
Source	Type III SS	Df	Mean Squares	F-ratio	p-value
CN	2637.214286	20	131.860714	14.951405	0.000000

<b>Analysis of Variance</b>					
Source	Type III SS	Df	Mean Squares	F-ratio	p-value
TEMPS	1222.9464295	5	244.589286	27.733458	0.000000
Error	881.928571	100	8.819286		

Tableau 2 : Analyse de la variance et calcul du p pour le paramètre STT

La méthode des contrastes a montré qu'il y avait une différence significative entre les valeurs mesurées à T10, T20, T30 et T45 comparées à celles observées avant administration du butorphanol (T-20 et T0).

A T10 :

<b>Test of Hypothesis</b>					
Source	SS	Df	Mean Squares	F-ratio	p-value
Hypothesis	188.222222	1	188.222222	21.342116	0.000011
Error	881.928571	100	8.819286		

Tableau 3 : Méthode des contrastes, calcul du p pour T10 pour la STT

A T20 :

<b>Test of Hypothesis</b>					
Source	SS	Df	Mean Squares	F-ratio	p-value
Hypothesis	453.341270	1	453.341270	51.403400	0.000000
Error	881.928571	100	8.819286		

Tableau 4 : Méthode des contrastes, calcul du p pour T20 pour la STT

A T30 :

<b>Test of Hypothesis</b>					
Source	SS	Df	Mean Squares	F-ratio	p-value
Hypothesis	738.293651	1	738.293651	83.713543	0.000000
Error	881.928571	100	8.819286		

Tableau 5 : Méthode des contrastes, calcul du p pour T30 pour la STT

A T45 :

<b>Test of Hypothesis</b>					
Source	SS	Df	Mean Squares	F-ratio	p-value
Hypothesis	777.531746	1	777.531746	88.162667	0.000000
Error	881.928571	100	8.819286		

Tableau 6 : Méthode des contrastes, calcul du p pour T45 pour la STT

- Pression intraoculaire :

L'analyse de variance a montré une variation globale de ce paramètre au cours du temps avec un  $p < 0,05$ .

Analysis of Variance					
Source	Type III SS	Df	Mean Squares	F-ratio	p-value
CN	723.634921	20	36.181746	9.918414	0.000000
TEMPS	134.2063495	5	26.841270	7.357932	0.000007
Error	364.793651	100	3.647937		

Tableau 7 : Analyse de la variance et calcul du p pour la PIO

La méthode des contrastes a montré une différence significative à T10, T20, T30 et T45 comparativement aux valeurs de base.

Un  $p = 0.024392$  pour T10, un  $p = 0.000049$  pour T20, un  $p = 0.000700$  pour T30 et enfin un  $p = 0.000001$  pour T45

- Diamètre pupillaire :

La première série de mesure a montré encore une fois une variation globale de ce paramètre au cours du temps avec un  $p < 0,05$ .

Analysis of Variance					
Source	Type III SS	Df	Mean Squares	F-ratio	p-value
CN	44.242063	20	2.212103	3.897434	0.000003
TEMPS	54.158730	5	10.831746	19.084108	0.000000
Error	56.757937	100	0.567579		

Tableau 8 : Méthode des contrastes, calcul du p pour T20 pour le diamètre pupillaire

Des résultats significatifs ont été obtenus pour ce dernier paramètre avec un  $p = 0,00000$  pour chaque temps.

Toulouse, 2014

Nom : DONGAY

Prénom : Agnès

---

Titre : Effets oculaires de la tranquillisation avec le butorphanol chez le chien

### **RESUME DE LA THESE**

Le butorphanol est utilisé en médecine vétérinaire pour ses propriétés analgésiques et sédatives dans divers protocoles anesthésiques. L'objectif de cette étude était d'évaluer les effets oculaires de la sédation au butorphanol lors d'un examen ophtalmologique de routine. Vingt-deux beagles sans anomalie oculaire ont reçu une injection intramusculaire de butorphanol à la dose de 0,2 mg/kg. Des examens cliniques répétés ont été effectués 20 minutes avant et juste avant l'administration puis 10, 20, 30 et 45 minutes après. Les paramètres cliniques évalués ont été le score de sédation, la réponse à la menace, le réflexe de clignement à l'éblouissement, le réflexe cornéen, la sécrétion lacrymale basale et globale évaluées respectivement par le test au rouge phénol (RPTT) et le test de Schirmer, la pression intraoculaire (PIO) mesurée par tonométrie à rebond et le diamètre pupillaire mesuré avec un pied à coulisse de Jameson. Les analyses statistiques ont été effectuées sur les paramètres quantitatifs en utilisant ANOVA. Le degré de sédation observé a été modéré (grade 1). Nous avons constaté que cette sédation ne s'accompagnait pas d'une modification de position du globe oculaire et de la membrane nictitante, et qu'elle ne modifiait pas les résultats des examens de neuro-ophtalmologie réalisés. Aucune variation du RPTT n'est survenue alors qu'une diminution significative du test de Schirmer était observée. La sédation a également induit un myosis et une augmentation significative de la PIO. Le butorphanol utilisé seul à la dose de 0,2 mg/kg peut donc représenter un moyen de contention chimique pour faciliter l'examen ophtalmologique de chiens difficiles à manipuler. Il faut cependant en connaître les effets sur la sécrétion lacrymale, le diamètre pupillaire et la PIO afin de ne pas en tirer des conclusions diagnostiques erronées.

Mots-clés : Butorphanol, chien, sécrétion lacrymale, pression intraoculaire, diamètre pupillaire

Title: Evaluation of ocular effects of sedation with butorphanol in the dog

### **ABSTRACT**

Butorphanol is used in veterinary medicine for its analgesic and sedative properties. The purpose of this study was to assess the potential ocular effects of sedation with butorphanol for routine ophthalmic examination. Twenty two beagles free of ophthalmic abnormalities were given a single intramuscular injection of butorphanol at the dose of 0.2mg/kg. Repeated ophthalmic examinations were performed 20 minutes and just prior to injection, and then 10, 20, 30 and 45 minutes following administration. Clinical parameters evaluated were: sedation score, menace response, dazzle reflex, corneal blink reflex both basal and reflex tear production assessed by phenol red thread test (PRTT) and Schirmer tear test (STT), intraocular pressure (IOP) measured by rebound tonometry and pupil size (PS) measured with a Jameson caliper. Statistical analyses were performed on quantitative parameter using ANOVA. The overall sedative effect remained mild. The tested dose did not influence the position of the globe and that of the nictitating membrane, and did not change the results of the ocular responses and reflexes. Values of the RPTT were not affected while those of the STT were significantly decreased indicating a reduction in the reflex tear production. A butorphanol-induced miosis was observed as well as a significant increase in IOP. In conclusion, butorphanol used alone at 0.2 mg/kg can represent an alternative for chemical restraint of ophthalmic patients difficult to handle. However, its effects on tear production, PS and IOP should be taken in account in order to avoid misinterpretation of the results.

Key words: Butorphanol, dog, tear production, intraocular pressure, pupil size