

**VETAGRO SUP  
CAMPUS VETERINAIRE DE LYON**

Année 2018 Thèse n°085

***EVALUATION DE L'INDEX PTA (PARASYMPATHETIC TONE  
ACTIVITY) POUR LA DETECTION DE LA NOCICEPTION PER  
ANESTHESIQUE CHEZ DIVERSES ESPECES DE ZOO***

**THESE**

Présentée à l'UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON I  
(Médecine - Pharmacie)  
et soutenue publiquement le 22 Novembre 2018  
pour obtenir le grade de Docteur Vétérinaire

par

*CŒUR Anaïs*





**VETAGRO SUP  
CAMPUS VETERINAIRE DE LYON**

Année 2018 Thèse n°085

***EVALUATION DE L'INDEX PTA (PARASYMPATHETIC TONE  
ACTIVITY) POUR LA DETECTION DE LA NOCICEPTION PER  
ANESTHESIQUE CHEZ DIVERSES ESPECES DE ZOO***

**THESE**

Présentée à l'UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON I  
(Médecine - Pharmacie)  
et soutenue publiquement le 22 Novembre 2018  
pour obtenir le grade de Docteur Vétérinaire

par

*CŒUR Anaïs*





## Liste des Enseignants du Campus Vétérinaire de Lyon (1er mars 2018)

Nom	Prénom	Département	Grade
ABITBOL	Marie	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
ALVES-DE-OLIVEIRA	Laurent	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
ARCANGIOLI	Marie-Anne	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
AYRAL	Florence	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
BECKER	Claire	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
BELLUCO	Sara	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
BENAMOU-SMITH	Agnès	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
BENOIT	Etienne	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
BERNY	Philippe	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
BONNET-GARIN	Jeanne-Marie	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
BOULOCHER	Caroline	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
BOURDOISEAU	Gilles	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
BOURGOIN	Gilles	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
BRUYERE	Pierre	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
BUFF	Samuel	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
BURONFOSSE	Thierry	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
CACHON	Thibaut	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
CADORÉ	Jean-Luc	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
CALLAIT-CARDINAL	Marie-Pierre	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
CAROZZO	Claude	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
CHABANNE	Luc	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
CHALVET-MONFRAY	Karine	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
DE BOYER DES ROCHES	Alice	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
DELIGNETTE-MULLER	Marie-Laure	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
DEMONT	Pierre	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
DJELOUADJI	Zorée	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
ESCRIOU	Catherine	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
FRIKHA	Mohamed-Ridha	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
GALIA	Wessam	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences Stagiaire
GILOT-FROMONT	Emmanuelle	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
GONTHIER	Alain	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
GRANCHER	Denis	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
GREZEL	Delphine	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
HUGONNARD	Marine	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
JANKOWIAK	Bernard	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences Contractuel
JAUSSAUD	Philippe	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
JEANNIN	Anne	DEPT-ELEVAGE-SPV	Inspecteur en santé publique vétérinaire (ISPV)
JOSSON-SCHRAMME	Anne	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences Contractuel
JUNOT	Stéphane	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
KODJO	Angeli	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
KRAFFT	Emilie	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
LAABERKI	Maria-Halima	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
LAMBERT	Véronique	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
LE GRAND	Dominique	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
LEBLOND	Agnès	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
LEDoux	Dorothee	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences Stagiaire
LEFEBVRE	Sébastien	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences Stagiaire
LEFRANC-POHL	Anne-Cécile	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
LEPAGE	Olivier	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
LOUZIER	Vanessa	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeura
MARCHAL	Thierry	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
MATEOS	Stevana	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences Contractuel
MOISSONNIER	Pierre	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
MOUNIER	Luc	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
PEPIN	Michel	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
PIN	Didier	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
PONCE	Frédérique	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
PORTIER	Karine	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
POUZOT-NEVORET	Céline	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
PROUILLAC	Caroline	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
REMY	Denise	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
RENE MARTELLET	Magalie	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
RIVES	Germain	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences Contractuel
ROGER	Thierry	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
SABATIER	Philippe	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
SAWAYA	Serge	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
SCHRAMME	Michael	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
SERGENTET	Delphine	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
THIEBAULT	Jean-Jacques	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
THOMAS-CANCIAN	Aurélié	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences Contractuel
TORTEREAU	Antonin	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
VIGUIER	Eric	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
VIRIEUX-WATRELOT	Dorothee	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences Contractuel
ZENNER	Lionel	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur



# Remerciements

**A Monsieur le Professeur Bernard Allaouchiche,**

Professeur à la faculté de Médecine de Lyon.

Pour m'avoir fait l'honneur et le plaisir de présider cette thèse.

Mes hommages respectueux.

**A Monsieur le Maître de conférence Stéphane Junot,**

Maître de Conférences au campus vétérinaire de Lyon, VetAgro Sup.

Pour avoir accepté de m'accompagner dans ce travail,

Pour votre aide et votre disponibilité,

Pour l'intérêt que vous avez porté à ce manuscrit.

Mes sincères remerciements.

**A Madame la Professeure Jeanne-Marie Bonnet-Garin,**

Professeure et directrice adjointe du campus vétérinaire de Lyon, VetAgro Sup

Pour avoir accepté de juger ce travail,

Pour votre aide précieuse tout au long de ces années universitaires,

Pour votre enseignement de qualité.

Ma profonde reconnaissance.







# Table des matières

Table des Annexes.....	13
Table des figures.....	15
Table des tableaux.....	17
Liste des abréviations.....	19
Introduction.....	21
Partie bibliographique.....	23
I. La problématique de l’anesthésie des espèces sauvages .....	23
I.1) Les méthodes de contention courantes en faune sauvage .....	23
I.1.1) La contention physique .....	23
I.1.2) La contention par télé-anesthésie .....	26
I.2) Capture et anesthésie des espèces sauvages .....	30
I.2.1) Les lémurien.....	30
I.2.2) Les cervidés .....	32
I.2.3) Les caprinés .....	32
I.3) Le réveil d’anesthésie des espèces sauvages.....	33
II. Problématique de l’évaluation de la nociception per anesthésique chez les animaux de zoo.....	34
II.1) Rappels sur la physiologie de la douleur.....	34
II.1.1) Les voies de la nociception.....	35
II.1.2) Les conséquences sur l’organisme .....	39
II.1.3) Les réactions comportementales à la douleur.....	41
II.2) Les modalités de détection de la douleur per opératoire .....	41
II.2.1) Les signes cliniques .....	41
II.2.2) Marqueurs biologiques .....	44
II.2.3) Pupillométrie .....	44
II.2.4) Variabilité de la fréquence cardiaque .....	44
III. Synthèse de la partie bibliographique :.....	45
Partie expérimentale.....	47
I. Matériel et méthode .....	47
I.1) Le moniteur PhysioDoloris® .....	47

I.1.1) principe de mesure.....	47
I.1.2) Interprétation des index ANI et PTA .....	49
I.1.3) Pertinence et indications des index ANI et PTA .....	50
I.1.4) Fonctionnement du moniteur chez l'animal.....	51
I.1.5) Adaptation du moniteur chez les espèces exotiques.....	53
I.2) Population étudiée.....	53
I.2.1) Choix des animaux.....	53
I.2.2) Critères d'inclusion.....	53
I.2.3) Critères d'exclusion .....	54
I.3) Protocole expérimental.....	54
I.3.1) Les cerfs cochons.....	55
I.3.2) Les markhors .....	56
I.3.3) Les sikas du Japon .....	58
I.3.4) Les lémuriens.....	58
I.4) Design expérimental .....	60
I.5) Analyse statistique .....	61
II. Résultats .....	62
II.1) Variation des paramètres au cours du temps .....	62
II.1.1) Les cerfs cochons.....	62
II.1.2) Les markhors et les sikas .....	67
II.1.3) Les lémuriens.....	68
II.2) Prédiction des événements hémodynamiques.....	72
III. Discussion .....	73
III.1) Application de la méthode et facilité d'utilisation chez des espèces sauvages d'intérêt.....	73
III.2) Analyse critique des résultats .....	75
III.2.1) Variations du PTA selon la nociception.....	75
III.2.2) Anticipation d'un évènement hémodynamique .....	75
III.3) Limites de cette étude.....	76
III.3.1) Un faible effectif.....	76
III.3.2) Les difficultés associées aux animaux sauvages.....	76
III.3.3) Protocole anesthésique.....	76
III.3.4) Temps de mesure utilisés et stimuli retenus .....	77
III.4) Evaluation des réactions hémodynamiques .....	78
III.4.2) La mesure de la fréquence cardiaque .....	78

III.4.3) La mesure de pression artérielle systolique.....	78
III.6) Synthèse de la partie expérimentale .....	78
III.7) Perspectives .....	79
Conclusion.....	81
Bibliographie.....	83
Annexes.....	87



## Table des annexes

<b>Annexe 1</b> - Récapitulatif des animaux inclus dans l'étude (CC : cerf cochon, L : lémurien, M : markhor, S : sika du Japon).....	87
<b>Annexe 2</b> - Récapitulatif des doses d'anesthésique réellement reçue par chaque individu (iso : isoflurane, CC : cerf cochon, L : lémurien, M : markhor, S : sika).....	88



## Table des figures

<b>Figure 1</b> - Différents types d'épuisettes (photos personnelles).....	25
<b>Figure 2</b> - résumé de la pathogénie de la myopathie de capture (Wardzynski, 2004) .....	26
<b>Figure 3</b> - Photo d'un fusil à CO <sub>2</sub> comprimé épaulé (photo personnelle, essais avant intervention)...	27
<b>Figure 4</b> - A gauche : aiguille à olive (haut) et aiguille simple (bas), à droite : différentes tailles d'aiguilles simples (photos personnelles) .....	28
<b>Figure 5</b> - Photo du corps de la flèche montrant les deux chambres et le piston (photo personnelle)	28
<b>Figure 6</b> - Photo d'une aiguille équipée d'un obturateur en plastique souple (photo personnelle) ....	29
<b>Figure 7</b> - Différents formats de flèche (photo personnelle) .....	29
<b>Figure 8</b> - Schématisation des étapes de perception de la douleur (d'après Gaynor and Muir 2015) .	34
<b>Figure 9</b> - Schéma simplifié des voies nociceptives constituées de chaînes de trois neurones (Lamont, Tranquilli and Grimm 2000) .....	35
<b>Figure 10</b> - Schématisation d'une coupe transverse de moelle épinière montrant la position anatomique d'un ganglion spinal (d'après Medical Dictionary 2011) .....	36
<b>Figure 11</b> - Illustration de l'association entre fibres C et A $\delta$ , douleurs épicrotique et protopathique (d'après Lamont, Tranquilli and Grimm 2000) .....	36
<b>Figure 12</b> - Schéma des rapports entre neurones du premier et du deuxième ordre (Lamont, Tranquilli and Grimm 2000) .....	37
<b>Figure 13</b> - Schématisation des faisceaux spinothalamique et spinoréticulaire (Marchand 2007) .....	39
<b>Figure 14</b> - Schématisation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien en situation de stress nociceptif (d'après Gaynor and Muir 2009) .....	40
<b>Figure 15</b> - ECG physiologique d'un chien en dérivation 2 (Tilley 2008).....	42
<b>Figure 16</b> - Série RR montrant le motif respiratoire (d'après Jeanne et al. 2009b) .....	48
<b>Figure 17</b> - Matérialisation de l'aire d'influence de la respiration sur la série RR normalisée (d'après Jeanne et al. 2009b) .....	49
<b>Figure 18</b> - Seuils utilisés chez les 3 espèces chez lesquelles il existe un indice PTA (d'après le site internet de Mdoloris) .....	50
<b>Figure 19</b> - Ecran du moniteur en cours d'acquisition (photo personnelle) .....	52
<b>Figure 20</b> – Photographie d'un cerf cochon (photo personnelle).....	55
<b>Figure 21</b> – Photo d'un markhor (photo personnelle) .....	57
<b>Figure 22</b> – Photo de quelques sikas du Japon (photo personnelle) .....	58
<b>Figure 23</b> – Photo d'un Maki catta (photo personnelle) .....	59
<b>Figure 24</b> - Diagramme des différents temps d'intérêt au cours du temps par procédure.....	60
<b>Figure 25</b> - Evolution au cours du temps de la valeur de PTA (UI), FC (bpm) et PAS (mmHg) au temps Stst.....	63
<b>Figure 26</b> - Evolution au cours du temps de la variation dynamique de PTA (UI), FC (btm) et PAS (mmHg) au temps Stst.....	63
<b>Figure 27</b> - Evolution au cours du temps de la valeur de PTA (UI), FC (btm) et PAS (mmHg) au temps Clamp.....	64
<b>Figure 28</b> - Evolution au cours du temps de la variation dynamique de PTA (UI), FC (btm) et PAS (mmHg) au temps Clamp, données exprimées en moyenne +/- écart type, * p<0,05, indiq .....	64

<b>Figure 29</b> - Evolution au cours du temps de la valeur de PTA (UI), FC (btm) et PAS (mmHg) au temps Boucl.....	65
<b>Figure 30</b> - Evolution au cours du temps de la variation dynamique de PTA (UI), FC (btm) et PAS (mmHg) au temps Boucl.....	65
<b>Figure 31</b> - Evolution au cours du temps de la valeur de PTA (UI), FC (btm) et PAS (mmHg) au temps Fin.....	66
<b>Figure 32</b> - Evolution au cours du temps de la variation dynamique de PTA (UI), FC (btm) et PAS (mmHg) au temps Fin.....	66
<b>Figure 33</b> - Evolution au cours du temps de la valeur de PTA (UI), FC (bpm) et PAS (mmHg) au temps Stst.....	69
<b>Figure 34</b> - Evolution au cours du temps de la variation dynamique de PTA (UI), FC (bpm) et PAS (mmHg) au temps Stst.....	69
<b>Figure 35</b> - Evolution au cours du temps de la valeur de PTA (UI), FC (bpm) et PAS (mmHg) au temps Clamp.....	70
<b>Figure 36</b> - Evolution au cours du temps de la variation dynamique de PTA (UI), FC (bpm) et PAS (mmHg) au temps Clamp.....	70
<b>Figure 37</b> - Evolution au cours du temps de la valeur de PTA (UI), FC (bpm) et PAS (mmHg) au temps Perf SC.....	71
<b>Figure 38</b> - Evolution au cours du temps de la variation dynamique de PTA (UI), FC (bpm) et PAS (mmHg) au temps Perf SC.....	71

## Table des tableaux

<b>Tableau I</b> - Tableau récapitulatif des protocoles utilisés chez les petits lémuriens.....	31
<b>Tableau II</b> - Valeur du PTA, de la fréquence cardiaque (FC) et de la pression artérielle systolique (PAS) pour les 7 cerfs cochons de l'étude aux différents temps d'intérêt.....	62
<b>Tableau III</b> - Variations dynamiques (en pourcentage) du PTA, de la fréquence cardiaque (FC) et de la pression artérielle systolique (PAS) pour les cerfs cochons aux différents temps d'intérêt.....	62
<b>Tableau IV</b> - Résumé des résultats des tests statistiques menés sur les data des cerfs cochons (pour la significativité 1 = oui, 0 = non) .....	63
<b>Tableau V</b> - Valeur du PTA, de la fréquence cardiaque (FC) et de la pression artérielle systolique (PAS) pour les 5 markhors (a) et les 9 sikas (b) de l'étude aux différents temps d'intérêt.....	67
<b>Tableau VI</b> - Variations dynamiques (en pourcentage) du PTA, de la fréquence cardiaque (FC) et de la pression artérielle systolique (PAS) pour markhors (a) et les sikas (b) aux différents temps d'intérêt.....	67
<b>Tableau VII</b> - Résumé des résultats des tests statistiques menés sur les data des markhors et des sikas (pour la significativité 1 = oui, 0 = non) .....	68
<b>Tableau VIII</b> - Valeur du PTA, de la fréquence cardiaque (FC) et de la pression artérielle systolique (PAS) pour les 9 lémuriens de l'étude aux différents temps d'intérêt.....	68
<b>Tableau IX</b> - Variations dynamiques (en pourcentage) du PTA, de la fréquence cardiaque (FC) et de la pression artérielle systolique (PAS) pour les lémuriens aux différents temps d'intérêt.....	68
<b>Tableau X</b> - Résumé des résultats des tests statistiques menés sur les data des lémuriens (pour la significativité 1 = oui, 0 = non) .....	69



## Liste des abréviations

ACTH : AdrenoCorticoTrophic Hormone

AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien

ANI : Analgesia Nociception Index

ASR : Arythmie Sinusale Respiratoire

AUC : Area Under Curve

BPM : battement par minute

CIDN : Contrôles Inhibiteurs Diffus induits par la Nociception

CRH : Corticotropin Releasing Hormone

ECG : Electrocardiogramme

FC : Fréquence Cardiaque

FR : Fréquence Respiratoire

GH : Growth Hormone

IASP : International Association for the Study of Pain

IL-1 : InterLeukine 1

IL-6 : InterLeukine 6

IM : intra Musculaire

IV : Intra Veineuse

NS : Nociception Specific

OPU : Ovum Pick Up

PAD : Pression Artérielle Diastolique

PAM : Pression Artérielle Moyenne

PAS : Pression Artérielle Systolique

PTA : Parasympathetic Tone Activity

SIRS : Syndrome de Réponse Inflammatoire Systémique

TNF $\alpha$  : Tumor Necrosis Factor  $\alpha$

TSH : Thyroid Stimulating Hormone

VFC: Variabilité de la Fréquence Cardiaque

VIP : Vasoactive Intestinal Peptide

WDR : Wide Dynamic Range

# Introduction

La douleur animale représente un enjeu majeur pour le vétérinaire. De part ses conséquences en termes de morbidité et mortalité post-opératoire, mais aussi ses répercussions sur le bien-être animal, elle est également une préoccupation sociétale de plus en plus importante.

Si la prise en charge de la douleur s'est fortement développée ces dernières années chez les animaux de compagnie avec la mise sur le marché de nouveaux médicaments analgésiques, elle reste délicate pour les autres espèces et n'en reste pas moins importante, en particulier les espèces sauvages captives, autrement désignées sous le terme d'animaux de zoo ou exotiques. Les effets de la douleur sont en effet similaires chez ces espèces et doivent amener à une prise en charge particulière, du fait de leur caractère sauvage, limitant les possibilités de soins et de médications.

Ainsi, la gestion de la douleur en faune sauvage reste-t-elle à améliorer sur le plan du traitement d'une part, mais aussi d'autre part du point de vue de la détection de la nociception et de ses conséquences. Ce dernier point constitue un élément fondamental mais relativement compliqué chez l'animal, car soumis à subjectivité. Chez l'animal vigile, il existe différentes méthodes de détection et quantification de la douleur, développées principalement pour une utilisation chez l'animal de compagnie et à moindre degré chez les animaux de rente, mais qui sont difficilement transposables chez les animaux de zoo du fait de l'impossibilité d'approcher et/ou de manipuler ces derniers. Si l'on s'intéresse plus particulièrement à la douleur opératoire, la mise en œuvre précoce d'un traitement analgésique est gage de succès et d'efficacité, mais il faut pour cela des moyens de détecter les phénomènes nociceptifs pendant l'anesthésie, afin de mieux adapter le traitement. Cette surveillance de la nociception peut ainsi autoriser un réveil de meilleure qualité, plus calme et plus confortable pour l'animal, mais aussi éviter un surdosage anesthésique et un réveil prolongé. Ces éléments sont particulièrement vrais chez les animaux de zoo, pour lesquels le réveil est souvent non assisté et doit être rapide et de bonne qualité, sans agitation afin de ne pas favoriser la survenue de blessures. On sait également que la convalescence sera meilleure si la nociception a été bien gérée au cours de la chirurgie, puisque cela nécessitera un recours moindre aux analgésiques post-opératoires. Il apparaît donc que la détection de la nociception per anesthésique est le premier enjeu de la gestion de la douleur générée par un acte chirurgical. Cependant, c'est aussi un paramètre difficile à évaluer car l'animal n'est pas vigile.

La détection de la nociception per anesthésique repose à l'heure actuelle sur la détection de signes cliniques qui peuvent s'avérer peu spécifiques et tardifs, conduisant à une instabilité sur le plan hémodynamique et respiratoire voire à des mouvements de l'animal. Une détection précoce et spécifique de la nociception permettrait ainsi une meilleure prise en charge de la douleur péri-opératoire, une anesthésie et un réveil de meilleure qualité.

Dans cette optique, ce travail de thèse s'est intéressé à un outil développé récemment chez l'homme et à son application en médecine vétérinaire. Il s'agit d'un moniteur basé sur la variabilité de la fréquence cardiaque, et qui utilise le signal électrocardiogramme afin de mesurer indirectement la balance sympathovagale et ainsi, dans un contexte chirurgical, la nociception. L'indice calculé est dénommé ANI (Analgesia Nociception Index) chez l'homme et PTA (Parasympathetic Tone Activity)

chez l'animal. Plusieurs études de cet index, réalisées chez le chien et le chat notamment, ont montré des résultats prometteurs. Le but de ce travail est donc d'évaluer la pertinence de l'indice PTA dans l'évaluation de la nociception per-anesthésique chez diverses espèces sauvages de parc zoologique.

Après une étude des méthodes particulières d'anesthésie en faune sauvage et un rappel de la physiologie de la douleur, nous nous intéresserons plus particulièrement aux méthodes actuelles de détection de la douleur per opératoire et au fonctionnement du monitoring PTA. Nous essayerons ensuite, via une étude expérimentale réalisée en partenariat avec le parc zoologique de la Haute Touche (Obterre, France), d'évaluer la pertinence de son utilisation sur des espèces sauvages dans la gestion de l'analgésie per opératoire, en particulier le cerf cochon, le markhor, le sika du Japon et le lémurien.

# PARTIE 1 : Partie bibliographique

## I. La problématique de l'anesthésie des espèces sauvages

La notion d'anesthésie regroupe trois grands principes connus sous le nom de triade de l'anesthésie : la narcose (ou perte de conscience), la myorelaxation et l'analgésie. Un bon protocole anesthésique permet d'atteindre ces trois objectifs. Il est assez simple d'évaluer la perte de conscience et la relaxation musculaire, en revanche le monitoring de l'analgésie requiert des techniques plus élaborées. C'est à ce dernier point que ce travail s'intéresse, particulièrement chez certaines espèces d'animaux sauvages.

En faune sauvage, l'anesthésie est plus délicate que pour les animaux de compagnie ou autres animaux domestiques. En effet, la plupart des espèces sauvages ne sont pas abordables et il est impossible de les examiner vigiles. Par ailleurs, les données de la littérature sont rares et il faut donc se baser sur des données empiriques (protocoles décrits par espèces) pour le choix, l'association et le dosage des molécules.

Pour effectuer une intervention médicale ou chirurgicale sur un animal sauvage, il faut décider de la technique de contention la plus appropriée.

### I.1) Les méthodes de contention courantes en faune sauvage

#### I.1.1) La contention physique

Cette méthode de contention est la plus ancienne. Dans certains cas, elle permet l'examen rapide ou une intervention courte telle que le déplacement d'un animal, dans d'autres cas, elle précède l'injection d'agents anesthésiques.

La contention physique regroupe plusieurs méthodes. Celles-ci sont diverses et doivent être adaptées à la taille de l'animal. Ce type de capture présente un danger évident pour l'homme comme pour l'animal, les procédures doivent donc être soigneusement exécutées et les opérateurs avoir une certaine expérience.

### *1.1.1.1) Les méthodes de contention physique*

Le choix de la méthode dépend de la taille mais aussi du tempérament de l'animal à capturer.

Capture manuelle :

Il est possible de capturer certains animaux à la main. Dans ce cas, il est préférable de porter des gants de contention en cuir (simple ou double épaisseur) pour éviter les morsures. Les gants peuvent aussi être utilisés pour saisir un animal dans un filet, une épuisette ou une cage piège. Pour autant, même s'ils apportent une protection sanitaire au manipulateur, ils diminuent la sensibilité tactile de ce dernier d'où des risques de laisser s'échapper les plus petits animaux.

Les pièges :

On en compte deux types : les barrières amovibles et les cages pièges. Ils peuvent être utilisés pour presque tous les animaux. Les barrières amovibles sont employées pour restreindre des espèces de grande taille dans un petit espace afin de les examiner, leur faire des injections ou les pousser dans un camion de transport. Il faut que la paroi amovible soit la plus opaque possible afin qu'elle soit considérée comme infranchissable par les animaux. Si elle est ajourée, ces derniers peuvent paniquer, tenter de sauter par-dessus et se blesser.

Les cages pièges sont de différents formats et doivent être adaptées au gabarit de l'animal. On y place de la nourriture comme appât, la porte est coulissante et reliée à une ficelle. La fermeture peut être automatique (un détendeur placé à l'intérieur de la boîte déclenche la fermeture de la porte) ou manuelle (un opérateur ferme la porte à distance grâce à la ficelle).

Les filets :

Ils sont utilisés surtout pour les petits ruminants. Ils sont constitués de cordes plus ou moins épaisses et entrelacées pour former un maillage plus ou moins serré. Ils sont formés en panneaux, c'est-à-dire que le maillage est attaché d'un côté à un poteau et de l'autre à une ficelle. On fixe le poteau à un des côtés de l'enclos et on pose le maillage à plat par terre sur le chemin des animaux. Lorsque ceux-ci passent au-dessus, un opérateur tire sur la corde de l'autre côté ce qui remonte le filet devant les animaux. La manœuvre peut être dangereuse, il faut réagir vite afin d'immobiliser la bête qui peut se faire mal en se débattant dans les mailles, voire réussir à s'échapper. Le relevé du filet est technique, si les animaux ne vont pas assez vite, ils contourneront le piège, mais s'ils vont trop vite, ils peuvent rompre les mailles ou se casser un membre. De surcroît, il ne faut pas capturer trop d'animaux en même temps sinon il devient impossible et dangereux pour les opérateurs de les immobiliser rapidement.

Les épuisettes :

Il s'agit d'une poche de filet ou de tissu attachée sur un cerclage rond, carré ou triangulaire et reliée à un manche plus ou moins grand. Il en existe beaucoup de modèles (*figure 1*), il faut choisir celui le mieux adapté à la taille de l'animal et à l'espace disponible dans l'enclos pour manœuvrer.



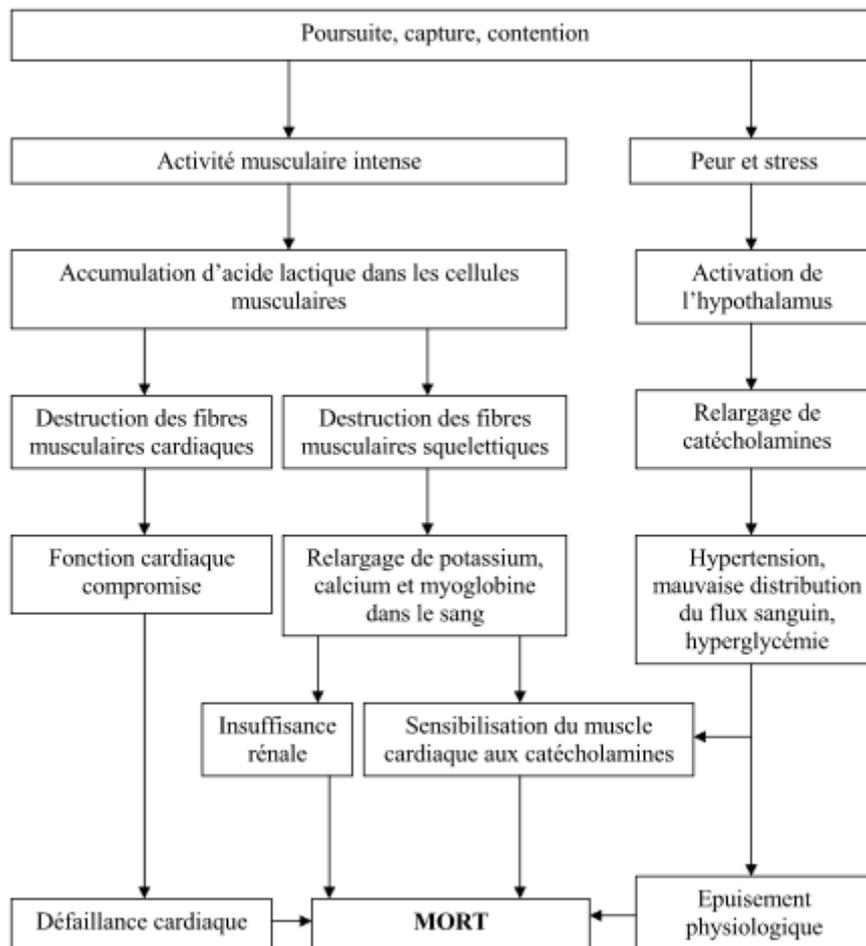
**Figure 1** - Différents types d'épuisettes (photos personnelles)

#### *1.1.1.2) Les danger de la contention physique : la myopathie de capture*

Nous avons déjà évoqué divers dangers de la contention physique, notamment des risques traumatiques pour les animaux. Mais il existe une autre complication : la myopathie de capture. Il s'agit d'une acidose métabolique par épuisement des réserves d'ATP résultant d'un effort prolongé (par exemple lorsque l'on fait courir des cervidés dans leur enclos pour les pousser dans un filet). L'acidose métabolique engendrée par l'effort entraîne une augmentation importante de la concentration d'acide lactique dans les muscles et une nécrose de ces derniers (*figure 2*). Les signes cliniques sont douleurs musculaires, ataxie, paralysie, prostration et torticolis. La mort survient quelques heures à quelques jours après l'apparition des premiers symptômes. Le traitement est essentiellement de soutien mais est rarement efficace.

Les proies sont prédisposées pour cette affection car elles auront tendance à continuer à courir au-delà de leurs limites physiques, préférant mourir que de se laisser capturer. Les individus jeunes et âgés sont les plus touchés, ainsi que les femelles gestantes.

En prévention, il faut essayer de réduire au maximum le temps de capture, voire effectuer plusieurs sessions pour les grands groupes. Il est également possible de faire une injection préventive de vitamine E et sélénium à tous les animaux capturés. En effet, ces éléments sont des antioxydants et peuvent participer à prévenir la nécrose des muscles par oxydation des cellules musculaires.



**Figure 2** - résumé de la pathogénie de la myopathie de capture (Wardzynski, 2004)

### 1.1.2) La contention par télé-anesthésie

Elle consiste en une injection d'anesthésique à distance, ou fléchage, avec des seringues hypodermiques, on appelle également cette méthode la télé-injection. Elle est possible grâce à un matériel particulier : un projecteur qui propulse la seringue hypodermique qui contient l'anesthésique.

#### 1.1.2.1) Les projecteurs hypodermiques

Il en existe plusieurs types selon leur format et la méthode de propulsion du projectile, allant du pistolet de poing au fusil de chasse. Il faut choisir la taille de l'ustensile en fonction de la distance à laquelle se trouvera l'animal et de l'espace disponible pour manœuvrer. Quant au système de propulsion, il en existe trois :

- Par une charge de poudre : des cartouches calibre 22 sont utilisées et un modulateur permet d'adapter la puissance de la décharge en fonction de la distance. C'est un projecteur puissant utilisé à moyenne et longue portée.

- Par du dioxyde de carbone (CO<sub>2</sub>) sous pression : des cartouches de CO<sub>2</sub> comprimé sont utilisées, on peut faire varier la pression dans le fusil selon la distance. Ce type de propulsion est sensible aux changements climatiques car la pression du CO<sub>2</sub> varie selon la température. C'est un instrument utilisé pour des courtes et moyennes portées. (Figure 3)
- Par air comprimé : l'air est apporté par une cartouche ou une pompe et une valve permet l'ajustement de la pression. Là encore, c'est un projecteur à courte et moyenne portée, très utilisée pour les animaux nerveux ou méfiants car il est très silencieux.

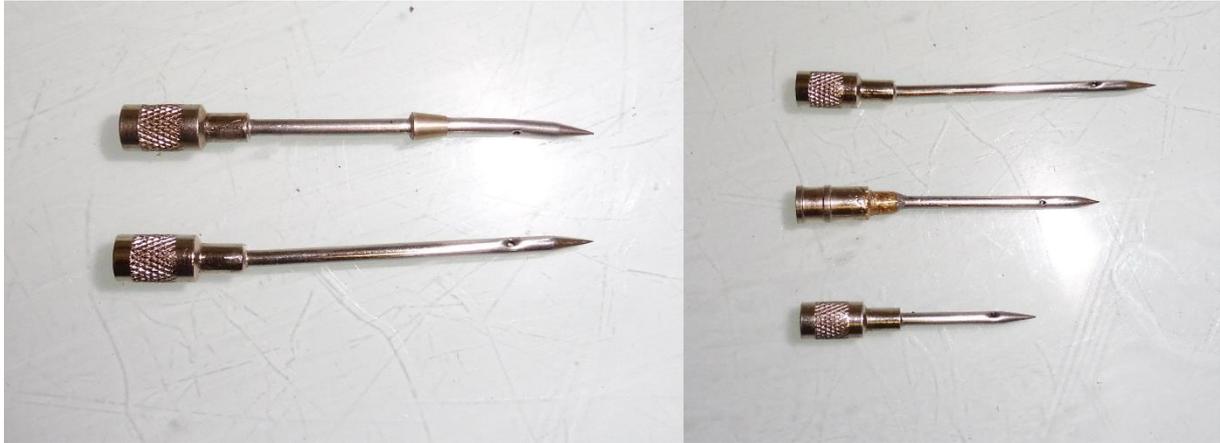


**Figure 3** - Photo d'un fusil à CO<sub>2</sub> comprimé épaulé (photo personnelle, essais avant intervention)

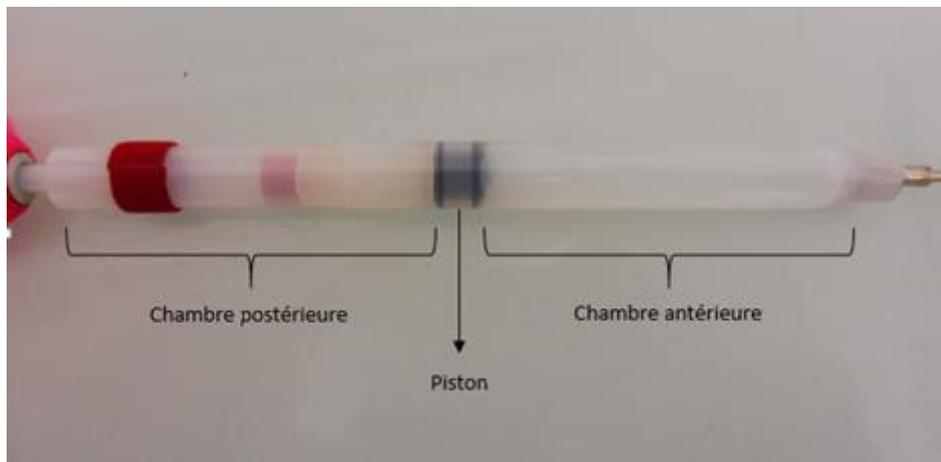
#### 1.1.2.2) Les projectiles

Les seringues de télé-injection ou flèches (figure 5) doivent regrouper plusieurs caractéristiques : être légères, avoir une trajectoire rectiligne, se planter dans la peau parfois dure des animaux et injecter efficacement et rapidement le produit qu'elles contiennent. Pour cela, elles sont constituées de plusieurs éléments :

- Une aiguille, comportant des trous pour l'injection du produit ; la longueur et le diamètre de l'aiguille sont choisis selon la taille et poids de l'animal. Il existe des aiguilles à olive (figure 4) sorte de dent qui empêche la flèche de ressortir une fois passée la peau de l'animal.
- Un corps en aluminium ou en plastique, composé d'une chambre antérieure (pour le produit à injecter) et d'une chambre postérieure (pressurisée). Les deux parties sont séparées par un piston qui coulisse. Lorsque la chambre postérieure est mise sous pression, une fois la peau traversée par l'aiguille et le pertuis de cette dernière libérée, le piston va pousser le produit contenu dans la chambre antérieure dans le tissu au travers de l'orifice de l'aiguille. Il existe différents systèmes de mise sous pression qui seront détaillés ci-après.
- Une queue (synthétique ou plastique), très importante pour maintenir une trajectoire de vol rectiligne. Cet élément doit être toujours en bon état et changé régulièrement.



**Figure 4** - A gauche : aiguille à olive (haut) et aiguille simple (bas), à droite : différentes tailles d'aiguilles simples (photos personnelles)



**Figure 5** - Photo du corps de la flèche montrant les deux chambres et le piston (photo personnelle)

Les systèmes d'injection sont plus ou moins complexes. Il en existe trois types principaux : par charge explosive (l'impact déclenche le détonateur), par ressort ou par air comprimé. Les deux derniers sont les plus courants aujourd'hui et fonctionnent sur le même principe détaillé ici. Tout d'abord, un manchon en plastique est placé sur l'aiguille pour en obturer le ou les orifices de cette dernière (*figure 6*). Ensuite la pression est mise dans la chambre postérieure, soit en comprimant le ressort, soit en injectant de l'air sous pression par une valve unidirectionnelle. Ainsi, l'impact décale le manchon en plastique obturateur, libérant ainsi les trous et permettant à la chambre postérieure sous pression de pousser le piston vers la chambre antérieure.



**Figure 6** - Photo d'une aiguille équipée d'un obturateur en plastique souple (photo personnelle)

Les flèches peuvent être de différentes tailles (*figure 7*) en fonction du volume de produit à injecter. Plus la flèche est lourde et grande, moins le tir est précis et plus il faut être proche de l'animal. Ainsi il faut toujours choisir une flèche du plus petit format possible en fonction de la quantité de produit à injecter.



**Figure 7** - Différents formats de flèche (photo personnelle)

#### *1.1.2.3) La technique de fléchage*

Le fléchage est une manipulation délicate qui nécessite un opérateur expérimenté. En premier lieu, l'opérateur doit se placer à une distance appropriée selon le projecteur dont il dispose, c'est-à-dire au maximum 40 mètres pour un projecteur à courte ou moyenne portée. Cette distance peut s'avérer insuffisante car les animaux, souvent méfiants, ne se laissent pas approcher aussi près. Une des techniques les plus utilisées est de se cacher dans la cabane de repos des animaux et de déposer de la nourriture à proximité. Si cette technique n'est pas concluante, l'opérateur peut alternativement se positionner sur un arbre, certaines espèces ne regardant que très peu en l'air (cervidés, antilopes...).

Une fois positionné, l'opérateur doit régler la pression du projecteur avec précision selon la distance de l'animal. Si la pression est sous-estimée, la flèche tombera à terre avant d'atteindre sa cible, dans le cas contraire elle arrivera trop vite sur l'animal et peut rebondir, ou passer par-dessus voire blesser la bête. Il est essentiel de toujours viser de grosses masses musculaires pour faire le moins de

traumas possibles, mais malgré cela, des blessures restent possibles. Les lieux de fléchage préférentiels sont les muscles de la fesse et de la cuisse voire de l'épaule si ces deux premières zones ne sont pas accessibles. Le tir dans l'épaule est plus délicat en raison de la taille inférieure des muscles dans cette zone par rapport à la fesse ou la cuisse.

## 1.2) Capture et anesthésie des espèces sauvages

Les protocoles de capture et d'anesthésie sont différents pour chaque type d'espèce. Ne seront détaillés ici que ceux des espèces suivies dans la partie expérimentale : lémuriens, cerfs cochons, sikas du Japon et markhors.

### 1.2.1) Les lémuriens

#### 1.2.1.1) La contention physique

Il existe différentes espèces de lémuriens, celles qui apparaissent dans ce travail sont les makis catta, les lémurs couronnés, les lémurs noirs et les lémurs à ventre roux. Les méthodes de contention préférentielles dépendent du poids de l'animal. Pour les petites espèces de moins de 4kg (ce qui est le cas de nos lémuriens), la contention physique, assez facile, est en général préférée. La capture peut être effectuée à l'épuisette ou directement à l'aide de gants de contention si les animaux sont dans un espace assez réduit pour pouvoir les attraper facilement. Une fois le lémurien immobilisé, la meilleure contention consiste à lui attraper la nuque avec une main pour maîtriser la tête et éviter les morsures, et à lui soutenir l'arrière train avec l'autre main. Le lémurien peut alors être placé dans une caisse de transport ou être anesthésié.

Dans ce dernier cas, le protocole anesthésique consiste en une prémédication puis une induction fixe et un maintien au gaz anesthésique. Pour la prémédication, on peut utiliser les  $\alpha$ -2-agonistes, les opioïdes et les benzodiazépines. Pour la phase d'induction, la kétamine peut être utilisée après une prémédication avec du midazolam ou de la médétomidine. Ce type d'anesthésie permet une immobilisation de 10 à 15min, ce qui peut suffire pour des actes courts. Pour les interventions plus longues, un relais volatil peut être pris, au masque ou par intubation. L'intubation des lémuriens peut être délicate et nécessite un laryngoscope. En général, des sondes de 3 à 4.5 sont utilisées. Leur trachée est assez courte, il ne faut donc pas trop enfoncer la sonde au risque de dépasser la bifurcation bronchique et de ne ventiler qu'un poumon. L'isoflurane est classiquement utilisé chez les lémuriens.

Si on ne souhaite pas effectuer de relais volatil, on peut obtenir une anesthésie plus longue, de 20 à 60min, avec d'autres agents injectables comme :

- l'association tilétamine et zolazepam (Zoletil®), prodiguant une anesthésie mais avec une élimination de longue durée, de 2 à 6h
- le butorphanol après une prémédication à la médétomidine ou au midazolam

Pour de courtes immobilisations avec un réveil rapide, le propofol peut être utilisé mais il nécessite une voie veineuse, ce qui peut être compliqué chez ces animaux de petit format. La veine fémorale est une bonne voie d'abord pour les IV mais elle présente le risque de ponctionner l'artère fémorale, située à proximité. Pour cette raison, la veine jugulaire est préférée. La veine céphalique est une possibilité mais sa petite taille la rend difficile à atteindre.

Enfin, il est possible d'effectuer une induction volatile, précédée ou non d'une prémédication. Pour ce faire, une cage à isoflurane ou un masque peuvent être utilisés, l'usage du sévoflurane est alors recommandé car il est moins irritant pour les voies aériennes.

#### 1.2.1.2) La télé-anesthésie

A distance, les lémuriniens constituent des cibles difficiles, ce type de contention est donc rarement le premier choix et reste très anecdotique, même sur des lémuriniens de gros format.

Le tableau I constitue un récapitulatif des différents protocoles employés chez les lémuriniens et de la durée d'anesthésie qu'ils procurent.

**Tableau I - Tableau récapitulatif des protocoles utilisés chez les petits lémuriniens (tableau personnel)**

Type de contention	Protocoles		Durée d'anesthésie
	Prémédication	Induction	
Physique	AINS	Propofol	10-15min
	α-2-agonistes	Kétamine + midazolam	
	Opioïdes	Kétamine + médétomidine	
	Benzodiazépines	Tilétilamine + zolazépam	20-60min
		Médétomidine + butorphanol	
		Midazolam + butorphanol	
		Anesthésique volatil	
Chimique (molécules à mettre dans la flèche)	Tilétilamine + zolazépam +/- médétomidine	30min	
	Kétamine + médétomidine	10-15min	

### 1.2.2) Les cervidés

Pour les cervidés, en particulier les cerfs cochons, les agents anesthésiants peuvent être injectés soit en intramusculaire administrée directement par le manipulateur si l'animal peut être approché (ou après une capture au filet), soit par télé-anesthésie, ce qui représente le cas le plus fréquent. La mise à jeun est très importante chez ces espèces car le risque de régurgitation est important. L'accès à la nourriture est interrompu 24h à 48h à l'avance si possible. Les trois protocoles d'induction les plus courants sont: (West 2007)

- Kétamine (1mg/kg) + xylazine (1-3mg/kg)
- Kétamine (1mg/kg) + médétomidine (50µg/kg)
- Xylazine (1.5mg/kg) + zolazepam (3mg/kg) + tiletamine (3mg/kg) : ce protocole apporte 45min à 1h d'anesthésie

Il est possible de prolonger ou d'approfondir ces anesthésies par l'injection de *boli* de kétamine IV (1-2mg/kg). Les accès veineux se font par les veines jugulaires, céphaliques ou saphènes latérales.

Une fois l'animal anesthésié, on peut mettre en place un relais volatil, au masque ou intubation endotrachéale. Intuber un cervidé peut s'avérer difficile, l'ouverture de la bouche est petite et la cavité buccale profonde ce qui rend la trachée difficilement visualisable. Pour faciliter l'opération, il faut bien étendre la tête et avoir un bon alignement avec l'encolure. Dans tous les cas, il est toujours plus prudent d'intuber ces animaux car même à jeun ils ont tendance à régurgiter et le risque de fausse déglutition est important. Un autre risque lié à l'anesthésie des cervidés est le tympanisme du rumen. Il faut, si possible, placer l'animal en décubitus sternal gauche afin de favoriser l'éructation et pour éviter que les gaz ne s'accumulent pas dans le rumen. Si malgré cela, un tympanisme survient, il convient alors de sonder le rumen ou d'insérer un trocart.

### 1.2.3) Les caprinés

Les caprinés nous intéressant en particulier sont les sikas du Japon et les markhors. De même que chez les cerfs cochons, une mise à jeun de 24h à 48h avant anesthésie est importante. Ces espèces vivent souvent dans des milieux accidentés et peuvent s'avérer difficiles à capturer. Le fléchage est l'option retenue dans la plupart des cas, en prenant garde à l'accessibilité de l'animal. Pour des markhors captifs, le protocole à privilégier est l'association médétomidine (63µg/kg) et kétamine (1.6mg/kg), qui accorde une bonne myorelaxation mais est dépresseur du système respiratoire. (West 2007)

Comme pour les cervidés, des *boli* de kétamine IV peuvent être administrés. Les accès veineux sont identiques.

Le tympanisme ruminal est également à redouter et l'animal sera si possible placé en décubitus sternal. Le relais gazeux est idéal pour prolonger l'anesthésie. L'intubation est moins difficile que chez les cervidés, mais il faut toutefois bien tendre le cou pour être dans une position optimale.

### 1.3) Le réveil d'anesthésie des espèces sauvages

La même difficulté que pour la capture se pose pour cette étape : ne pas être à proximité d'un animal sauvage lors de la reprise de conscience afin de limiter son stress tout en essayant de surveiller l'animal le plus longtemps possible pour s'assurer du bon déroulement de son réveil de l'anesthésie. Une solution consiste à réverser le ou les agents anesthésiques afin d'accélérer la reprise de conscience et de la mobilité de l'animal, ce dernier pouvant rejoindre alors plus rapidement ses congénères. Ainsi, les protocoles antagonisables sont toujours préférés en faune sauvage, ceci permet un retour plus rapide des rapports sociaux. En effet, un individu semblant affaibli sera rejeté par son groupe, il doit donc promptement reprendre un comportement normal. Si la phase de réveil est amenée à se prolonger, l'animal peut être isolé quelques instants mais il doit être réintroduit le plus rapidement possible afin de ne pas perdre son statut social dans le groupe.

Les molécules de réversion sont regroupées dans le tableau suivant :

Anesthésique	Antagoniste
Benzodiazépines	Flumazenil (1mg pour 10mg de diazépam et midazolam et 1 pour 20 de zolazépam)
A-2-agonistes	Atipamézole (0.02-0.06mg/kg IM), tolazoline 0.4-4mg/kg IV), yohimbine (0.125-1mg/kg IM)
Opioïdes (sauf étorphine)	Naloxone (0.04mg/kg IV)
Etorphine	Diprénorphine (3 à 5 fois la dose d'étorphine)

Les doses données ici sont indicatives, la posologie à utiliser dépend de la quantité d'anesthésique injectée.

La kétamine n'est pas antagonisable, si cette dernière est utilisée, il faut donc attendre que son effet se soit dissipé (20 à 30min) avant de réverser l'autre molécule concomitamment administrée.

Si la qualité de réveil peut être influencée par les doses et les agents anesthésiques administrés, le confort de l'animal et son niveau d'analgésie jouent un rôle important également. Dans ce cadre, une évaluation de la balance analgésie / nociception pendant l'anesthésie est nécessaire et peut permettre de sécuriser la phase de réveil.

## II. Problématique de l'évaluation de la nociception per anesthésique chez les animaux de zoo

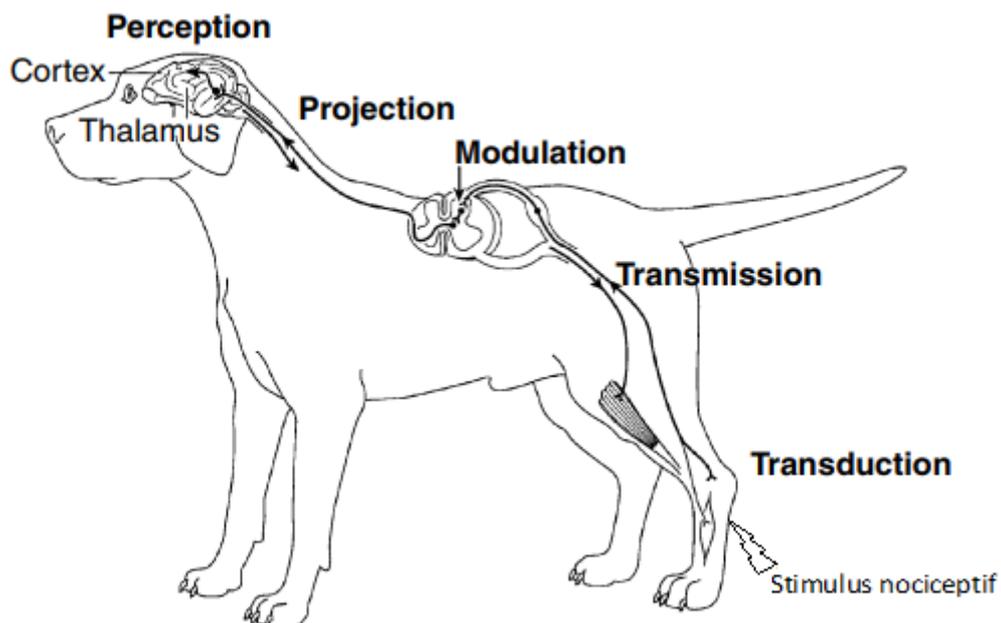
L'évaluation de la douleur per anesthésique est compliquée chez toutes les espèces animales. La complexité est majorée chez les espèces sauvages du fait de l'impossibilité de les approcher et d'avoir une évaluation clinique de l'animal en pré et post opératoire. Certaines techniques ont cependant été développées pour permettre l'évaluation de la nociception per opératoire chez les animaux domestiques et sauvages.

Afin de comprendre les enjeux du traitement et de la détection de la nociception per-anesthésique, quelques notions de physiologie de la douleur seront abordées dans un premier temps.

### II.1) Rappels sur la physiologie de la douleur

Le cheminement de l'information douloureuse dans l'organisme suit plusieurs étapes permettant de passer du stimulus à la perception consciente de douleur (*figure 8*) :

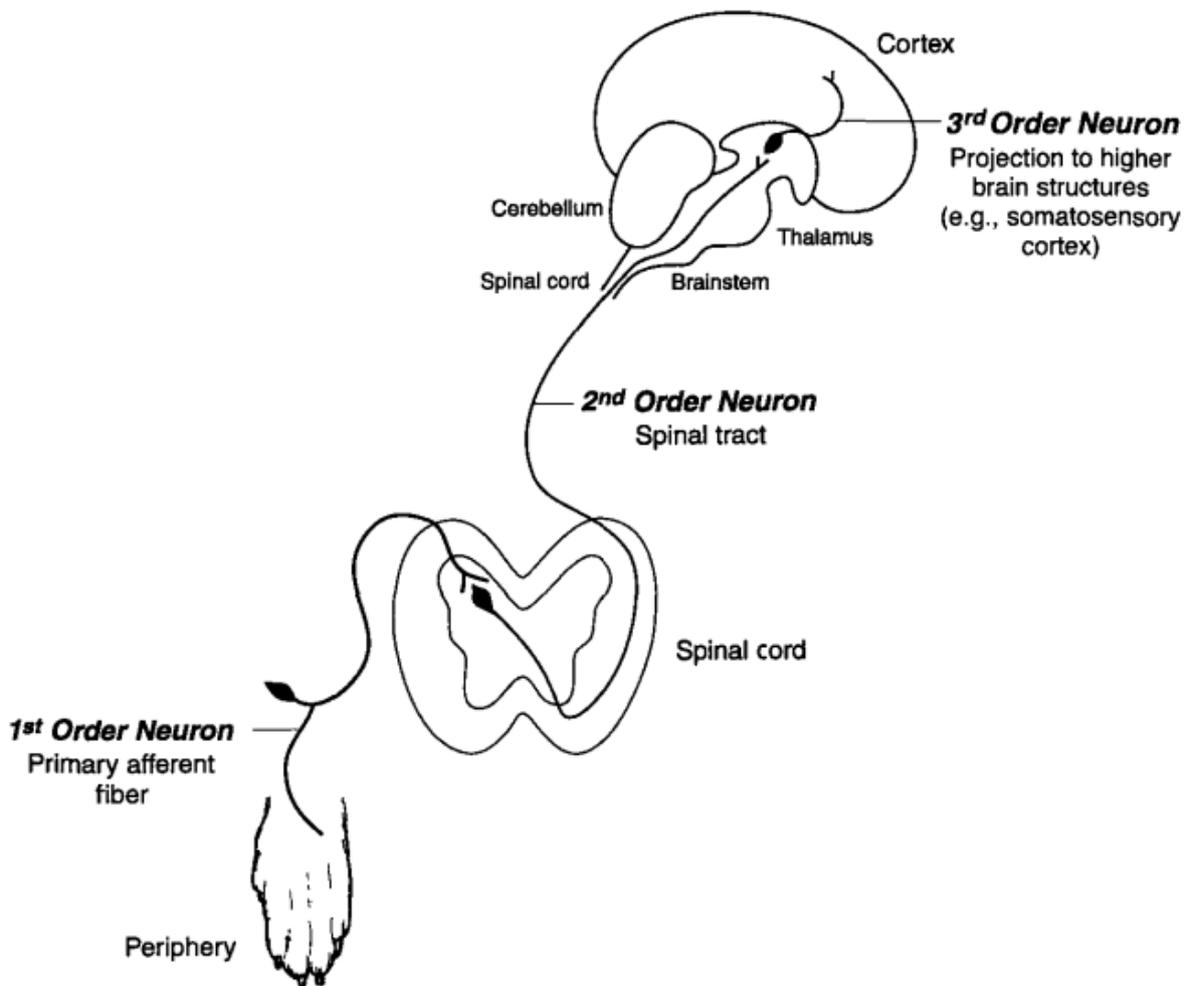
- Transduction du stimulus en message nerveux
- Transmission du message nerveux des récepteurs jusqu'à la moelle épinière
- Modulation
- Projection jusqu'au système nerveux central
- Intégration du message par le système nerveux central, ou perception



**Figure 8** - Schématisation des étapes de perception de la douleur (d'après Gaynor and Muir 2015)

### II.1.1) Les voies de la nociception

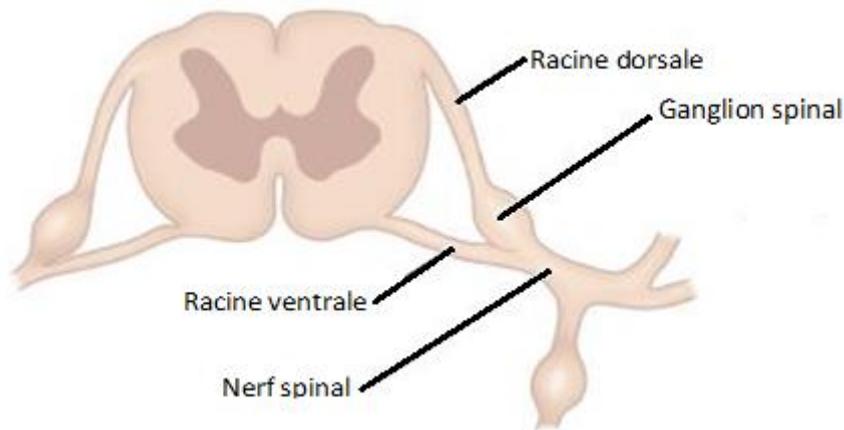
Ces dernières ont pour fonction de transformer une stimulation nociceptive (thermique, chimique, mécanique) en un message nerveux (trains de potentiels d'action) acheminé depuis la périphérie jusqu'au cerveau. Ces voies sont constituées de chaînes de trois catégories de neurones qualifiés de neurones de premier, deuxième et troisième ordre (*figure 9*).



**Figure 9** - Schéma simplifié des voies nociceptives constituées de chaînes de trois neurones (Lamont, Tranquilli and Grimm 2000)

#### II.1.1.1) Les neurones de premier ordre : transduction et transmission

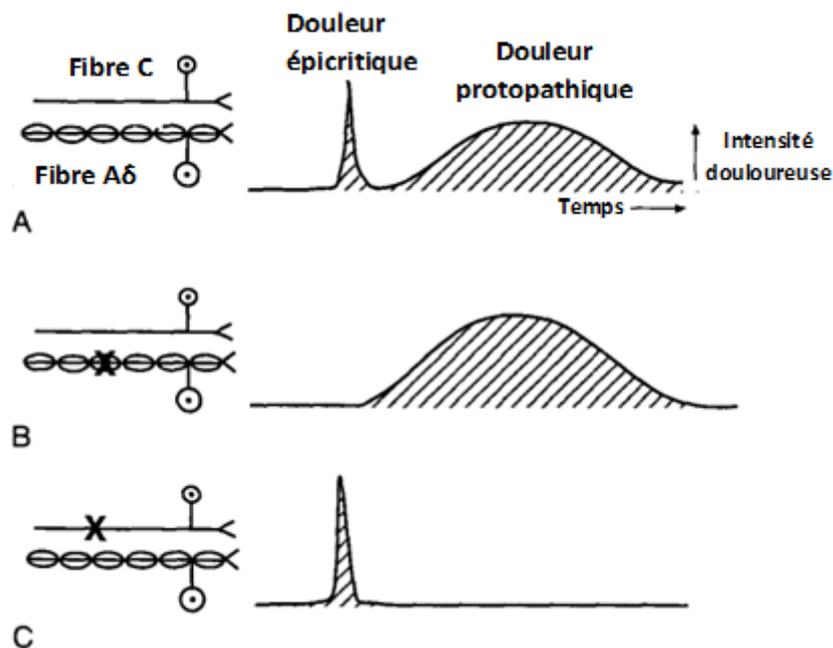
Ces neurones constituent le premier élément du relais. Ils possèdent leurs dendrites dans les tissus et leur corps cellulaires dans le ganglion spinal de la racine dorsale du nerf spinal (*figure 10*).



**Figure 10** - Schématisation d'une coupe transverse de moelle épinière montrant la position anatomique d'un ganglion spinal (d'après Medical Dictionary 2011)

A leur extrémité se situent des terminaisons libres impliquées dans la genèse du message nociceptif, les nocicepteurs. Ces nocicepteurs ont un seuil de stimulation élevé, ils ne réagissent donc qu'à de forts stimuli de nature physique, thermique et chimique. Ils sont reliés à deux types de fibres nerveuses : (Lamont, Tranquilli and Grimm 2000) (figure 11)

- Les fibres C, non myélinisées à petit diamètre et vitesse de conduction lente (1 à 2 m/s), à l'origine d'une douleur lente et diffuse : la douleur protopathique
- Les fibres A $\delta$ , peu myélinisées d'un plus grand diamètre et d'une vitesse de conduction rapide (4 à 30 m/s), à l'origine d'une douleur rapide et précisément localisée : la douleur épicritique



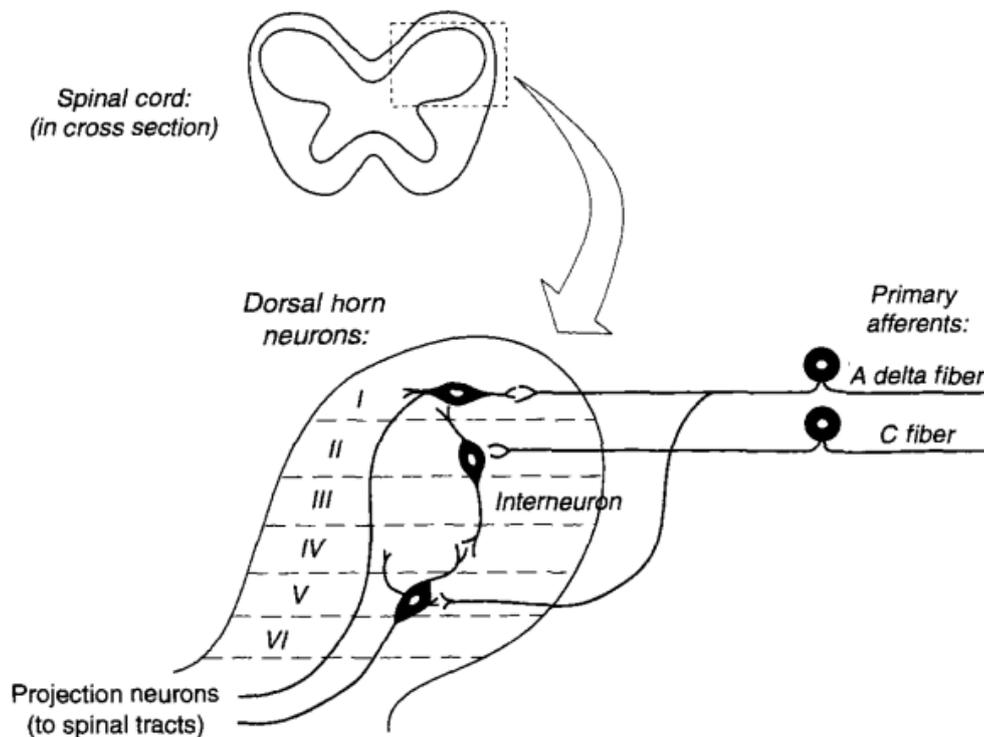
**Figure 11** - Illustration de l'association entre fibres C et A $\delta$ , douleurs épicritique et protopathique (d'après Lamont, Tranquilli and Grimm 2000)

Une fois que les nocicepteurs ont été activés, le potentiel d'action est acheminé par les fibres nociceptives jusqu'à la moelle épinière où ces dernières se connectent avec les neurones de deuxième ordre.

### II.1.1.2) Les neurones de deuxième ordre : modulation et projection

Ces neurones possèdent leur corps cellulaire dans la substance grise de la moelle épinière et leur axone court tout le long de la moelle jusqu'au système nerveux central.

La corne dorsale de la moelle est divisée en neuf couches appelées lames. Les neurones impliqués dans la nociception sont essentiellement présents dans la couche I et la couche V. (Figure 12)



**Figure 12** - Schéma des rapports entre neurones du premier et du deuxième ordre (Lamont, Tranquilli and Grimm 2000)

Les neurones de la couche I :

Ils sont considérés spécifiquement nociceptifs (NS) car ils ne reçoivent que des informations provenant des neurones de la nociception (fibres A $\delta$  et C). Ils sont en connexion directe avec les fibres A $\delta$  et indirecte avec les fibres C grâce à un ou plusieurs interneurons. De plus, ils reçoivent les fibres en provenance de territoires très restreints, d'où une douleur très précisément localisée. Ce sont en particulier les relais des douleurs somatiques.

Les neurones de la couche V :

Ils ne sont pas spécifiques de la douleur. En effet, ils reçoivent des afférences des fibres A $\delta$  (de manière directe) et des fibres C (par un interneurone) mais aussi d'autres fibres, notamment les fibres A $\alpha$  et A $\beta$ . De ce fait, ils sont appelés neurones à convergence ou à large gamme dynamique (ou WDR : wide dynamic range).

Les fibres A $\alpha$  et A $\beta$  sont des fibres de la somesthésie. Elles ne transmettent pas d'informations douloureuses mais sont responsables du bruit de fond somesthésique, c'est-à-dire toutes les informations somesthésiques de base qui sont constamment transmises.

Les neurones à convergence reçoivent des fibres en provenance de territoires assez vastes et sont ainsi à l'origine d'une douleur plus diffuse et lancinante. La superposition d'afférences somatiques et viscérales explique la présence de douleurs projetées ou rapportées comme par exemple les douleurs du bras gauche lors d'infarctus du myocarde chez l'homme (territoire somatique métamérique correspondant).

Les neurones à convergence tirent ainsi leur nom d'une double convergence : une convergence d'information (somesthésie et nociception) et une convergence de localisation (différents territoires innervés). Ceci permet d'expliquer pourquoi la douleur viscérale (principalement relayée par ces neurones) est diffuse et peu précise. (Fox 2014)

A l'étage de la moelle épinière, existent par ailleurs des phénomènes de modulation. Il en existe deux types : le contrôle de porte (gate-control) et le contrôle inhibiteur diffus nociceptifs (ou CIDN).

La théorie du Gate-control (théorie énoncée par Melzack et Wall en 1965) : Selon cette théorie, il existerait un phénomène de « compétition » entre les informations somesthésiques et nociceptives convergeant sur un même neurone WDR. Ainsi, la présence de stimulations somesthésiques activerait un interneurone inhibiteur par les fibres A $\beta$ , conduisant à une hyperpolarisation du neurone WDR, et limitant sa possibilité d'excitation par d'autres fibres afférentes, en particulier nociceptives. Cette théorie explique pourquoi, en cas de trauma,, le massage de la zone affectée permet d'atténuation la douleur ressentie. (Gogny et Holopherne 2005)

Les CIDN :

Lorsqu'un message nociceptif arrive au cerveau, ce dernier inhibe les neurones WDR qui n'ont pas reçu l'information nociceptive (soit directement soit par un interneurone) de façon à faire taire le bruit de fond somesthésique. Ceci permet une meilleure localisation de l'information, le seul WDR activé étant alors celui qui perçoit de la nociception. En cas de double stimulation nociceptive en deux localisations différentes, la stimulation la plus forte tend à inhiber l'autre. Cette théorie a été mise à profit historiquement en médecine humaine, notamment pour repositionner des articulations luxées, une douleur est provoquée à un autre endroit le temps d'effectuer la réduction. (Meintjes 2012)

Les axones des neurones de deuxième ordre remontent vers les centres supraspinaux dans la moelle épinière par différents faisceaux, en particulier le faisceau spinothalamique qui rejoint le thalamus. Ce processus est appelé projection : les axones croisent le plan médial de la moelle épinière (décussation), puis ils remontent le long de celle-ci de manière controlatérale. Pour les afférences en provenance de la tête, la décussation se fait au niveau de la moelle allongée et passe par le nerf trijumeau. (Gaynor et Muir 2015, Fox 2014)

### *II.1.1.3) Les neurones du troisième ordre : intégration*

Les neurones de troisième ordre ont majoritairement leur corps cellulaire dans le thalamus et leur extrémité dans le cortex, zone cérébrale où elle est intégrée et où la nociception devient douleur à proprement parler.

L'information nociceptive est également projetée par les neurones du deuxième ordre vers la formation réticulée par une dérivation du faisceau spinothalamique : le faisceau spinoréticulaire (*figure 13*). De là, le message nociceptif est ensuite redistribué vers de nombreux systèmes, en particulier le système limbique pour la genèse des émotions et de la mémorisation ainsi que le système nerveux autonome. Ce système répond par des modifications physiologiques détaillées par la suite (Gaynor et Muir 2015)

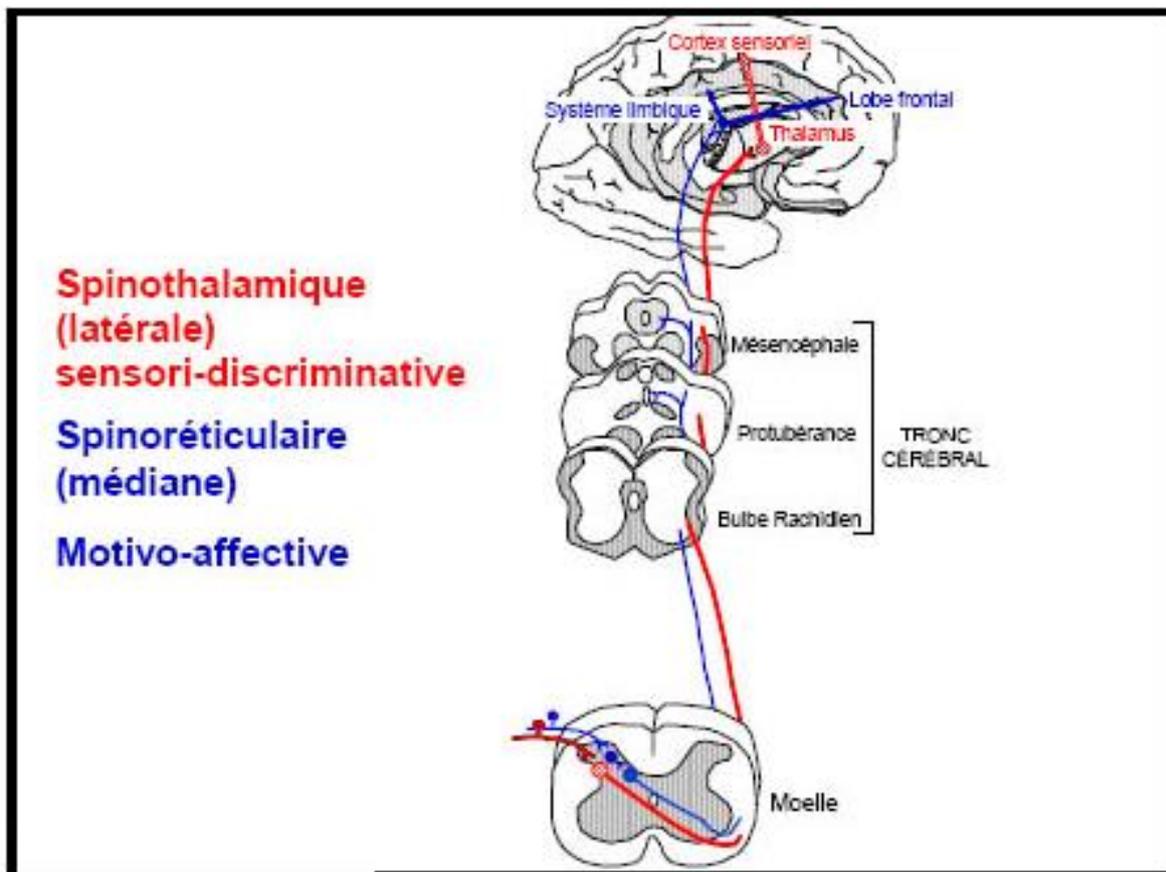


Figure 13 - Schématisation des faisceaux spinothalamique et spinoréticulaire (Marchand 2007)

## II.1.2) Les conséquences sur l'organisme

La nociception, une fois intégrée, est alors source de réactions douloureuses, marquées par des réponses physiologiques mais aussi comportementales et psychologiques. La douleur peut ainsi être considérée comme un stress.

### II.1.2.1) Activation du système orthosympathique

Les systèmes nerveux nociceptif et autonome interagissent à plusieurs niveaux : périphérique, spinal mais aussi cérébraux. L'augmentation du tonus sympathique a de multiples répercussions :

- Vasoconstriction
- Augmentation de la fréquence cardiaque
- Diminution du transit gastro-intestinal et de la production d'urinaire
- Augmentation du tonus musculo-squelettique
- Transpiration
- Piloérection
- Dilatation pupillaire

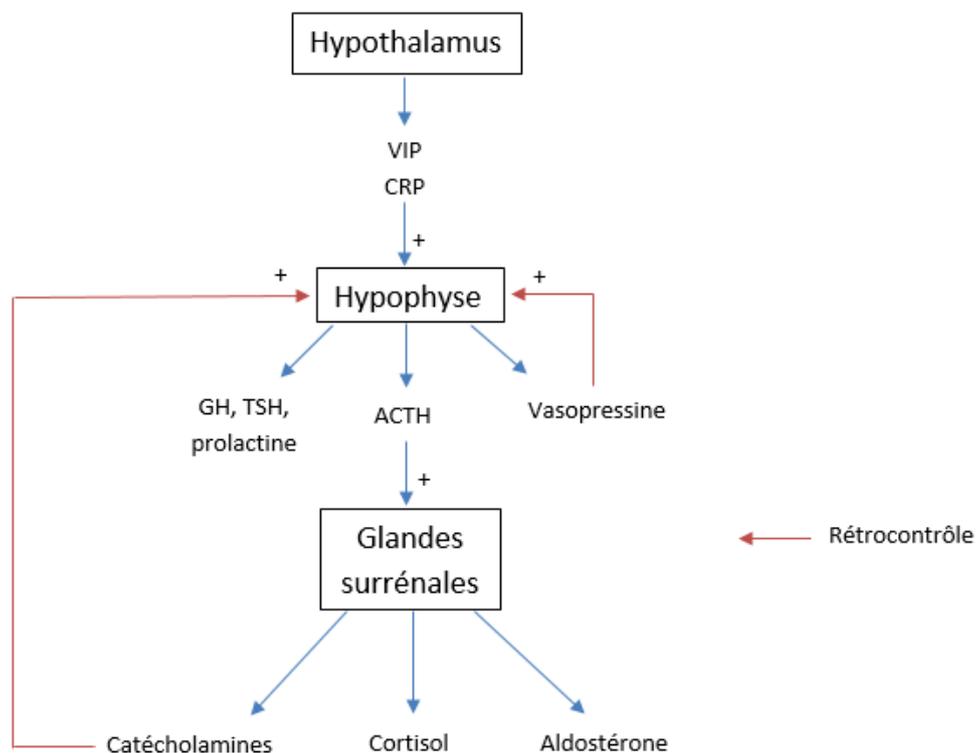
Toutes ces modifications ont pour but une mise en alerte de l'organisme en vue d'une réaction de fuite ou de défense. De façon concomitante se produisent également des modifications hormonales.

### II.1.2.2) Production d'hormones

Le signal nociceptif active en parallèle l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien. L'activation de l'hypothalamus mène à la production de VIP (Vasoactive Intestinal Peptide) et de CRH (corticotropin releasing hormone), deux hormones activatrices de l'hypophyse. Une fois stimulée, l'hypophyse produit à son tour des hormones comme l'ACTH (Adeno Cortico Trophic Hormone), la prolactine, la vasopressine, la TSH (Thyroid Stimulating Hormone) et la GH (Growth Hormone). L'ACTH stimule les récepteurs des cellules surréaliennes pour entraîner la libération de cortisol, cortisone, aldostérone et catécholamines. (Mellor et al 2009, Paulmier et al 2013)

Par rétrocontrôle positif, la vasopressine et les catécholamines sont elles aussi stimulatrices de l'hypophyse.

La *figure 14* résume la cascade de production des différentes hormones après activation de l'hypothalamus.



**Figure 14** - Schématisation de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien en situation de stress nociceptif (d'après Gaynor and Muir 2009)

Les hormones suscitées ont des actions communes et complémentaires menant à une hausse de la concentration dans le sang d'acide gras et de glucose, et à un maintien de l'homéostasie cardio-vasculaire par une rétention d'eau et de sodium et une excrétion de potassium.

### II.1.2.3) Activation du système immunitaire

La réponse à une stimulation nociceptive peut s'accompagner d'une activation ou d'une inhibition du système immunitaire selon le contexte. La douleur chronique notamment, néfaste et inutile, tend à inhiber et retarder la cicatrisation. En revanche, un phénomène aigu, associé à des dommages tissulaires, peut activer l'immunité.

Ainsi, en cas de lésion tissulaire, survient une activation des leucocytes, fibroblastes et cellules endothéliales sur le site, aboutissant à une sécrétion de cytokines et à une réaction inflammatoire locale. (Paulmier et al 2013)

Les cytokines sécrétées par les leucocytes activés sont essentiellement l'interleukine 1 (IL-1), l'interleukine 6 (IL-6) et le TNF $\alpha$  (Tumor Necrosis Factor). Les deux interleukines permettent de

déclencher la phase aiguë de l'inflammation et de stimuler la sécrétion de prostaglandines et d'ACTH. L'état inflammatoire peut s'accompagner de fièvre. Dans sa phase aiguë, l'inflammation a une action majeure sur le foie qui produit la protéine C réactive (qui est un marqueur du stress), le fibrinogène, des macroglobulines et des antiprotéases. Ces molécules vont favoriser la réparation du tissu endommagé.

En parallèle, le TNF $\alpha$  peut entraîner un état de choc par hypotension, une hyperkaliémie, une acidose, une hyperglycémie et une hémococoncentration. De plus, cette molécule active la cascade du complément et donc les mécanismes de l'immunité innée.

### II.1.3) Les réactions comportementales à la douleur

Il y a de deux types : des réactions réflexes et des réactions réfléchies.

Les premières passent par un arc réflexe au niveau de la moelle épinière et aboutissent à un retrait de la zone touchée par le stimulus nociceptif. Par exemple, c'est cet arc qui est mis en jeu lorsque l'on obtient un retrait du membre lors du pincement d'un espace interdigité. Ces réactions sont possibles au cours d'une anesthésie car elles ne nécessitent pas la conscience de l'individu.

Les deuxièmes interviennent après intégration par le cerveau. Deux catégories peuvent être distinguées : celles qui se manifestent immédiatement (tels vocalisations, fuite, défense ...) et celles qui font intervenir l'apprentissage et qui sont plus tardives (par exemple des comportements d'évitement). (Paulmier et al 2013).

L'intégration du message nerveux entraîne donc toute une série de modifications, nerveuses, hormonales et comportementales. Les méthodes de détection de la douleur peuvent donc se baser sur ces réactions pour détecter la nociception per opératoire.

## II.2) Les modalités de détection de la douleur per opératoire

Les outils et les échelles permettant de mesurer la douleur sont nombreux mais exploitent souvent les modifications comportementales. Ils sont donc non utilisables sur les animaux anesthésiés. Nous nous intéresserons dans cette partie aux techniques spécifiques de détection de la douleur per anesthésique, en particulier chez les animaux sauvages ou de zoo.

### II.2.1) Les signes cliniques

Ce sont les principaux signes utilisés dans la majeure partie des espèces anesthésiées en médecine vétérinaire, et en particulier chez les animaux de zoo.

### *II.2.1.1) Les variations hémodynamiques*

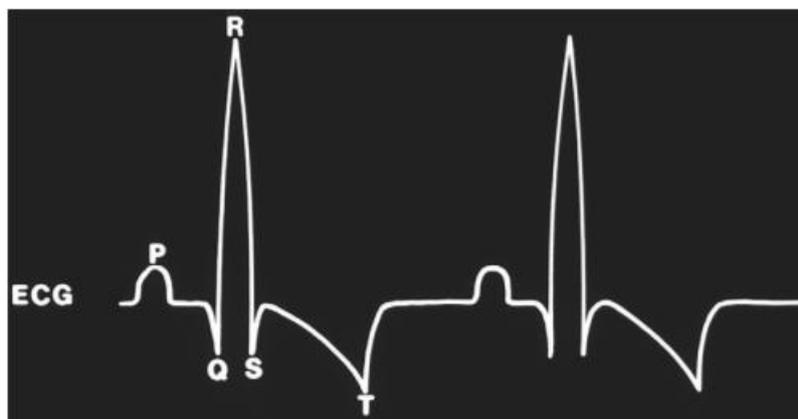
Nous avons vu que la douleur provoque une activation du système nerveux sympathique, matérialisée en particulier par des réactions hémodynamiques telles qu'une tachycardie et une augmentation de pression artérielle.

#### *La fréquence cardiaque*

La fréquence cardiaque correspond au nombre de battements cardiaques par minute.

Ce paramètre est très utilisé car il existe beaucoup de techniques pour le mesurer, tant manuellement qu'instrumentalement. Manuellement, la fréquence cardiaque peut être prise par le pouls périphérique ou encore la détection du choc précordial. Instrumentalement, diverses méthodes peuvent être utilisées : le stéthoscope classique ou œsophagien, des méthodes automatisées comme l'ECG, l'oxymétrie de pouls, la mesure invasive ou non invasive de la pression artérielle.

L'ECG permet de visualiser l'activité électrique du cœur en plaçant trois électrodes sur l'animal, classiquement sur les plis axillaires à droite et à gauche et sur le pli de l'aîne à droite. L'appareil mesure un différentiel de potentiel électrique entre les électrodes. Il existe différentes dérivations selon entre quelles électrodes est mesurée la différence de potentiel : la dérivation D1 (le membre supérieur droit correspond au pôle - et le membre supérieur gauche au pôle +), la dérivation D2 (membre supérieur droit en pôle - et inférieur gauche en pôle +) et dérivation D3 (membre supérieur gauche en pôle - et inférieur gauche en pôle +). Classiquement, on utilise la D2 car c'est celle qui mesure la différence de potentiel la plus coplanaire à l'axe de dépolarisation réel du cœur. On peut ainsi visualiser la courbe électrique du cœur sous forme d'un enchainement de différentes ondes (*figure 15*). L'onde P correspond à la dépolarisation des oreillettes, le complexe QRS à celle des ventricules et l'onde T à la repolarisation des ventricules. La fréquence cardiaque peut donc être mesurée en comptant les complexes QRS sur 1 minute.



*Figure 15 - ECG physiologique d'un chien en dérivation 2 (Tilley 2008)*

L'oxymétrie de pouls : par la perception du pouls, cet appareil peut extrapoler la fréquence cardiaque de l'animal. Il est constitué d'une pince que l'on place sur une zone peu pigmentée, classiquement la langue ou l'oreille.

La mesure de la pression artérielle : elle permet une extrapolation de la fréquence cardiaque.

La technique ECG est la technique privilégiée en zoo car elle est facile à mettre en place chez toutes les espèces et que la visualisation des ondes cardiaques par l'activité électrique du cœur nous permet une meilleure détection des changements de rythmes et autres événements.

Quelle que soit la méthode de mesure utilisée, si une augmentation de la fréquence cardiaque survient en relation avec une stimulation nociceptive, cela peut être le signe d'un défaut d'analgésie durant une anesthésie générale.

#### *La pression artérielle*

La pression artérielle ou PA est la force latérale exercée sur les parois vasculaires par le flux sanguin. Elle dépend du débit cardiaque et des résistances vasculaires périphériques.

On peut l'obtenir par méthode invasive par la pose d'un cathéter intra-artériel ou non invasive par oscillométrie ou ultrason. La méthode invasive donne une mesure plus fiable mais elle nécessite une bonne technique pour la mise en place du cathéter artériel. La difficulté technique de cet acte rend cette méthode plutôt anecdotique en faune sauvage. La méthode non invasive qu'elle soit par ultrason ou par oscillométrie nécessite la mise en place d'un brassard gonflable autour d'un membre ou de la queue. Le brassard doit être de taille bien adaptée pour ne pas surestimer ou sous-estimer la PA, cette méthode est donc plus approximative que la précédente mais c'est la méthode privilégiée en faune sauvage car facile et rapide à mettre en place.

La pression artérielle augmente lors de stimulation nociceptive per anesthésique. En médecine de zoo, la pression artérielle invasive n'est que très rarement mesurée du fait de la difficulté de poser un cathéter intra-artériel, surtout chez certaines espèces de petit gabarit. On se contentera donc de la mesure non invasive.

#### *II.2.1.2) Les variations de la fréquence respiratoire*

La fréquence respiratoire (FR) est sous dépendance du système nerveux central. En cas de douleur, le centre de la respiration situé dans la formation réticulée est activé et la FR augmente. Ce paramètre, comme les variations hémodynamiques, est utile dans l'évaluation de la nociception per anesthésique, surtout chez les animaux de zoo car la FR est facile à monitorer chez toutes les espèces.

#### *II.2.1.2) Les mouvements de l'animal*

Lors de stimulation nociceptive, des mouvements réflexes de l'animal peuvent être observés, même s'ils peuvent être abolis par les agents anesthésiques utilisés et la profondeur d'anesthésie.

Les principales méthodes utilisées chez les animaux de zoo sont les signes cliniques cités précédemment. En pratique, pour des raisons de coût des équipements et de faisabilité, les indicateurs couramment utilisés en médecine de zoo sont la fréquence cardiaque (monitorée par un ECG), la pression artérielle non invasive et la fréquence respiratoire.

Les méthodes mentionnées ci-après sont surtout utilisées en médecine humaine ou dans un contexte de recherche, elles ne sont pas utilisées en pratique pour évaluer la nociception chez les animaux de zoo anesthésiés.

### II.2.2) Marqueurs biologiques

Nous avons vu que lors de nociception, de nombreuses hormones étaient synthétisées. Le dosage de certaines de ces hormones, en particulier le cortisol, l'ACTH et les catécholamines (adrénaline, noradrénaline), peut donc s'avérer pertinent pour la détection de la nociception, elles constituent des marqueurs assez précoces, mais avec une demi-vie de quelques minutes (Palmier et al 2013). Pour autant, la nécessité d'une prise de sang et d'une analyse limite le recours à cette méthode au chevet de l'animal.

### II.2.3) Pupillométrie

Cette méthode consiste en la mesure du diamètre pupillaire. Cette mesure s'effectue à l'aide d'un logiciel informatique après acquisition d'une vidéo par une caméra placée au-dessus du sujet.

Chez l'homme, le diamètre pupillaire dépend de deux muscles :

- Un muscle contracteur de la pupille, provoquant un myosis et sous dépendance du système nerveux parasympathique
- Un muscle dilatateur de la pupille, provoquant une mydriase et sous dépendance du système nerveux orthosympathique

Lors d'un évènement nociceptif, le système orthosympathique est activé ce qui provoque une mydriase. Il est possible de détecter la nociception per opératoire par la mesure du diamètre pupillaire. Cependant, cette méthode nécessite un appareillage spécifique et ne peut être appliquée si l'œil est basculé durant l'anesthésie, ce qui est fréquent selon les molécules utilisées. De plus, les  $\alpha$ -2-agonistes inhibent les réactions pupillaires et rendent cette technique inutilisable.

### II.2.4) Variabilité de la fréquence cardiaque

Cette méthode consiste à utiliser l'ECG du sujet pour déterminer un index appelé l'ANI (Analgesia Nociception Index). Cet ANI est basé sur une variabilité de la fréquence cardiaque détectable par l'ECG et qui dépend de la perception d'évènements nociceptifs. A ce jour, cette technique n'a jamais été appliquée à l'animal de zoo et c'est ce que ce travail se propose d'évaluer. Le principe de la méthode sera donc détaillé plus longuement dans la partie suivante.

### III. Synthèse de la partie bibliographique :

Il existe à l'heure actuelle de nombreuses méthodes de détection de la nociception per anesthésique. Celles employées en parc zoologique sont le monitoring de la fréquence cardiaque, de la pression artérielle et de la fréquence respiratoire ainsi que les réponses motrices aux stimulations chirurgicales. Malheureusement, ces méthodes sont non spécifiques et peuvent être influencées par l'état clinique de l'animal et son état de stress. Disposer d'une meilleure méthode de détection de la nociception, à la fois plus précoce, plus sensible et plus spécifique, comme il en existe dorénavant chez l'homme, permettrait de réagir plus tôt et d'adapter au mieux le plan analgésique de l'animal. Ce travail se propose ainsi d'évaluer la pertinence d'un moniteur basé sur la variabilité de la fréquence cardiaque, existant déjà en médecine humaine, pour détecter la survenue de phénomènes nociceptifs per opératoires.



## PARTIE 2 : Partie expérimentale

La détection de la nociception chez l'animal anesthésié est un point complexe et repose sur la détection de variations de paramètres physiologiques. Chez l'animal de zoo, les paramètres monitorés se bornent souvent à la fréquence cardiaque et/ou respiratoire, et parfois la pression artérielle. Cependant, ces signes sont souvent tardifs et non spécifiques, pouvant occasionner un déficit d'analgésie voire un surdosage anesthésique par déséquilibre de la balance analgésie / nociception.

Cette étude se propose d'évaluer la performance du moniteur PhysioDoloris® (Mdoloris Medical Systems, Lille, France), dont le principe de fonctionnement est décrit ci-après, pour détecter des événements nociceptifs et anticiper les réponses hémodynamiques associées chez quatre espèces de parc zoologique anesthésiées. Ce moniteur utilise le signal ECG pour évaluer la variabilité du rythme cardiaque et indique en temps réel un index dénommé Parasympathetic Tone Activity ou PTA.

Ce travail a été réalisé dans le cadre de la réserve zoologique de la Haute Touche (36290 Obterre, France).

Le projet a été validé par le comité d'éthique de VetAgro Sup (agrément n°1514).

### I. Matériel et méthode

#### I.1) Le moniteur PhysioDoloris®

Ce travail se propose d'évaluer la pertinence de l'index PTA (Parasympathetic Tone Activity) chez certaines espèces sauvages en captivité. Cet index est donné par le moniteur PhysioDoloris® (MDoloris Medical Systems, Lille, France). Développé initialement pour un usage chez l'homme, cet appareil a été validé et s'est révélé utile dans l'évaluation de la balance analgésie/nociception par le calcul d'un indice appelé Analgesia Nociception Index (ANI). Il a ensuite été adapté à l'animal par le calcul d'un autre indice, le PTA.

##### I.1.1) principe de mesure

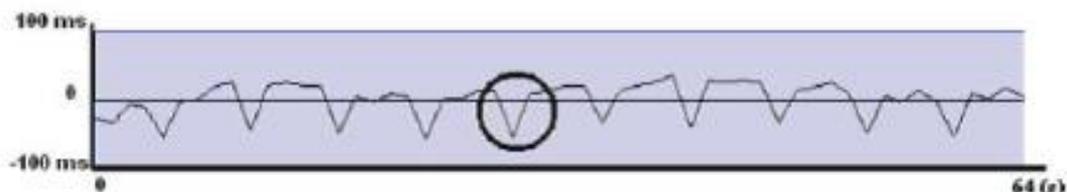
Le moniteur PhysioDoloris évalue la variabilité de la fréquence cardiaque et en déduit la prédominance du système nerveux parasympathique et l'état de la balance sympathovagale (Jeanne et al 2009a).

L'étude de la variabilité de la fréquence cardiaque est une méthode pour évaluer l'influence du système nerveux autonome sur le nœud sinusal et en particulier des variations des intervalles RR. L'analyse spectrale de ces variations, classiquement par une transformation de Fourier, permet de distinguer des variations de hautes fréquences (HF) sous l'influence principalement du système

parasympathique et des variations de basses fréquences (LF) sous l'influence combinée des systèmes ortho et parasympathique. Les variations HF dépendent essentiellement des mouvements respiratoires et sont communément regroupées sous l'entité arythmie sinusale respiratoire. Lors de l'inspiration, le système parasympathique est temporairement inhibé, conduisant à une augmentation de la FC. Ainsi la mesure de l'influence de la respiration sur la variabilité de la fréquence cardiaque permet de quantifier l'importance du tonus parasympathique de l'individu ou de l'animal. Comme il existe une balance entre les systèmes ortho et parasympathique, toute activation du système sympathique s'accompagne d'une inhibition du système parasympathique et inversement. En pratique, la mesure du rapport LF/HF permet d'estimer l'influence relative du contrôle sympathique et parasympathique sur le nœud sinusal. En particulier, lors de nociception, la stimulation sympathique associée entraîne une baisse des variations de hautes fréquences et une augmentation de celles de basses fréquences.

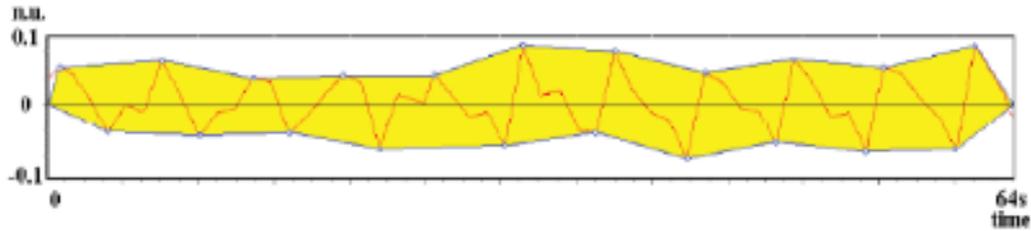
Le moniteur PhysioDoloris® utilise le signal électrocardiographique (ECG), il repère les ondes R et calcule les intervalles RR (soit entre deux ondes R consécutives). La suite de ces intervalles RR sur une période de temps donnée est appelée série RR. Les séries RR sont ensuite filtrées par un algorithme particulier qui permet d'exclure d'éventuels artefacts comme des extrasystoles ou des mouvements du sujet. L'algorithme remplace ces données erronées par des données corrigées. Chaque série RR est ensuite ré-échantillonnée à 8Hz puis isolée dans une fenêtre temporelle de 64 secondes. Pour supprimer l'influence de la FC de base du patient, la valeur moyenne de l'intervalle RR obtenue dans la fenêtre d'analyse est soustraite à chaque intervalle RR puis normalisée pour permettre une comparaison inter- et intra-individuelle.

Les séries RR centrées et normalisées moyennes (*figure 16*) sont ensuite filtrées dans la bande des hautes fréquences, sous influence du système nerveux parasympathique (bande passante de 0,15Hz à 0,5Hz) en utilisant un filtre à ondelettes à 4 coefficients de Daubeuchies, la transformation de Fourier n'étant pas applicable pour des courtes périodes de temps. Cela fournit des RRhf afin de ne conserver que les variations HF et d'afficher l'influence de l'arythmie sinusale respiratoire, qui correspond au ton parasympathique du patient. L'amplitude de la série RR normalisée et filtrée est comprise entre 0 et 0,2 (unité normalisée).



**Figure 16** - Série RR montrant le motif respiratoire (d'après Jeanne et al. 2009b)

Les valeurs minimales et les maximales des séries RRhf sont détectées et les aires sous la courbe (AUC) sont calculées (*figure 17*) : afin d'avoir une valeur plus fiable, le calcul est effectué sur 4 intervalles de 16ms chacun sur la série RR, la plus petite surface de ces 4 sous-fenêtres (AUCmin) est retenue. Cette surface caractérise l'aire d'influence de la respiration et donc du parasympathique.



**Figure 17** - Matérialisation de l'aire d'influence de la respiration sur la série RR normalisée (d'après Jeanne et al. 2009b)

L'ANI, index adapté à l'homme, est obtenu ensuite par le calcul suivant :

$$ANI = 100 * (5.1 * AUC_{min} + 1.2) / 12.8$$

L'index est compris entre 0 et 100, il caractérise une fraction de la surface d'influence de la respiration, reliée au système parasympathique : une valeur élevée correspond à un tonus parasympathique fort, et donc un tonus sympathique faible. A l'inverse, lors d'activation du système orthosympathique comme lors de nociception, le tonus parasympathique diminue et l'ANI aussi.

L'ANI est calculé en temps réel de deux façons :

- L'ANLi, instantané, calculé toutes les 4 secondes
- L'ANIm, moyen, calculé par la moyenne des ANLi sur 4 minutes.

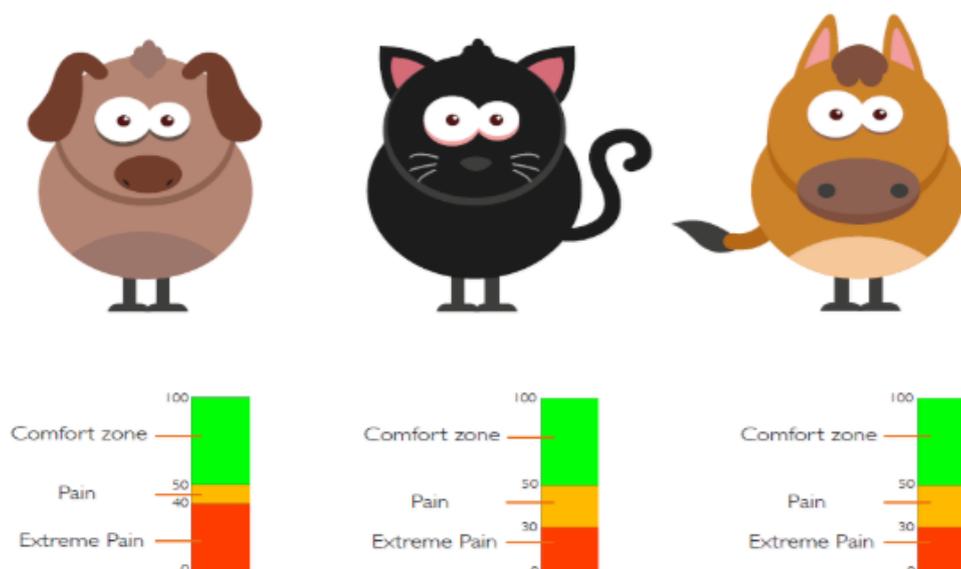
Pour l'animal, le PTA se calcule de cette façon :

$$PTA = (100 * [5.1 * AUC_{min} + 1.2] / 12.8) * A$$

Ici, le coefficient A est un nombre propre à chaque espèce, déterminé pour conserver une valeur de l'index entre 0 et 100 : par exemple, il est de 100/161 chez le chien et de 100/171 chez le chat. Comme l'ANI, le PTA est calculé de deux façons, un PTAi toutes les 4 secondes et un PTAm comme moyenne sur 4 minutes.

### 1.1.2) Interprétation des index ANI et PTA

Lorsque la valeur de l'ANI ou du PTA est haute, ceci signifie que le tonus parasympathique domine et donc, dans un contexte chirurgical, que le patient ne ressent pas ou peu de stress nociceptif. A partir de cette constatation, des seuils de confort ont été définis chez les trois espèces animales pour lesquelles l'indice PTA a été adapté (chien, chat et cheval) (figure 18).



**Figure 18** - Seuils utilisés chez les 3 espèces chez lesquelles il existe un indice PTA (d'après le site internet de Mdoloris)

Il a également été déterminé des facteurs autres que la nociception pouvant influencer l'indice PTA tels que :

- La survenue d'arythmies
- La présence de mouvements ou de raideur musculaire
- L'administration de molécules inotropes ou chronotropes positives (atropine, catécholamines) ou négatives ( $\alpha$ -2-agonistes)
- Un mauvais positionnement des électrodes ECG
- La présence d'interférences électriques
- Une impédance élevée du système de recueil source de l'ECG

### I.1.3) Pertinence et indications des index ANI et PTA

La variabilité de la FC (VFC) pendant l'anesthésie générale peut être difficile à interpréter car résultant d'une interaction entre hypnose, analgésie et effet des médicaments de l'anesthésie sur le système nerveux autonome. Si les agents anesthésiques ont tendance à déplacer la balance sympathovagale vers le parasympathique, une stimulation nociceptive présente un effet inverse. Les index PTA et ANI présentent l'intérêt majeur de permettre une évaluation de la balance sympathovagale en temps réel, à l'inverse des méthodes classiques d'évaluation de la VFC qui sont différées dans le temps.

Chez l'homme, des études ont mis en évidence qu'une variation de l'ANI permettait de prévoir des variations hémodynamiques à la suite d'une stimulation nociceptive et s'avérait être un indicateur plus précoce mais également plus sensible de la balance analgésie/nociception que les variations hémodynamiques (Jeanne et al. 2012, Funcke et al. 2017). Ainsi, l'utilisation de cet index a permis d'optimiser l'administration d'analgésiques durant une chirurgie (Logier et al. 2011, Jeanne et

al. 2014, Funcke et al. 2017). A cet effet, c'est la mesure de l'ANIm qui est privilégiée, car elle permet de s'affranchir de certains biais de mesure (arythmie, apnée, fréquence respiratoire irrégulière...) (Faure and Pranczer 2011, Gruenewald 2013). Cependant, il semble que l'ANli serait plus pertinent pour prédire des réactions à des stimuli chirurgicaux brefs comme une incision cutanée (Jeanne et al. 2014)

Enfin, certaines études se sont également consacrées à l'intérêt de l'ANI pour la prédiction d'un réveil d'anesthésie agité. Deux études ont montré des résultats différents sur le sujet, d'après Stental et al (2015) il apparaît que l'utilisation du moniteur ANI durant une anesthésie ne permet pas un meilleur réveil mais l'étude de Boselli (Boselli, BJA 2014) tend à montrer que l'ANI pourrait prédire la douleur au réveil.

Chez des patients éveillés, l'ANI a été utilisé avec succès pour déterminer le niveau de stress d'une personne (Ledowski Tiong et al. 2013, Jeanne et al. 2014, Jess et al. 2016).

En comparaison, peu d'études se sont intéressées à la validation de l'index PTA chez l'animal. Il n'a pas encore été prouvé qu'une variation de PTA puisse évaluer efficacement la balance analgésie/nociception et prédire des variations hémodynamiques mais une étude chez le chien a donné des résultats prometteurs (Mansour et al. 2017). Une thèse a été menée chez le chat indiquant que le PTA semble assez performant pour l'évaluation de la balance analgésie/nociception chez cette espèce mais n'a pas permis de prédire les variations hémodynamiques associées à nociception (Puigventos 2017).

#### I.1.4) Fonctionnement du moniteur chez l'animal

Le moniteur est composé d'un système d'acquisition (boîtier et câble ECG) et d'un système de traitement des données associé à un écran, permettant un transfert des données par une interface USB.

Le câble ECG est constitué de 3 brins dont les électrodes sont fixées à des pinces crocodiles placées au niveau des plis de peau des deux membres antérieurs et du postérieur droit afin d'obtenir un signal en dérivation D2. Du gel échographique ou de l'alcool peut être rajouté sur les pinces pour améliorer la qualité du signal (Lefebvre 2016).

Une fois les pinces positionnées, le moniteur est allumé et propose à l'utilisateur un choix d'espèce entre le chien (petit et grand gabarit), le chat et le cheval. Une fois l'espèce choisie, l'acquisition est lancée, précédée par une étape de calibration. Lors de son fonctionnement, l'écran du moniteur affiche (*figure 19*) :

- Le graphique des variations au cours du temps du PTAi (courbe jaune) et du PTAm (courbe orange) : encart du haut
- Le graphique des séries RR recentrées, normalisées et filtrées en hautes fréquences et l'aire sous la courbe : encart du milieu
- Le tracé ECG : encart du bas
- Les valeurs numériques du PTAi en jaune et du PTAm en orange
- La valeur de l'énergie qui correspond à la valeur de la puissance spectrale totale du système parasympathique. Une variation brutale de cet index indique que la valeur du PTA calculée à ce moment n'est pas fiable
- La valeur de la fréquence cardiaque

- Un voyant signalant la qualité de l'ECG : vert lorsqu'elle est bonne, rouge dans le cas contraire
- L'heure



Figure 19 - Ecran du moniteur en cours d'acquisition (photo personnelle)

Des boutons tactiles permettent différentes actions :

- Sortie patient : cette action permet d'arrêter l'acquisition
- Navigation PTA : ceci permet de changer le mode d'affichage de la courbe PTA
- Paramètres : il permet de régler divers paramètres ou d'ajouter des indicateurs sur la courbe de PTA (comme les moments des stimulations chirurgicales)
- Capture d'écran : ceci permet de sauvegarder l'affichage de l'écran à un temps donné

Si l'index PTA a été développé initialement pour une utilisation chez le chien, le chat et le cheval, ses modalités de calcul permettent d'augurer qu'il puisse être pertinent pour d'autres espèces. En particulier, la disponibilité d'un instrument permettant de détecter la nociception peut s'avérer pertinente pour des espèces chez lesquelles une évaluation clinique et comportementale de la douleur peut être délicate comme les espèces sauvages captives. L'objectif de ce travail expérimental était ainsi d'évaluer la fiabilité du moniteur pour l'évaluation de la balance analgésie/nociception dans quelques espèces sauvages détenues en parc zoologique.

### I.1.5) Adaptation du moniteur chez les espèces exotiques

Le moniteur a été développé chez le cheval, le chien et le chat. Après une première série de tests chez les animaux de zoo, plusieurs problèmes sont apparus du fait de la méconnaissance de ces espèces et de leur différence d'ECG par rapport aux trois espèces domestiques pour lesquelles le moniteur a été calibré. Il a notamment été constaté qu'en plafonnant le PTA à 100, il y avait une perte d'information chez certaines grandes espèces comme les cerfs cochons. De plus, les amplitudes d'ECG étant assez variables entre des petits gabarits comme les lémuriens ou de gros comme les sikas du Japon, le moniteur rencontrait des problèmes de décompte des ondes R (parfois il les dédoublait, d'autres fois il n'en comptait qu'une sur 2). Ces erreurs ont été rapportées au laboratoire et une mise à jour portant sur les points suivants a été effectuée :

- Calcul du PTA modifié pour qu'il ne se plafonne plus à 100
- Filtrage ECG placé entre 0.7Hz et 25Hz
- Détecteur QRS modifié pour que la FC minimale soit de 10bpm, la maximale de 300bpm et la période réfractaire de 200ms

Ces changements ont abouti à la création d'une « Version zoo » du moniteur (*figure 19*), qui a été utilisée pour cette étude.

Après ces modifications, les acquisitions ont été faites sans problème particulier la plupart du temps. Les animaux pour lesquels le moniteur n'était pas tout à fait performant ont été retirés de l'étude.

## I.2) Population étudiée

### I.2.1) Choix des animaux

L'étude a été menée à la réserve zoologique de la Haute Touche (36290 Obterre, France). Les animaux inclus dans l'étude étaient des animaux du parc ayant subi des anesthésies entre le 27 novembre 2017 et le 25 janvier 2018 pour diverses interventions planifiées (ovum pick up ou OPU soit des prélèvements d'ovocytes, déplacement d'enclos, bilan gériatrique). Quatre espèces différentes ont été choisies pour l'étude : cerf cochon (*Axis porcinus*) (*figure 20*), markhor (*Capra falconeri*) (*figure 21*), sika du Japon (*Cervus nippon pseudaxis*) (*figure 22*) et divers lémuriens (*Eulemur macaco*, *Eulemur rubriventer*, *Eulemur coronatus*, *Lemur catta*) (*figure 23*).

### I.2.2) Critères d'inclusion

Les animaux sélectionnés étaient des animaux présumés en bonne santé, anesthésiés pour les interventions suivantes :

- Cerfs cochon : anesthésiés pour être identifiés par une pose de boucle à l'oreille et changés d'enclos

- Sikas du Japon et markhors : anesthésiés pour des prélèvements d'ovocytes (OPU) dans le cadre d'un protocole d'étude mené sur le parc
- Lémuriens : anesthésiés pour des prises de sang et des échographies rénales afin de faire un bilan gériatrique de ces individus

Dans le cas des lémuriens, les individus appartenaient à 4 espèces différentes (Lemur catta, Eulemur macaco, Eulemur coronatus et Eulemur rubriventer). Cependant, ils ont été regroupés ensemble car tous classés dans la même famille : les Lémuridés et donc ayant des caractéristiques physiologiques suffisamment proches pour être comparés.

### 1.2.3) Critères d'exclusion

Les critères d'exclusion étaient les suivants : animaux ayant nécessité une réanimation ou l'injection de molécules non prévues au protocole anesthésique du fait d'une complication anesthésique (hypotension ou arrêt cardio-respiratoire en particulier).

Au final, 30 animaux ont été inclus dans l'étude :

- 9 lémuriens
- 7 cerfs-cochon
- 9 sikas du Japon
- 5 markhors

Pour chaque animal, étaient notés l'espèce (nom scientifique), l'âge, le poids, le niveau ASA (de 1 à 5) s'il était connu à l'avance, le sexe, le numéro de puce électronique (si animal pucé) ou de boucle (si animal bouclé) et la procédure à effectuer sous anesthésie. Toutes ces informations sont regroupées dans l'annexe 1.

### 1.3) Protocole expérimental

Les animaux de l'étude ont été anesthésiés puis des données de monitoring ont été récoltées selon un protocole précis. Ce protocole diffère pour chaque espèce d'animal.

### 1.3.1) Les cerfs cochons



**Figure 20** – Photographie d'un cerf cochon (photo personnelle)

#### 1.3.1.1) Anesthésie

Les animaux ont été capturés par :

- Contention chimique par télé-anesthésie
- Contention physique grâce à un filet puis injection d'anesthésique

Dans les deux cas, le protocole anesthésique était le suivant (soit mis dans la flèche soit dans la seringue selon le type de contention) :

- Induction : médétomidine (50 $\mu$ g/kg) et kétamine (2.5mg/kg) à un dosage basé sur 40kg de poids vif
- Maintien : isoflurane (si nécessaire) dans 100% d'oxygène après intubation

Une fois l'animal anesthésié dans son enclos, il était transporté par voiture (en caisse si attrapé au filet ou sur une bâche si contention chimique) jusqu'à la salle d'examen contenant les installations nécessaires au maintien et au monitoring de l'anesthésie. Si nécessaire, un bolus de kétamine était administré par voie IV pour approfondir l'anesthésie. L'animal était ensuite intubé grâce à un laryngoscope et un cathéter intraveineux était posé sur la veine saphène latérale droite. Une fluidothérapie à l'aide de NaCl 0.9% était dispensée durant toute l'intervention au débit de 10mL/kg/h.

Une fois la procédure terminée, l'administration d'isoflurane était arrêtée et l'animal était conduit dans un box de réveil. Une injection d'atipamézole à 0.25mg/kg était alors effectuée. Dès que l'animal était capable de déglutir, la sonde d'intubation était retirée et l'animal était laissé dans son box sous surveillance jusqu'à son réveil complet.

### *1.3.1.2) Procédure menée : bouclage et prise de sang*

Les animaux étaient anesthésiés pour être passés d'un enclos à un autre. Les vétérinaires du parc souhaitaient profiter de la procédure pour effectuer des prélèvements comme des biopsies de peau ou des prises de sang (à la veine jugulaire), mais aussi vérifier leur identification et les boucler.

Les cerfs étaient placés en décubitus latéral gauche sur la table d'examen. Après intubation, différents paramètres étaient monitorés : la fréquence respiratoire, la saturation en oxygène et la pression artérielle par méthode oscillométrique grâce au moniteur VetCare® (Surgivet, USA) et l'ECG, la fréquence cardiaque et le PTA grâce au moniteur PhysioDoloris®. Le brassard de pression était placé sur le segment proximal de l'antérieur droit et était un modèle UP 0925. Les pinces ECG du moniteur PTA étaient placées sur les plis axiaux des deux antérieurs et sur le pli de l'aîne du postérieur gauche.

Puis, deux stimuli nociceptifs étaient effectués et utilisés pour la prise de données PTA : clampage de l'espace interdigité d'un des membres et bouclage au niveau de l'oreille (gauche pour les mâles et droite pour les femelles). En dehors des mesures de PTA, des prises de sang à la veine jugulaire droite ont été réalisées sur tous les animaux, et également des biopsies de peau sur le premier cerf cochon.

## 1.3.2) Les markhors

### *1.3.2.1) Anesthésie*

Les animaux étaient enfermés ensemble dans un box la veille de l'intervention. Le jour de l'opération, l'animal à anesthésier était isolé dans un box adjacent avec barrière amovible afin de lui injecter une préparation anesthésique en intramusculaire. Le protocole était basé sur 30 kg de poids vif et consistait en 4mg/kg de kétamine et 40µg/kg de médétomidine. Chaque animal était ensuite intubé et un relais anesthésique volatil à l'isoflurane était effectué. Un cathéter était posé à la veine céphalique droite ou gauche afin de dispenser une fluidothérapie à 10mL/kg/h de NaCl 0.9%. Pour certains animaux, l'intubation nécessitait de devoir repousser l'anesthésie par un bolus de kétamine. Diverses injections étaient alors réalisées :

- Pénicilline G/streptomycine à la dose de 13mg/kg basé sur 30kg (Shotapen® en IM)
- Ivermectine à la dose de 0,2mg/kg (Cevamec® en SC)
- Meloxicam à la dose de 0.5mg/kg (Emdocam® en SC)

Une fois l'intervention terminée, les animaux étaient emmenés en box de réveil et une injection d'atipamézole (0.2mg/kg) était effectuée. Dès que l'animal était capable de déglutir, il était extubé et laissé en box de réveil jusqu'au lendemain.



**Figure 21** – Photographie d'un markhor (photo personnelle)

#### *1.3.2.2) Procédure menée : prélèvement d'ovocytes (OPU)*

Après induction de l'anesthésie, les animaux étaient placés en décubitus dorsal sur une table inclinable et les 4 membres étaient attachés en extension. Le monitoring anesthésique était semblable à celui mis en place pour les cerfs cochons, à l'exception du brassard de pression qui était parfois placé sur le membre antérieur gauche par commodité. L'abdomen des animaux était tondu et nettoyé (lavage chirurgical à la Bétadine) en salle de préparation. Puis, la table était emmenée dans la salle de chirurgie adjacente, elle était basculée pour que l'animal soit placé en position de Trendelenburg, la tête en bas. L'intervention chirurgicale consistait en une laparoscopie avec 3 ponctions de la cavité abdominale pour introduire une caméra, une pince et une aiguille d'aspiration. Les ovaires étaient visualisés puis saisis avec la pince, ensuite l'aiguille d'aspiration permettait de récolter les ovocytes.

Une fois la procédure terminée, la paroi abdominale était suturée avec un point en croix par ouverture et l'animal était réveillé dans un box approprié au calme.

### 1.3.3) Les sikas du Japon



**Figure 22** – Photographie de quelques sikas du Japon (photo personnelle)

#### *1.3.3.1) Anesthésie*

Les sikas étaient anesthésiés de façon similaire à celle des markhors à l'exception de la fluidothérapie et du cathéter intra veineux qui n'étaient pas mis en place. Le protocole anesthésique était le suivant : 2.5mg/kg de xylazine, 2.5mg/kg de kétamine (basés sur 40kg avec éventuellement des boli de kétamine) par voie intramusculaire suivi d'isoflurane après intubation. Les injections de pénicilline, ivermectine et méloxicam étaient également effectuées, à la même posologie mais basée sur 40kg.

Pour le réveil, le même protocole était suivi avec une injection d'atipamézole à 60µg/kg basée sur 40kg.

#### *1.3.3.2) Procédure menée : prélèvement d'ovocytes (OPU)*

Les Sikas du Japon ont subi exactement la même procédure que les markhors.

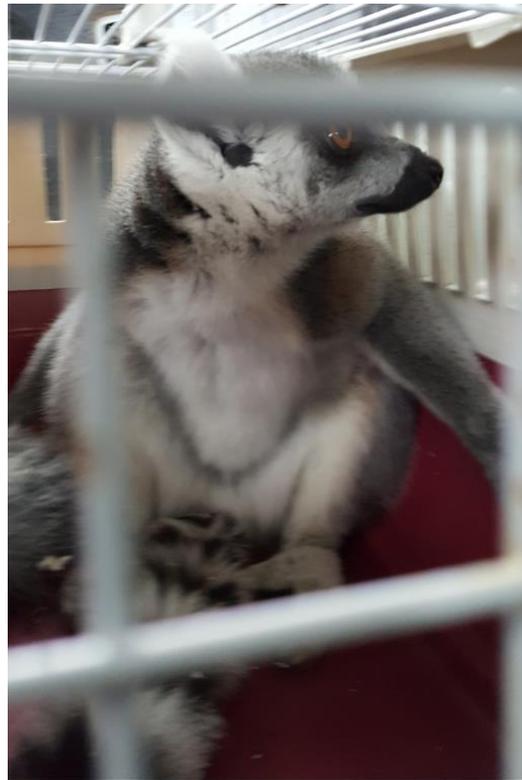
### 1.3.4) Les lémuriers

#### *1.3.4.1) Anesthésie*

Les animaux étaient attrapés à l'aide d'un filet et de gants en cuir puis placés dans une cage vari kennel®. Ils étaient ensuite ramenés en salle d'examen et l'anesthésie était induite à l'aide d'isoflurane en positionnant la cage dans un sac poubelle relié à une machine d'anesthésie volatile. Une fois l'animal inconscient, il était sorti de la cage et l'anesthésie était maintenue par voie volatile à l'aide d'isoflurane administré au masque. Une perfusion sous-cutanée de 20mL de NaCl 0.9% était administrée et une bouillotte était placée sous l'animal durant toute l'intervention pour limiter la

survenue d'une hypothermie. En fin d'intervention, l'animal était replacé dans sa cage jusqu'à son réveil. Lorsque l'état de conscience était jugé satisfaisant, l'animal était ramené dans son enclos.

Parmi les 9 individus, 2 ont été anesthésiés avec un protocole différent : injection intramusculaire de médétomidine 50µg/kg et kétamine 4mg/kg (basé sur 2kg de poids vif) puis maintien à l'isoflurane par un masque. L'anesthésie était réversée par une injection intramusculaire de 0.25mg/kg d'atipamézole.



*Figure 23 – Photo d'un Maki catta (photo personnelle)*

#### *1.3.4.2) Procédure menée: bilan gériatrique*

Ces animaux étaient tous des individus âgés de 10 ans ou plus, il était donc important de faire une évaluation de leur fonction rénale. Une fois anesthésiés, les animaux étaient placés sur la table d'examen en décubitus dorsal et le même type de monitoring était appliqué que pour les autres espèces avec toutefois un brassard plus petit (de type UI 0515) placé sur le membre antérieur droit. Ensuite, une prise de sang était effectuée à la veine fémorale droite ou gauche et une échographie des reins était réalisée. Un clampage volontaire de l'espace interdigité d'un membre était ensuite appliqué. Enfin, une réhydratation sous cutanée à base de 20mL de NaCl 0.9% était administrée entre les scapulas. Pour certains individus, des radiographies et des biopsies de masses étaient également effectuées.

Pour tous les animaux, les doses d'anesthésiques réellement injectées (rapportées au véritable poids de chaque individu et en tenant compte des bolus supplémentaires nécessaires) ont été reportées dans l'annexe 2.

#### I.4) Design expérimental

Pour chaque procédure, les temps d'intérêt suivants ont été retenus :

- Pour les cerfs cochons : temps steady state ( $T_{stst}$ ) temps « basal » avant toute stimulation chirurgicale, clampage de l'espace interdigité ( $T_{clamp}$ ), bouclage de l'oreille ( $T_{boucl}$ ) et temps à la fin de la procédure en l'absence de toute stimulation avant le réveil ( $T_{fin}$ )
- Pour les markhors et les sikas : temps steady state ( $T_{stst}$ ) temps « basal » avant toute stimulation chirurgicale et premier trocardage de la cavité abdominale ( $T_{troc}$ )
- Pour les lémuriens : temps steady state ( $T_{stst}$ ) temps « basal » avant toute stimulation chirurgicale, clampage de l'espace interdigité ( $T_{clamp}$ ) et perfusion sous-cutanée ( $T_{perf}$ )

Pour chaque temps d'intérêt, les paramètres suivants étaient relevés au moment même du temps d'intérêt ( $T_0$ ) et 1, 3 et 5 minutes après ( $T_1$ ,  $T_3$  et  $T_5$ ) : la pression artérielle systolique (PAS, lue sur le moniteur VetCare®), la fréquence cardiaque (FC) et le PTAm (lus sur le moniteur PhysioDoloris®).

La figure 24 récapitule les temps d'intérêt par procédure.

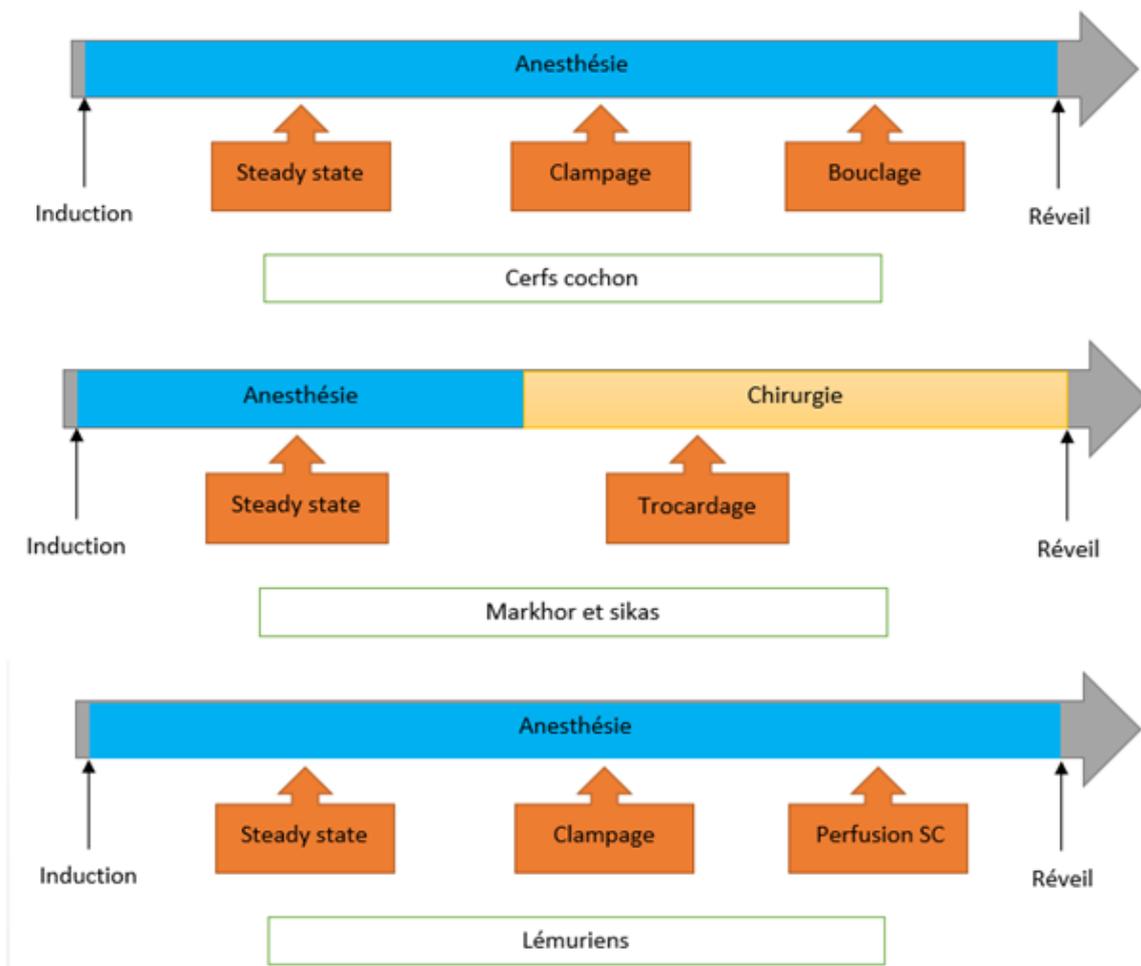


Figure 24 - Diagramme des différents temps d'intérêt au cours du temps par procédure (schéma personnel)

## I.5) Analyse statistique

Une matrice créée à l'aide d'un tableur (logiciel Excel®) a permis de compiler toutes les données récoltées. Il a été créé une matrice par espèce avec par ligne chaque individu et par colonne les données aux différents temps d'intérêt pour T<sub>0</sub>, T<sub>1</sub>, T<sub>3</sub> et T<sub>5</sub>. Ensuite, pour chaque colonne de données l'écart type et la moyenne étaient calculés. Les variations dynamiques en pourcentage ont également été calculées pour chaque indice et chaque temps d'intérêt. Par exemple, la variation dynamique de PTA entre T<sub>0</sub> et T<sub>1</sub>, notée ΔPTA<sub>1</sub>, se calcule par :

$$\Delta PTA_1 = (PTA_1 - PTA_0) / [(PTA_1 + PTA_0)/2] * 100.$$

La normalité de la distribution a été évaluée par visualisation des diagrammes Q-Q et par réalisation d'un test K2 d'Agostino-Pearson.

Les données ne suivant pas une distribution normale, des tests non paramétriques ont été effectués. Afin de comparer la variation dans le temps des différents paramètres (PTA, PAS et FC), des tests de Friedman ont été réalisés pour chaque paramètre et pour tous les temps d'intérêt. En cas de variation significative, un test de Dunn pour comparaison multiple était appliqué a posteriori au temps concerné afin de déterminer quelles étaient les périodes (T<sub>0</sub>, T<sub>1</sub>, T<sub>3</sub> et T<sub>5</sub>) significativement différentes.

La performance de la variation de ΔPTA à 1 minute (ΔPTA1min) pour prédire un évènement hémodynamique dans les 3 minutes suivant un évènement nociceptif est évaluée en calculant l'AUC d'une courbe de la fonction d'efficacité du receveur (ROC) en utilisant les données des différents temps chirurgicaux et de référence.

Un résultat associé à une p-value inférieure à 0.05 était considéré comme statistiquement significatif.

## II. Résultats

Quatre espèces d'animaux ont été incluses dans l'étude, avec au total 30 animaux. Pour la plupart d'entre eux, les données étaient correctement exploitables, mais dans le cas des markhors et des sikas, certaines difficultés techniques ont parfois empêché un bon recueil durant toute la procédure. Une deuxième session d'OPU a permis de recueillir des données, exploitables cette fois. Les données des 30 animaux ont donc pu être analysées.

Les données démographiques concernant les animaux inclus dans l'étude (âge, sexe, poids) sont regroupées dans l'annexe 1.

### II.1) Variation des paramètres au cours du temps

Analysons les résultats pour chaque espèce.

#### II.1.1) Les cerfs cochons

Les valeurs moyennes et les variations dynamiques pour le PTA, la fréquence cardiaque et la pression artérielle systolique pour chaque temps d'intérêt sont disponibles dans les tableaux suivants (II et III) ainsi que les résultats des tests statistiques sur les séries de données (tableau IV).

**Tableau II** - Valeur du PTA, de la fréquence cardiaque (FC) et de la pression artérielle systolique (PAS) pour les 7 cerfs cochons de l'étude aux différents temps d'intérêt, données exprimées en moyenne +/- écart type, \*  $p < 0,05$ , indique une variation significative par rapport au temps initial

Paramètres	PTA				FC (bpm)				PAS (mmHg)			
	Initial	1min	3min	5min	Initial	1min	3min	5min	Initial	1min	3min	5min
Stst	115,13 +/- 30	117,5 +/- 33	122,75 +/- 29	124,5 +/- 31	69,75 +/- 18	68 +/- 17	66,75 +/- 16	66,13 +/- 13	118,63 +/- 18	120 +/- 18	116,86 +/- 10	122,13 +/- 19
Clamp	131,5 +/- 4	133 +/- 13	133,75 +/- 16	136,5 +/- 19	57,5 +/- 6	56,25 +/- 5	61,75 +/- 9	56,25 +/- 5	110,33 +/- 8	109,33 +/- 8	111 +/- 8	*107,67 +/- 5
Boucl	113,14 +/- 35	113,71 +/- 32	118,57 +/- 28	122,43 +/- 17	68,29 +/- 9	66,71 +/- 11	66,29 +/- 8	*64,86 +/- 7	111,86 +/- 21	111,29 +/- 20	110,14 +/- 21	110,86 +/- 21
Fin	112,4 +/- 29	108,8 +/- 32	118,6 +/- 19	*121,6 +/- 19	61,8 +/- 7	62 +/- 7	62 +/- 8	61,2 +/- 7	112,75 +/- 11	110,5 +/- 12	111,25 +/- 13	110 +/- 17

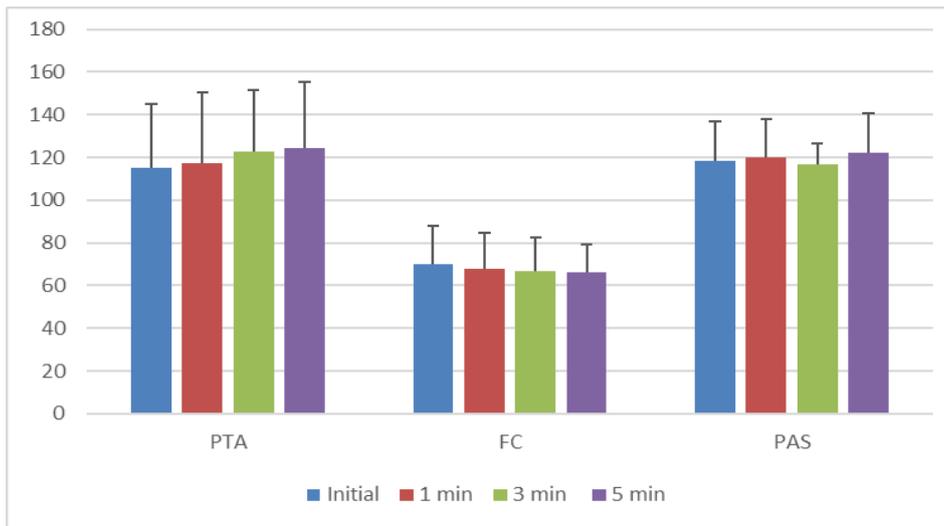
**Tableau III** - Variations dynamiques (en pourcentage) du PTA, de la fréquence cardiaque (FC) et de la pression artérielle systolique (PAS) pour les cerfs cochons aux différents temps d'intérêt, données exprimées en moyenne +/- écart type, \*  $p < 0,05$ , indique une variation significative par rapport au temps initial

Paramètres	PTA			FC			PAS		
	$\Delta$ PTA 1min	$\Delta$ PTA 3min	$\Delta$ PTA 5min	$\Delta$ FC 1min	$\Delta$ FC 3min	$\Delta$ FC 5min	$\Delta$ PAS 1min	$\Delta$ PAS 3min	$\Delta$ PAS 5min
Stst	1,5 +/- 7	7,6 +/- 16	8,2 +/- 24	-2 +/- 7	-3,6 +/- 10	-4 +/- 12	1,2 +/- 3	-22 +/- 72	2,9 +/- 7
Clamp	0,8 +/- 10	1,2 +/- 14	3 +/- 16	-2,1 +/- 5	6,7 +/- 18	-2,1 +/- 7	-1 +/- 1	0,6 +/- 1	*-2,4 +/- 4
Boucl	1 +/- 9	6,4 +/- 24	11,1 +/- 29	-2,7 +/- 4	-2,9 +/- 2	*5 +/- 4	-0,4 +/- 2	-1,6 +/- 2	-0,8 +/- 1
Fin	-4,6 +/- 7	7,3 +/- 14	9,9 +/- 14 *	0,2 +/- 3	0,1 +/- 5	-1 +/- 6	-2,1 +/- 2	-1,6 +/- 3	-3 +/- 6

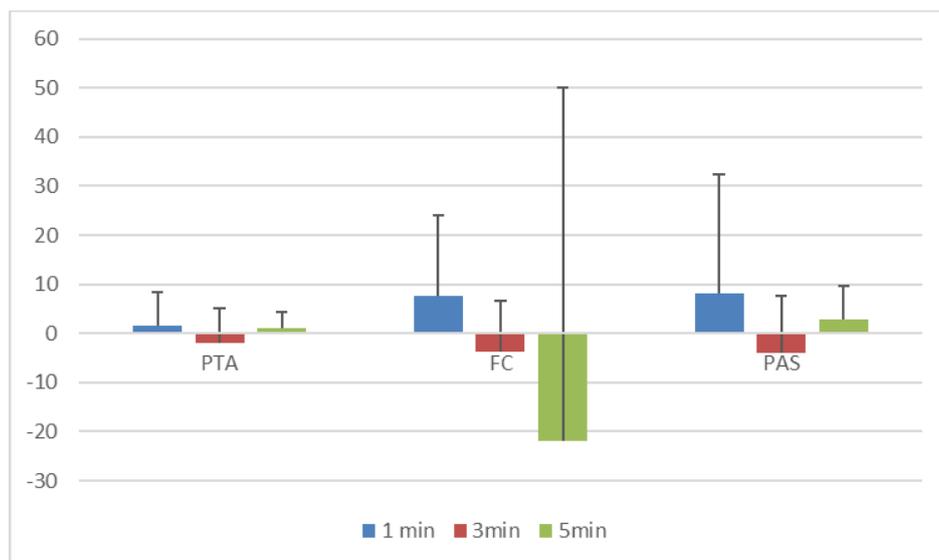
**Tableau IV** - Résumé des résultats des tests statistiques menés sur les data des cerfs cochons (pour la significativité 1 = oui, 0 = non)

		Stst FC	Stst PAS	Stst PTA	Clamp FC	Clamp PAS	Clamp PTA	Boucl FC	Boucl PAS	Boucl PTA	Fin FC	Fin PAS	Fin PTA
	p-value	0,05	0,05	0,1993	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,6415	0,787	0,05
Friedman	Significatif	1	1	0	1	1	1	1	1	1	0	0	1
	Paire différente	0	0		0	T0 et T5	0	T0 et T5	0	0			T0 et T5
Dunn	Sens de variation	0	0		0	Diminution	0	Diminution	0	0			Augmentation

Aucune variation significative n'a été notée pour le temps Stst (figures 25 et 26).

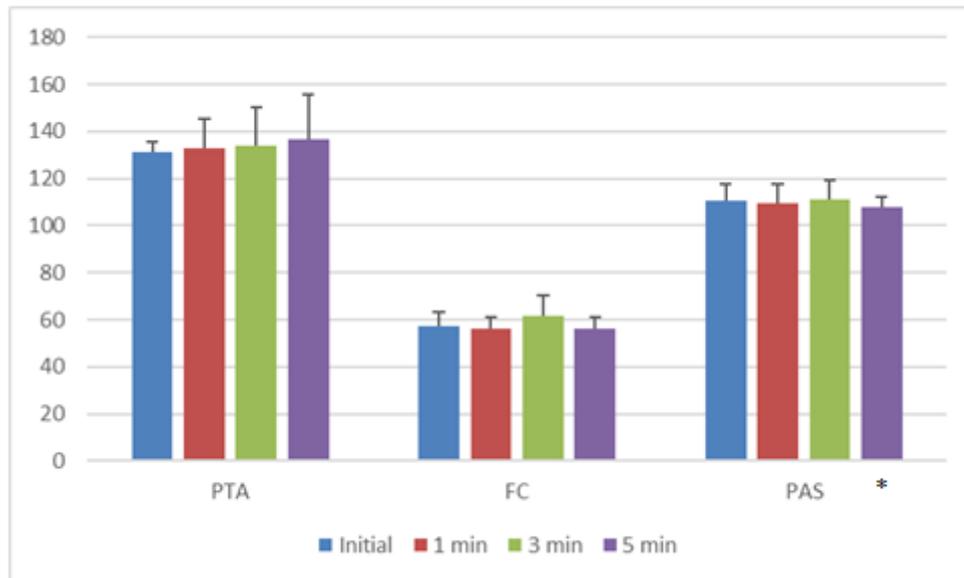


**Figure 25** - Evolution au cours du temps de la valeur de PTA (UI), FC (bpm) et PAS (mmHg) au temps Stst, données exprimées en moyenne +/- écart type

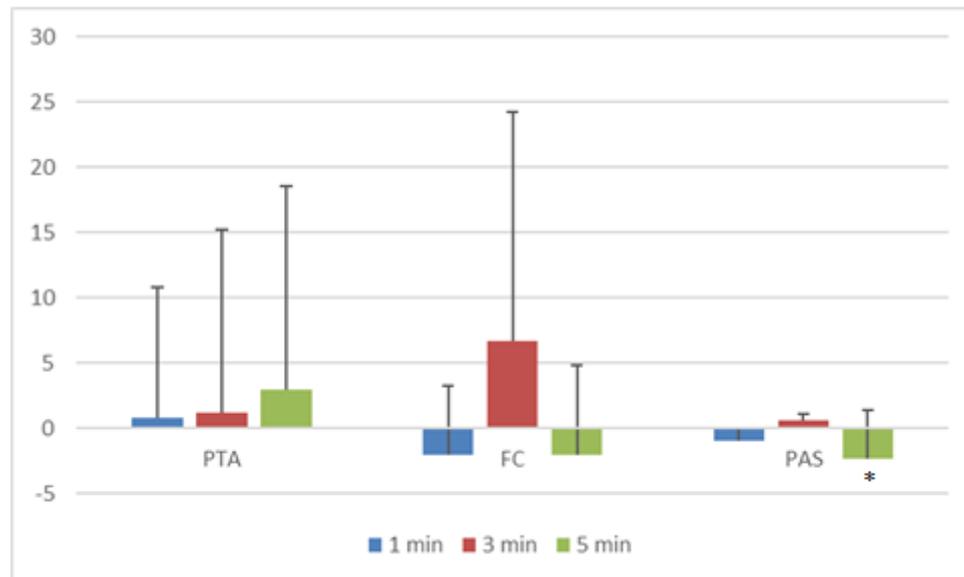


**Figure 26** - Evolution au cours du temps de la variation dynamique de PTA (UI), FC (bpm) et PAS (mmHg) au temps Stst, données exprimées en moyenne +/- écart type

Au temps Clamp, seule une diminution significative (2.4%) de PAS à T5 a été notée (figures 27 et 28).

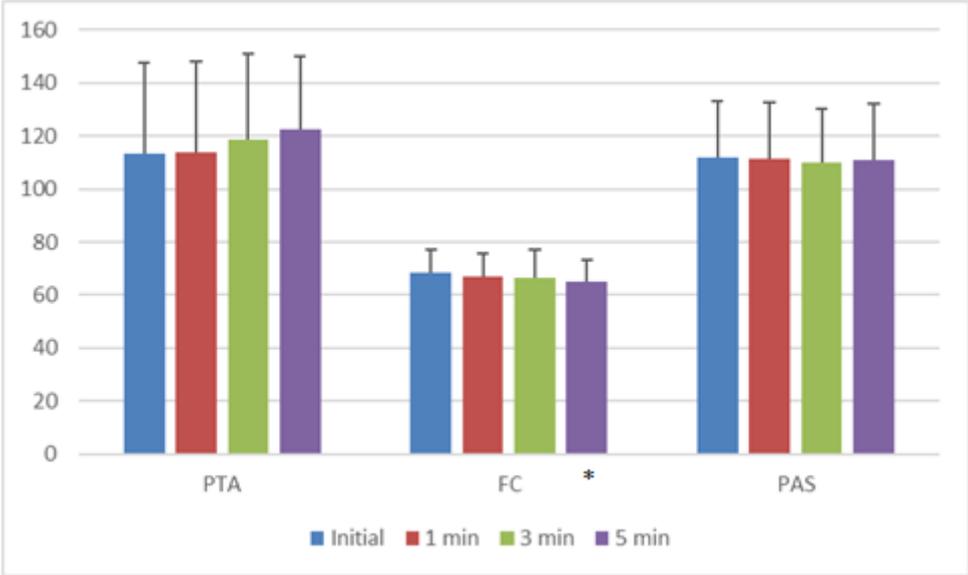


**Figure 27** - Evolution au cours du temps de la valeur de PTA (UI), FC (btm) et PAS (mmHg) au temps Clamp, données exprimées en moyenne +/- écart type, \*  $p < 0,05$ , indique une variation significative par rapport au temps initial

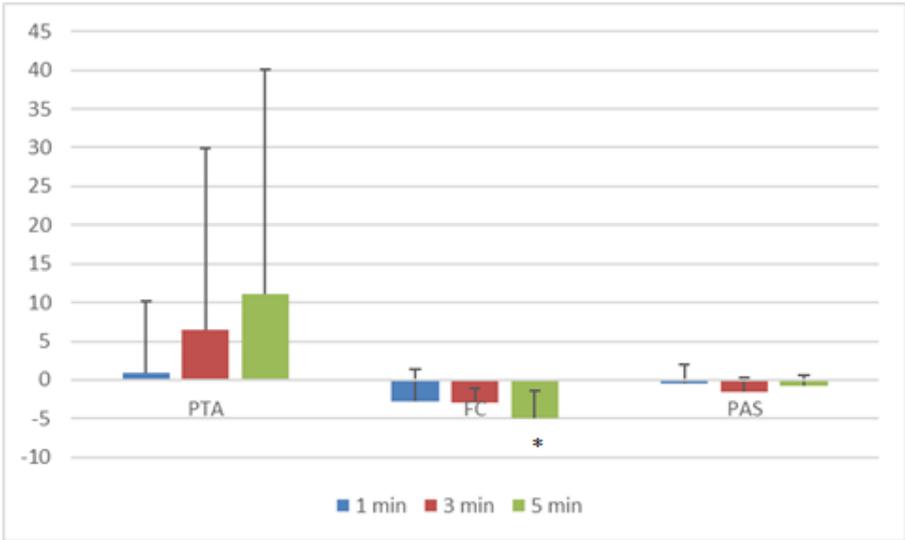


**Figure 28** - Evolution au cours du temps de la variation dynamique de PTA (UI), FC (btm) et PAS (mmHg) au temps Clamp, données exprimées en moyenne +/- écart type, \*  $p < 0,05$ , indique une variation significative par rapport au temps initial

Au temps Boucl, aucune variation significative du PTA n'a été notée, de même pour la pression artérielle. Seule la fréquence cardiaque a significativement baissé (diminution de 5% à 5min) à T<sub>5</sub> que à T<sub>0</sub> (figures 29 et 30).

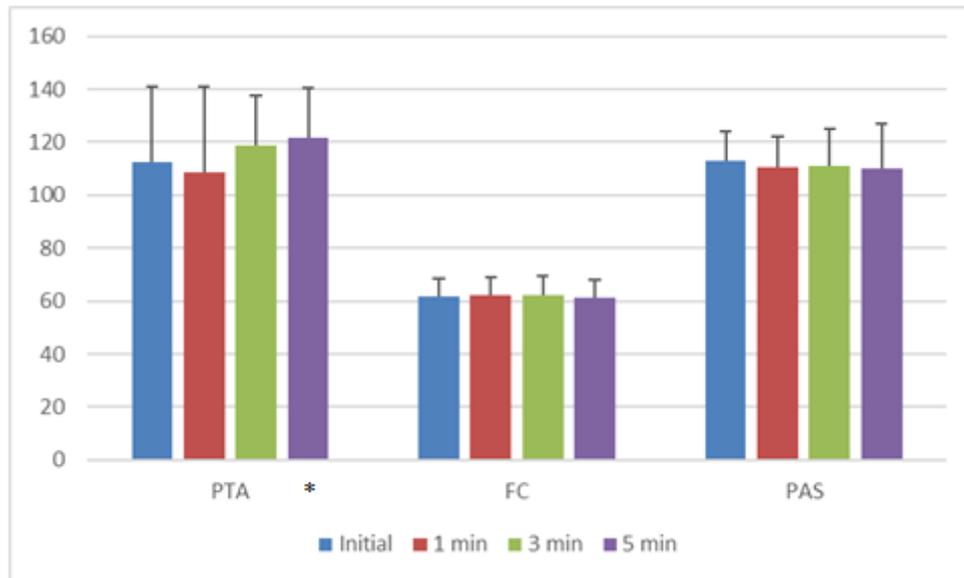


**Figure 29** - Evolution au cours du temps de la valeur de PTA (UI), FC (btm) et PAS (mmHg) au temps Boucl, données exprimées en moyenne +/- écart type, \* p<0,05, indique une variation significative par rapport au temps initial

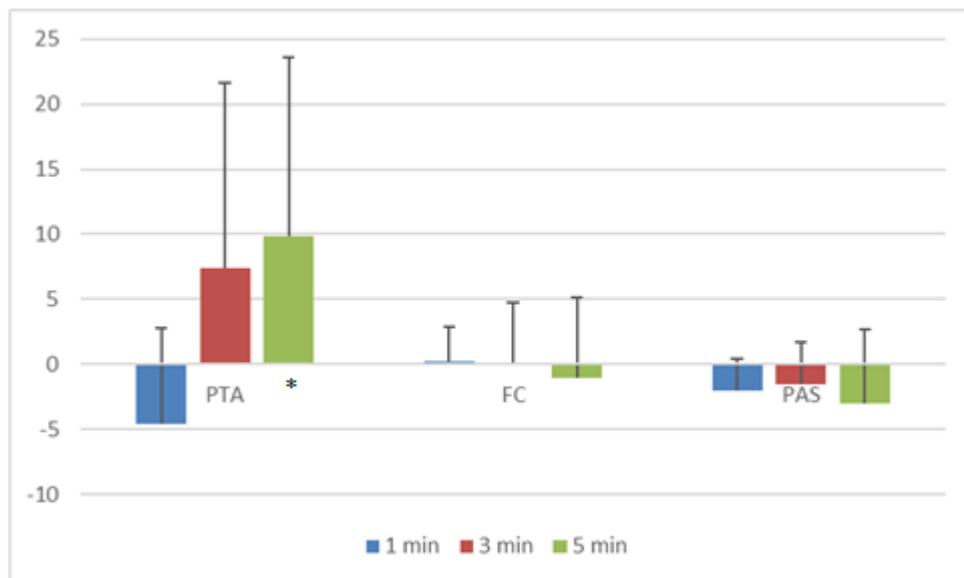


**Figure 30** - Evolution au cours du temps de la variation dynamique de PTA (UI), FC (btm) et PAS (mmHg) au temps Boucl, données exprimées en moyenne +/- écart type, \* p<0,05, indique une variation significative par rapport au temps initial

Au temps Fin, une augmentation significative du PTA est notée au temps T<sub>5</sub> (de 9.9%), en comparaison de la valeur basale. Les variations de FC et de PAS ne seront pas avérées significatives. (figures 31 et 32).



**Figure 31** - Evolution au cours du temps de la valeur de PTA (UI), FC (b/m) et PAS (mmHg) au temps Fin, données exprimées en moyenne +/- écart type, \*  $p < 0,05$ , indique une variation significative par rapport au temps initial



**Figure 32** - Evolution au cours du temps de la variation dynamique de PTA (UI), FC (b/m) et PAS (mmHg) au temps Fin, données exprimées en moyenne +/- écart type, \*  $p < 0,05$ , indique une variation significative par rapport au temps initial

## II.1.2) Les markhors et les sikas

Les valeurs moyennes et les variations dynamiques pour le PTA, la fréquence cardiaque et la pression artérielle systolique pour chaque temps d'intérêt sont disponibles dans les tableaux suivants (V et VI) ainsi que les résultats des tests statistiques sur les séries de données (*tableau VII*).

**Tableau V** - Valeur du PTA, de la fréquence cardiaque (FC) et de la pression artérielle systolique (PAS) pour les 5 markhors (a) et les 9 sikas (b) de l'étude aux différents temps d'intérêt, données exprimées en moyenne +/- écart type

(a)

Paramètres	PTA				FC (bpm)				PAS (mmHg)			
	Initial	1min	3min	5min	Initial	1min	3min	5min	Initial	1min	3min	5min
Stst	82,8 +/- 17	81,2 +/- 15	80,8 +/- 24	93 +/- 31	79,4 +/- 11	75,2 +/- 6	73,4 +/- 5	75 +/- 5	126,6 +/- 7	125 +/- 10	123,8 +/- 6	124 +/- 6
Troc	100 +/- 21	88,8 +/- 23	86,6 +/- 12	86,4 +/- 12	69, +/- 6	71,8 +/- 8	76,8 +/- 8	72 +/- 10	112 +/- 27	104,25 +/- 24	101,25 +/- 24	101,8 +/- 25

(b)

Paramètres	PTA				FC (bpm)				PAS (mmHg)			
	Initial	1min	3min	5min	Initial	1min	3min	5min	Initial	1min	3min	5min
Stst	78,89 +/- 17	83,44 +/- 19	83,22 +/- 26	91,33 +/- 23	43,78 +/- 10	43,56 +/- 13	41 +/- 7	41,33 +/- 6	127,11 +/- 45	127,67 +/- 46	128 +/- 47	128 +/- 47
Troc	93,33 +/- 33	91,56 +/- 31	83,56 +/- 22	90,22 +/- 21	41,56 +/- 12	45,88 +/- 12	38,67 +/- 6	39,67 +/- 11	122,22 +/- 38	129,44 +/- 44	136,67 +/- 38	135,78 +/- 38

**Tableau VI** - Variations dynamiques (en pourcentage) du PTA, de la fréquence cardiaque (FC) et de la pression artérielle systolique (PAS) pour markhors (a) et les sikas (b) aux différents temps d'intérêt, données exprimées en moyenne +/- écart type

(a)

Paramètres	PTA			FC			PAS		
	$\Delta$ PTA 1min	$\Delta$ PTA 3min	$\Delta$ PTA 5min	$\Delta$ FC 1min	$\Delta$ FC 3min	$\Delta$ FC 5min	$\Delta$ PAS 1min	$\Delta$ PAS 3min	$\Delta$ PAS 5min
Stst	-1,8 +/- 7	-5,2 +/- 18	8,2 +/- 19	-4,9 +/- 9	-7,2 +/- 13	-5 +/- 13	-1,4 +/- 3	-2,1 +/- 3	-2 +/- 3
Troc	-12,9 +/- 11	-13,1 +/- 26	-13,4 +/- 15	3 +/- 9	9,4 +/- 14	3 +/- 13	-41,2 +/- 89	-43,4 +/- 88	-9,3 +/- 9

(b)

Paramètres	PTA			FC			PAS		
	$\Delta$ PTA 1min	$\Delta$ PTA 3min	$\Delta$ PTA 5min	$\Delta$ FC 1min	$\Delta$ FC 3min	$\Delta$ FC 5min	$\Delta$ PAS 1min	$\Delta$ PAS 3min	$\Delta$ PAS 5min
Stst	5 +/- 11	3,7 +/- 19	13,1 +/- 31	-1,5 +/- 14	-5,5 +/- 28	-4,3 +/- 25	0,4 +/- 1	0,6 +/- 1	0,6 +/- 1
Troc	-1,5 +/- 15	-7,8 +/- 23	0,4 +/- 29	10 +/- 12	-4,8 +/- 22	-3,7 +/- 31	4,6 +/- 15	11,2 +/- 26	10,7 +/- 25

**Tableau VII** - Résumé des résultats des tests statistiques menés sur les data des markhors et des sikas (pour la significativité 1 = oui, 0 = non)

Markors		Stst FC	Stst PAS	Stst PTA	Troc FC	Troc PAS	Troc PTA
	p-value	0,7107	>0,99999	0,7114	0,386	0,3903	0,372
Friedman	Significatif	0	0	0	0	0	0

Sikas		Stst FC	Stst PAS	Stst PTA	Troc FC	Troc PAS	Troc PTA
	p-value	0,5079	0,295	0,4962	0,9209	0,3666	0,1623
Friedman	Significatif	0	0	0	0	0	0

Pour ces deux espèces, aucune variation significative n'a été mise en évidence pour aucun des trois paramètres à aucun des temps d'intérêt.

### II.1.3) Les lémuriens

Les données des deux animaux ayant reçu de la médétomidine ont d'abord été incluses dans l'analyse malgré le biais que cela entraînait. Cependant, ces deux animaux ont au final été exclus car les résultats étaient plus significatifs en les retirant malgré la diminution importante de l'effectif que cette décision engendrait. On a donc exploité les résultats de 7 lémuriens au total.

Les valeurs moyennes et les variations dynamiques pour le PTA, la fréquence cardiaque et la pression artérielle systolique pour chaque temps d'intérêt sont disponibles dans les tableaux suivants (VIII et IX) ainsi que les résultats des tests statistiques sur les séries de données (tableau X).

**Tableau VIII** - Valeur du PTA, de la fréquence cardiaque (FC) et de la pression artérielle systolique (PAS) pour les 9 lémuriens de l'étude aux différents temps d'intérêt, données exprimées en moyenne +/- écart type, \*  $p < 0,05$ , indique une variation significative par rapport au temps initial

Paramètres	PTA				FC (bpm)				PAS (mmHg)			
	Initial	1min	3min	5min	Initial	1min	3min	5min	Initial	1min	3min	5min
Stst	60,28 +/- 21	64,86 +/- 15	83,71 +/- 18	93,29 +/- 16	161,57 +/- 28	162,29 +/- 25	163,29 +/- 24	162 +/- 19	63,86 +/- 12	65,57 +/- 8	66 +/- 10	66,29 +/- 12
Clamp	96,25 +/- 36	81 +/- 34	*60,75 +/- 36	67,75 +/- 40	159,25 +/- 28	157,75 +/- 28	163 +/- 31	156,5 +/- 29	67,25 +/- 11	73,25 +/- 7	76,5 +/- 6	74,75 +/- 12
Perf SC	85 +/- 24	72,4 +/- 19	*60,6 +/- 17	85,6 +/- 49	170,8 +/- 9	170,8 +/- 18	159,4 +/- 21	*152,2 +/- 19	70,6 +/- 13	83,5 +/- 9	78 +/- 5	75,25 +/- 17

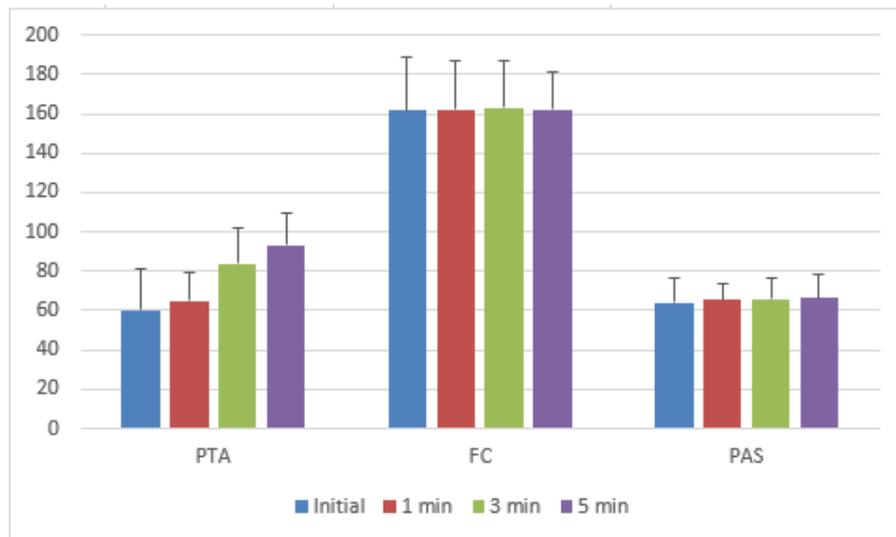
**Tableau IX** - Variations dynamiques (en pourcentage) du PTA, de la fréquence cardiaque (FC) et de la pression artérielle systolique (PAS) pour les lémuriens aux différents temps d'intérêt, données exprimées en moyenne +/- écart type, \*  $p < 0,05$ , indique une variation significative par rapport au temps initial

Paramètres	PTA			FC			PAS		
	$\Delta$ PTA 1min	$\Delta$ PTA 3min	$\Delta$ PTA 5min	$\Delta$ FC 1min	$\Delta$ FC 3min	$\Delta$ FC 5min	$\Delta$ PAS 1min	$\Delta$ PAS 3min	$\Delta$ PAS 5min
Stst	9,5 +/- 21	34,5 +/- 37	45,1 +/- 37	0,7 +/- 6	1,4 +/- 6	0,9 +/- 9	3,7 +/- 13	4 +/- 20	4,1 +/- 19
Clamp	-17,8 +/- 12	*-50,4 +/- 28	-42,9 +/- 48	-1 +/- 3	2,1 +/- 4	-1,9 +/- 2	9,1 +/- 12	13,5 +/- 12	11,2 +/- 17
Perf SC	-15,3 +/- 7	*-32,2 +/- 21	-5,1 +/- 31	-5,6 +/- 8	-7,5 +/- 10	-12,1 +/- 10	8,8 +/- 14	2,2 +/- 10	-3 +/- 24

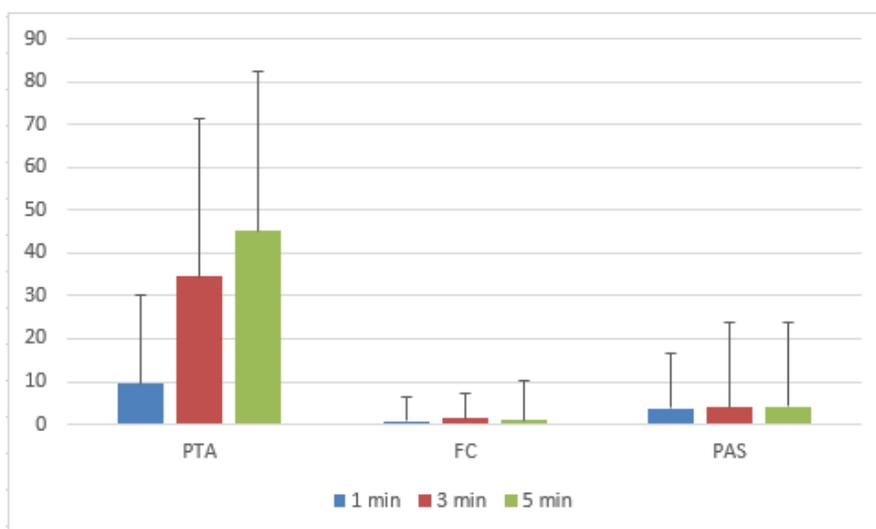
**Tableau X** - Résumé des résultats des tests statistiques menés sur les data des lémurien (pour la significativité 1 = oui, 0 = non)

		Stst FC	Stst PAS	Stst PTA	Clamp FC	Clamp PAS	Clamp PTA	Perf SC FC	Perf SC PAS	Perf SC PTA
	p-value	0,9877	0,4957	0,1181	0,4604	0,4641	0,0364	0,0055	0,5043	0,0242
Friedman	Significatif	0	0	0	0	0	1	1	0	1
	Paire différente						T0 et T3	To et T5		T0 et T3
Dunn	Sens de variation						Diminution	Diminution		Diminution

Au temps Stst, on ne note pas de variations significatives par le test de Friedman pour la fréquence cardiaque, la pression artérielle systolique et le PTA (figures 33 et 34).

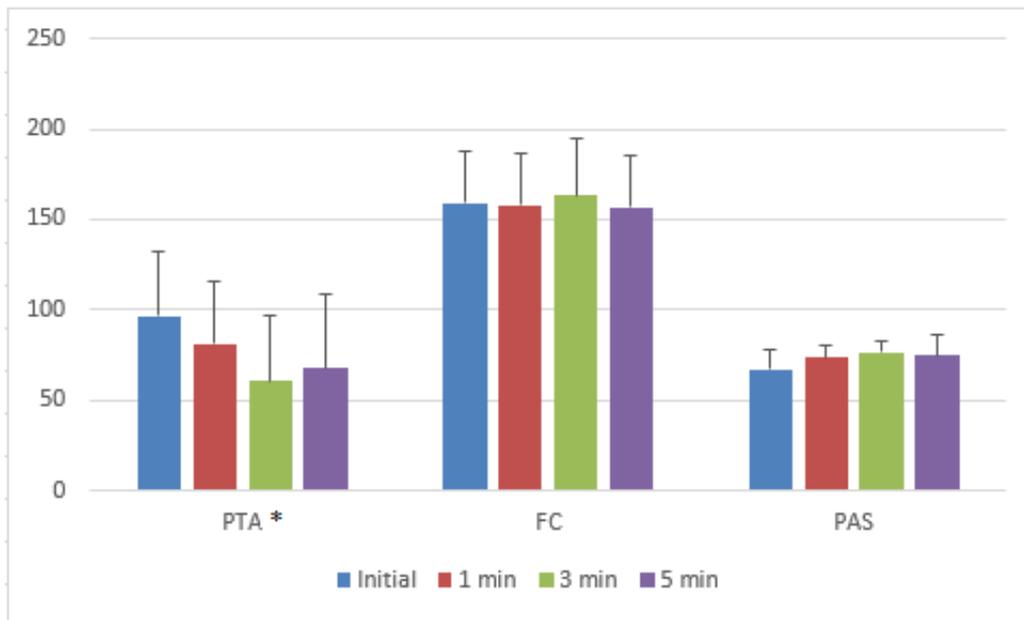


**Figure 33** - Evolution au cours du temps de la valeur de PTA (UI), FC (bpm) et PAS (mmHg) au temps Stst

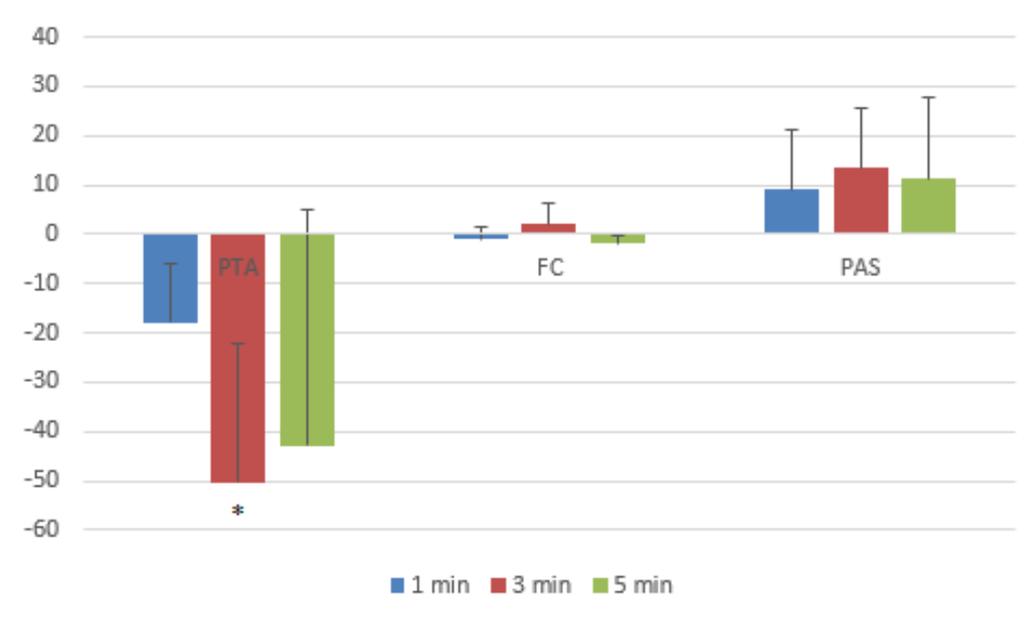


**Figure 34** - Evolution au cours du temps de la variation dynamique de PTA (UI), FC (bpm) et PAS (mmHg) au temps Stst

Au temps Clamp, une variation significative est détectée par le test de Friedman pour la PTA en T<sub>3</sub> (diminution de 50%) (figures 35 et 36).

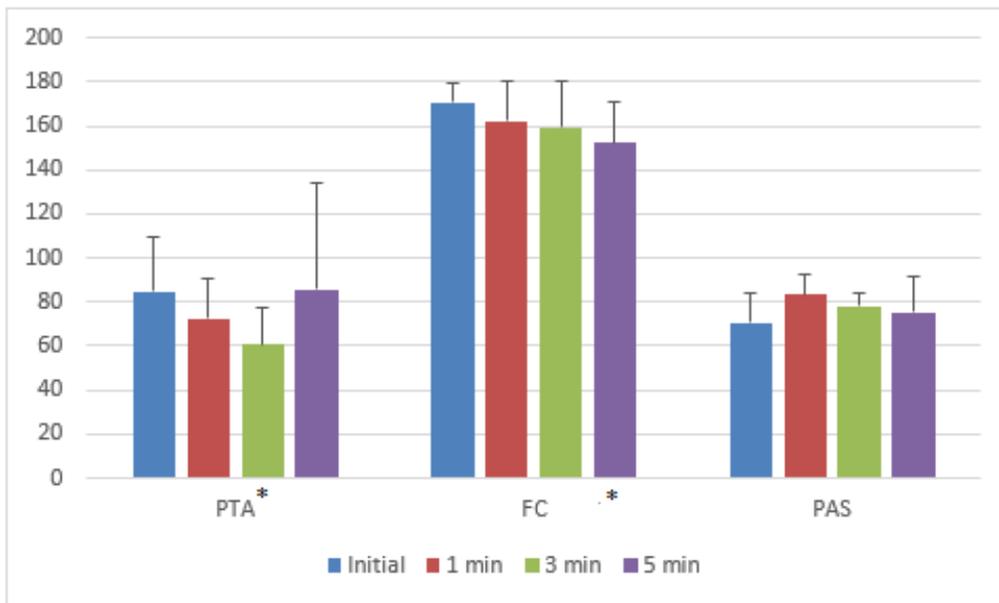


**Figure 35** - Evolution au cours du temps de la valeur de PTA (UI), FC (bpm) et PAS (mmHg) au temps Clamp, \*  $p < 0,05$ , indique une variation significative par rapport au temps initial

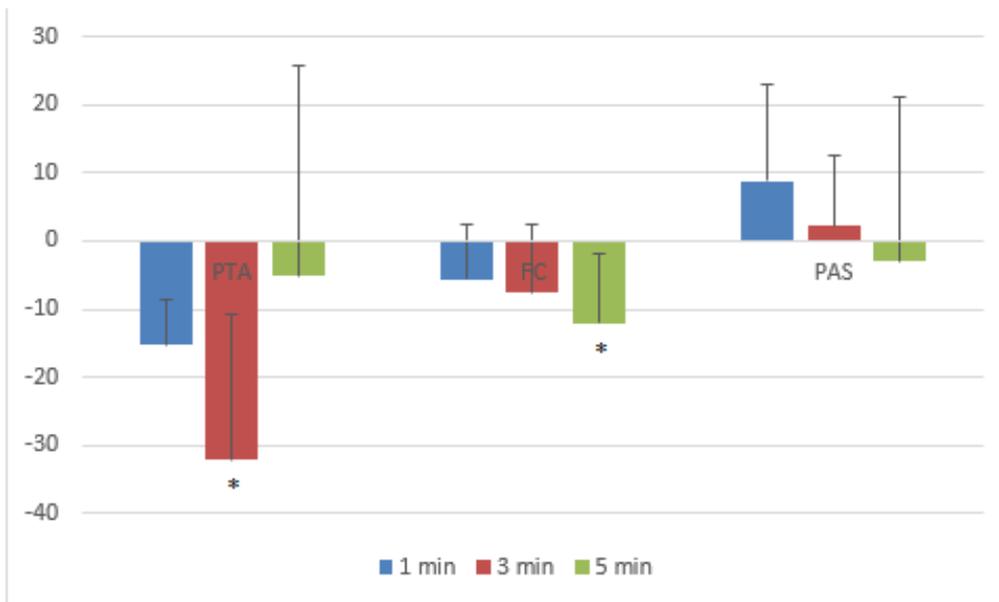


**Figure 36** - Evolution au cours du temps de la variation dynamique de PTA (UI), FC (bpm) et PAS (mmHg) au temps Clamp, \*  $p < 0,05$ , indique une variation significative par rapport au temps initial

Au temps Perf SC, des variations significatives sont mises en évidence pour FC à T<sub>5</sub> (augmentation de 12%) et pour le PTA à T<sub>3</sub> (diminution de 32%) (figures 37 et 38).



**Figure 37** - Evolution au cours du temps de la valeur de PTA (UI), FC (bpm) et PAS (mmHg) au temps Perf SC, \*  $p < 0,05$ , indique une variation significative par rapport au temps initial



**Figure 38** - Evolution au cours du temps de la variation dynamique de PTA (UI), FC (bpm) et PAS (mmHg) au temps Perf SC, \*  $p < 0,05$ , indique une variation significative par rapport au temps initial

## Bilan des résultats par espèces :

Pour les cerfs cochon :

- Aucune variation significative des différents paramètres à Stst
- Diminution significative mais faible de PAS à T<sub>5</sub> pour le temps clamp
- Diminution significative de FC à T<sub>5</sub> pour le temps boucl
- Augmentation significative du PTA à T<sub>5</sub> pour le temps fin

Pour les markhors et les sikas, aucune variation significative des différents paramètres n'a été mise en évidence pour tous les temps.

Enfin, pour les lémurien on a :

- Aucune variation significative des différents paramètres à Stst
- Diminution significative du PTA au temps clamp, (test de Friedman) et différence significative entre T<sub>0</sub> et T<sub>3</sub> ; augmentation non significative de FC et PAS
- Baisse significative de PTA au temps perf SC (test de Friedman) et différence significative entre T<sub>0</sub> et T<sub>3</sub> ; baisse significative de FC (différence significative entre T<sub>0</sub> et T<sub>5</sub>) ; pas de variation significative de PAS

Pour les lémurien, les variations observées aux temps nociceptifs semblent aller dans le sens d'une capacité du PTA à détecter la nociception assez précocement (baisse significative de l'indice dans les 3 minutes suivant le stimulus).

Un tel résultat n'a pas pu être mis en évidence chez les autres espèces.

## II.2) Prédiction des événements hémodynamiques

La réalisation des courbes ROC pour évaluer si les variations dynamiques du PTA étaient capables de prédire les variations ne s'est pas avérée significative pour toutes les espèces évaluées. La réalisation de matrices de corrélation n'a pas permis de montrer de corrélations significatives entre les paramètres PTA, FC et PAS ni entre leurs variations dynamiques.

Cependant, pour les lémurien, la baisse de PTA significative constatée au temps clamp était accompagnée d'une hausse non significative de FC et PAS. Une tendance de prédiction des événements hémodynamiques par le PTA semble se dégager mais n'est pas confirmée par les tests et n'est vraie que pour ce temps et pour cette espèce.

### III. Discussion

L'étude avait pour but de déterminer par une première approche si l'index PTA est un bon outil de détection de la nociception per opératoire dans le cadre d'une utilisation sur certaines espèces de faune sauvage et s'il peut prédire de façon fiable un évènement hémodynamique.

Les résultats obtenus montrent une diminution du PTA en cas d'évènement nociceptif chez les lémuriens, mais pas chez les autres espèces, et une absence d'anticipation des variations hémodynamiques par l'index ou ses variations dynamiques.

#### III.1) Application de la méthode et facilité d'utilisation chez espèces sauvages d'intérêt

L'index PTA est basé sur la variabilité de la fréquence cardiaque, un indicateur du système nerveux autonome largement décrit dans la littérature chez l'homme comme chez l'animal. La variabilité de la fréquence cardiaque a ainsi été utilisée pour détecter des dysfonctions autonomes lors d'atteintes cardio-vasculaires, de sepsis notamment (Papaioannou et al., 2009). L'inconvénient de la technique jusqu'alors était la nécessité d'une analyse *a posteriori* après enregistrement du signal ECG. Récemment, le développement du moniteur PhysioDoloris® (Mdoloris Medical Systems) a permis l'évaluation de la balance sympathovagale en temps réel au chevet du patient. Ainsi, l'index indiqué par ce moniteur (ANI) a été validé pour la détection de la nociception dans un contexte péri opératoire (Jeanne et al 2012).

Si quelques études ont évalué la variabilité de la fréquence cardiaque, en particulier chez le chien, le chat et le cheval, elles sont au final peu nombreuses et pour la plupart non liées à la détection de la nociception (Abbott 2005, Khor et al 2014). A notre connaissance, aucune étude n'a été menée pour évaluer la variabilité de la fréquence cardiaque ou la balance sympathovagale chez les animaux sauvages.

Le moniteur PhysioDoloris® détecte l'intensité du tonus parasympathique en évaluant l'importance de l'arythmie sinusale respiratoire chez l'animal ou l'individu. Il donne un index qui a normalement une valeur comprise entre 0 et 100 chez les espèces pour lesquelles il a été développé (homme pour l'ANI, chien, chat et cheval pour le PTA). Pour autant la formule permettant le calcul de l'index est spécifique et adaptée à l'espèce d'intérêt. Afin d'éviter des erreurs de la valeur de l'index, il a été décidé après les premiers cas réalisés, de débrider le moniteur en l'autorisant à afficher des valeurs supérieures à 100, raison pour laquelle certains temps expérimentaux affichent des valeurs plus élevées, dépassant 100.

D'un point pratique, le moniteur PhysioDoloris® utilise le signal ECG afin de détecter les intervalles RR. Il nécessite le positionnement de 3 électrodes sur les antérieurs et un postérieur, ce qui est relativement aisé pour peu qu'un bon contact soit assuré entre les électrodes et la peau. Dans notre étude, nous avons constaté sur les premiers animaux un mauvais comptage des ondes R qui était soit surestimé (les ondes P ou T étant confondues avec des R) ou sous-estimé (ondes R trop petites pour être détectées). Ce biais a été attribué au fait que les ECG sont assez différents notamment en amplitude entre un petit animal comme un lémurien et un grand tel qu'un cerf. Plusieurs mises à niveau ont dû être apportées par le laboratoire pour que le moniteur fonctionne de façon optimale. Les mesures non optimales ont été écartées et ont pu être réitérées à l'occasion d'une deuxième anesthésie des mêmes animaux pour les mêmes interventions.

Le moniteur donne deux valeurs de PTA : l'instantanée calculée sur 4 secondes, et la moyenne calculée à partir de la valeur instantanée moyennée en continu sur les 4 minutes précédentes. Il a été choisi dans cette étude de se focaliser sur la valeur moyenne car le calcul sur 4 minutes lisse les petites variations dues à d'éventuels biais, tout en restant assez réactif pour détecter des chutes de PTA attribuables à de la nociception.

Une autre difficulté rencontrée a concerné le temps steady state, souvent pris très proche du branchement de l'appareil sur l'animal. Or ce dernier passe par une phase de calibration initiale où le PTA est initié par une valeur basse qui augmente progressivement avant de se stabiliser. Il n'était pas toujours possible selon les procédures d'attendre la stabilisation des valeurs de PTA, ce qui a pu entraîner des augmentations pendant les 5 minutes des temps Stst.

Malgré cela, en constatant le non plafonnement du PTA à 100 et le fait que le PTA se comportait de façon semblable entre les individus au sein d'une même espèce, nous avons voulu donner une esquisse de la valeur basale de PTA par espèce en utilisant la moyenne des valeurs de PTA sur le temps steady state pour les différents animaux. Les résultats sont les suivants :

- Cerf cochon : 115 à T<sub>0</sub>, 117 à T<sub>1</sub>, 123 à T<sub>3</sub> et 125 à T<sub>5</sub>
- Markhor : 83 à T<sub>0</sub>, 81 à T<sub>1</sub> et T<sub>3</sub> et 93 à T<sub>5</sub>
- Sika : 79 à T<sub>0</sub>, 83 à T<sub>1</sub> et T<sub>3</sub> et 91 à T<sub>5</sub>
- Lémurien : 67 à T<sub>0</sub>, 70 à T<sub>1</sub>, 87 à T<sub>3</sub> et 96 à T<sub>5</sub>

Du fait du biais que l'on vient de décrire, il est possible que ces valeurs soient sous-estimées. Cependant, elles donnent un aperçu de la variabilité de tonus parasympathique entre espèces, le steady state n'étant pas forcément le même chez toutes les espèces, ce qui a déjà été démontré sur les animaux domestiques (chiens, chats). Ces différences sont également à pondérer du fait de protocoles anesthésiques différents entre les espèces avec l'utilisation potentielle d'alpha2-agonistes à des doses variables selon les espèces. Il est ainsi intéressant de constater que les cerfs cochons sont les animaux qui ont reçu les plus fortes doses d'alpha2-agonistes (molécule renforçant le tonus du parasympathique par inhibition du système nerveux sympathique) et que ce sont eux qui ont la valeur de PTA basale la plus élevée. Notre design expérimental n'a malheureusement pas permis d'évaluer l'influence des médicaments utilisés sur l'index car on ne pouvait se passer d'une contention chimique initiale et/ou d'une induction injectable de l'anesthésie chez ces espèces sauvages.

Enfin, d'autres événements sont parfois venus perturber la mesure du PTA par le moniteur, mais durant peu de temps, ces anomalies ont été lissées par l'utilisation de la valeur moyenne :

- Mouvements de l'animal
- Mauvais contact des pinces ECG
- Déplacement des animaux d'une pièce à une autre et inclinaison de la table de chirurgie (pour les OPU)

Enfin, les valeurs de variations dynamiques du PTA pourraient s'avérer utiles pour visualiser rapidement les chutes de PTA et prédire les réactions hémodynamique comme démontré chez l'homme et le chien (Jeanne et al 2012, Mansour 2017), malheureusement, elles ne sont pas indiquées directement par le moniteur.

### III.2) Analyse critique des résultats

Les données ont été analysées dans deux perspectives : évaluer la nociception et prédire un événement hémodynamique.

#### III.2.1) Variations du PTA selon la nociception

Les résultats concernant cette analyse ont été peu concluants chez les cerfs cochons, les markhors et les sikas. A l'inverse, chez les lémurins, le moniteur PhysioDoloris® a permis la détection d'un temps nociceptif. Ces résultats peuvent trouver plusieurs explications potentielles : une variabilité d'espèce, des interventions et conditions expérimentales et le recours à des protocoles anesthésiques différents.

S'il existe une balance sympathovagale différente en fonction des espèces, il n'en reste pas moins que la nociception s'accompagne d'une stimulation sympathique chez les différentes espèces, qui devrait potentiellement entraîner une baisse du tonus parasympathique et être détectée par le moniteur.

Les conditions expérimentales ont pu jouer un rôle en ce sens que les stimulations nociceptives n'étaient pas toutes équivalentes et pour certaines peu intenses. Il est ainsi possible qu'elles ne se soient pas accompagnées d'une stimulation sympathique majeure, comme démontré par l'absence de réaction hémodynamique associée et n'aient ainsi pas occasionné de variation importante du PTA.

Enfin, l'index n'a que peu varié chez les animaux ayant reçu des  $\alpha$ -2-agonistes, ce qui semble confirmer notre suspicion que ces médicaments masquent les variations de PTA de part leur effet pharmacodynamique qui conduit à inhiber le système nerveux sympathique. Chez les lémurins, anesthésiés seulement à l'isoflurane, de plus grandes variations du PTA ont été constatées en réponse à la nociception. Les résultats de ce groupe apparaissent par ailleurs différents si l'on prend en considération les deux animaux ayant reçu de la médétomidine ou s'ils sont exclus, confirmant l'influence potentiellement négative de cette famille de molécules sur l'index, comme montré chez le chat (Puigventos 2017).

#### III.2.2) Anticipation d'un événement hémodynamique

Les calculs statistiques nécessaires à l'évaluation de ce paramètre n'ont pas pu être effectués du fait du faible effectif qui a contribué à une absence d'éléments significatifs. Cet aspect n'a donc pas pu être évalué dans cette étude, ce qui est regrettable puisque les résultats des études antérieures concernant le sujet étaient imparfaits mais prometteurs. Dans l'étude chez les chiens (Mansour 2017), le  $\Delta$ PTA montrait une performance correcte pour prédire une réaction

hémodynamique avec une sensibilité de 75 % et une spécificité de 74 % pour une valeur de -19%. Pour les chats (Puigventos 2017), ce même index donne une sensibilité moins bonne de 38% mais une spécificité meilleure de 87% pour une variation de -15%.

Il est possible que l'analgésie prodiguée par les anti-inflammatoires non stéroïdiens et les  $\alpha$ -2-agonistes ait prévenue les variations hémodynamiques dans cette étude. Dans l'étude de Mansour chez les chiens, seule de la morphine était utilisée ce qui a permis de s'affranchir de ce biais et dans l'étude de Puigventos, de la médétomidine était bien utilisée mais il faut noter que les dosages étaient bien inférieurs aux nôtres. Ceci peut expliquer l'absence de résultat dans cette partie contrairement aux autres études sur le sujet.

### III.3) Limites de cette étude

#### III.3.1) Un faible effectif

Comme souligné précédemment, le faible effectif des différents groupes a limité la puissance des tests statistiques réalisés. Les premiers cas recrutés n'ont pu être conservés en raison des modifications apportées à l'algorithme par la suite.

#### III.3.2) Les difficultés associées aux animaux sauvages

Les procédures menées étaient identiques, et donc tout à fait comparables, au sein d'une même espèce. De plus, les OPU ont été réalisés par les mêmes chirurgiens pour tous les animaux. Pour autant, en dépit de cet effort de standardisation des procédures, les animaux ne pouvant être l'objet d'une surveillance très rapprochée du fait de leur statut d'animaux sauvages, il demeure un doute sur leur statut clinique, à savoir s'ils étaient sains ou malades. Ceci est particulièrement vrai pour les lémuriers, qui étaient des individus âgés anesthésiés spécialement pour effectuer un bilan de santé. Le statut ASA des lémuriers était donc inconnu et celui des autres espèces fixé à 1 mais peut être sous-estimé. De façon rassurante, les bilans sanguins se sont révélés dans les normes pour tous les individus anesthésiés. Enfin, les animaux sauvages sont soumis à un stress conséquent lors de leur capture, ce qui peut également influencer l'index PTA.

#### III.3.3) Protocole anesthésique

Les protocoles anesthésiques étaient standardisés par espèce et donc a priori sans biais de comparaison pour l'étude. Cependant, dans l'incapacité de peser les animaux sauvages à l'avance, pour les markhors, les sikas et les cerfs cochon, le calcul de la dose s'est basé sur un poids estimé. Il s'est avéré, en faisant la moyenne des doses réellement administrées, que les cerfs cochons avaient reçu une dose surestimée (4.1 mg/kg de kétamine et 55  $\mu$ g/kg de médétomidine), ainsi que les markhors (4.3 mg/kg de kétamine et 43.6  $\mu$ g/kg de médétomidine) et les sikas (2.8 mg/kg de kétamine et 2.6 mg/kg de xylazine). De plus, tous les cerfs cochons n'ont pas reçu d'isoflurane, ce qui a pu biaiser la comparaison des individus entre eux. Nous avons souligné préalablement un biais similaire pour les lémuriers où deux individus ont reçu des anesthésiques injectables.

Un second biais peut être identifié de par l'utilisation de molécules impactant la balance sympathovagale :

- La kétamine est un agent sympathomimétique indirect qui pourrait influencer le PTA par son action sur le nœud sinusal. Cependant, une étude conduite sur l'ANI semble montrer que la kétamine n'a pas d'influence sur cet index (Bollag 2014),
- Les  $\alpha$ -2-agonistes (médétomidine et xylazine) inhibent le système nerveux sympathique et renforcent le système nerveux parasympathique. Bien qu'aucune étude sur le sujet n'ait été conduite spécifiquement chez l'animal, on peut supposer que ces molécules influencent l'index PTA, éventuellement en augmentant sa valeur voire en prévenant ses éventuelles chutes.
- L'isoflurane est un agent halogéné qui semble avoir une influence sur l'ANI, en particulier en fonction de la dose administrée, le stabilisant malgré les stimulations nociceptives (Boselli et Jeanne 2014) ; on pourrait s'attendre au même résultat avec le PTA.

Chez les markhors et les sikas, des inflammatoires non stéroïdiens ont été rajoutés avant la chirurgie, assurant une meilleure analgésie durant la procédure.

Finalement, les lémuriniens sont les animaux chez lesquels le moins de molécules biaisant le PTA a été utilisé et pour lesquels les résultats ont semblé les plus pertinents.

Pour les besoins de cette étude, il aurait fallu choisir des agents anesthésiques n'ayant pas d'influence sur le système parasympathique. Cependant, chez les animaux de zoo il est souvent impossible de se passer des  $\alpha$ -2-agonistes et notre volonté était également de rester proche des pratiques courantes vétérinaires puisque le moniteur serait utilisé dans de telles conditions s'il s'avérait utile.

#### III.3.4) Temps de mesure utilisés et stimuli retenus

Les temps d'intérêt ont été retenus selon les stimuli nociceptifs appliqués lors de l'intervention. Les stimuli étaient toujours les mêmes au sein d'une même espèce. Le clamage des espaces interdigités peut sembler un stimulus léger en comparaison d'un temps chirurgical, il peut également varier selon la pression appliquée mais présente l'avantage d'être facile à réaliser sans entraîner de lésions rémanentes ni de douleur au réveil. Le doute quant à la nociception provoquée par les autres stimuli n'était pas vraiment permis puisqu'il arrivait souvent que les animaux aient des réactions telles que des mouvements durant le bouclage, la perfusion sous cutanée ou le trocardage ce qui était interprété comme un signe de perception de douleur.

Le steady state a été choisi avant toute stimulation pour s'affranchir des éventuels effets de celles-ci. Le temps fin pour les cerfs cochon avait d'abord été sélectionné dans le but d'évaluer la performance du PTA pour prédire la qualité du réveil mais les anesthésies étant réversées, cet aspect de l'étude a été abandonné car il était impossible de maintenir des mesures correctes sur des réveils aussi rapides. De plus, les animaux étaient transportés pour être réveillés dans des boxes particuliers, et les mesures ne pouvaient être effectuées pendant la phase de réveil.

Enfin, il faut noter qu'il existe possiblement un biais de mesure dans le cas des OPU (markhors et sikas) car trois ponctions étaient effectuées et que les mesures étaient retenues sur le premier. Cependant, il arrivait parfois que le deuxième trocardage survienne dans les 5 minutes suivant le premier et donc avant la fin des mesures.

### III.4) Evaluation des réactions hémodynamiques

Le PTA et la fréquence cardiaque ont été mesurés par le moniteur PhysioDoloris®, la pression artérielle systolique était, elle, lue sur le moniteur d'anesthésie VetCare®.

#### III.4.2) La mesure de la fréquence cardiaque

Cette mesure était faite par le moniteur PhysioDoloris® à partir de l'ECG. Comme déjà mentionné, les ondes R étaient parfois mal lues par le moniteur, et donc la fréquence cardiaque mal évaluée. Cependant, un contrôle par stéthoscope était régulièrement effectué pour corriger ce biais et recalculer manuellement les valeurs de fréquence cardiaque si nécessaire.

#### III.4.3) La mesure de pression artérielle systolique

La méthode choisie était la méthode oscillométrique. Cette technique n'est pas la plus fiable, la méthode invasive aurait été préférable mais elle n'était pas disponible. Une étude ultérieure avec un matériel plus performant serait intéressante.

### III.6) Synthèse de la partie expérimentale

Cette étude constitue une première approche concernant l'utilisation du monitoring PhysioDoloris® et de l'index PTA en faune sauvage, malheureusement, elle comporte de nombreux biais dus aux conditions « de terrain » et/ou à une volonté de rester proches des pratiques quotidiennes des vétérinaires de zoo (protocoles anesthésiques comprenant des  $\alpha$ -2-agonistes). Le faible effectif a rendu moins puissante l'analyse statistique, l'utilisation d' $\alpha$ -2-agonistes dans les protocoles anesthésiques a pu stabiliser le PTA dans des valeurs hautes.

Cependant, nos résultats viennent conforter ceux des études antérieures réalisées sur d'autres espèces : le PTA semble diminuer précocement après un événement nociceptif mais est influencé par les agents anesthésiques et les doses utilisées. Malgré certains biais, cette étude dresse un premier tableau des valeurs basales de PTA chez quatre espèces sauvages : cerf cochon, lémurien, markhor et sika.

### III.7) Perspectives

Le PTA étant un outil non invasif et facile d'utilisation, il serait intéressant de compléter cette étude par d'autres sur ces espèces pour déterminer sa fiabilité dans l'appréciation de la balance analgésie/nociception. Comme il est difficile d'administrer des médicaments aux animaux sauvages captifs après réveil, une gestion optimisée de cette balance au cours de l'anesthésie est un enjeu de taille pour ces espèces, permettant de diminuer la douleur post opératoire.

Il serait aussi très intéressant de confirmer les tendances remarquées dans cette étude par d'autres projets ultérieurs. Il faudrait notamment pouvoir avoir des effectifs plus grands et utiliser moins de molécules influençant la balance sympathovagale.

Les variations dynamiques de PTA apportent un confort de visibilité non négligeable et il serait souhaitable que les moniteurs PTA le calculent d'eux-mêmes.

Enfin, il faudrait mettre en place un moniteur spécifique pour ces espèces sauvages, éventuellement avec des réglages différents selon le gabarit de l'animal pour se départir des erreurs de comptages des ondes R par des problèmes d'amplitude de l'ECG. Cela permettrait également d'établir des zones de confort et de douleur en fonction de la valeur du PTA pour chaque espèce comme il existe déjà pour le chien, le chat et le cheval. De plus, un tel moniteur adapté à la faune sauvage a été esquissé pour ce travail, en procédant à certaines mises à jour à partir du moniteur chien, chat et cheval.



# CONCLUSION

L'évaluation de la balance analgésie / nociception chez les animaux anesthésiés représente un enjeu majeur pour le vétérinaire mais reste peu aisée en pratique, en particulier pour la faune sauvage où le monitoring de l'anesthésie est souvent limité. L'index PTA (Parasympathetic Tone Activity), donné par un moniteur spécifique (PhysioDoloris®, MDoloris Medical Systems, Lille, France) a été développé pour la détection de la nociception per-anesthésique chez trois espèces domestiques (chiens, chats et chevaux), mais il pourrait s'avérer pertinent dans d'autres espèces. Ce travail s'est proposé d'évaluer l'index PTA chez des animaux de diverses espèces exotiques de zoo, anesthésiés pour des interventions planifiées.

Dans cette étude préliminaire, qui a porté sur 9 lémuriers, 5 markhors, 9 sikas et 7 cerfs cochons, le moniteur PhysioDoloris® a pu être utilisé en pratique et a permis d'indiquer un index PTA, dont l'algorithme de calcul a été adapté pour les besoins de l'étude. La valeur basale, considérée comme la zone de confort, a présenté des valeurs différentes selon l'espèce d'intérêt. Pour autant, lors de stimulation nociceptive, cette étude n'a pas permis d'identifier de variations significatives de l'index, ni de variations significatives des paramètres hémodynamiques, marqueurs traditionnels de la nociception lors d'anesthésie générale chez les markhors, les sakis et les cerfs cochons. Le faible effectif des groupes étudiés, le type de stimulus nociceptif sélectionné ainsi que le recours à des doses élevées de médicaments de l'anesthésie interférant avec le système nerveux autonome sont autant de facteurs limitants pouvant expliquer ces données non significatives. Chez les lémuriers, une diminution significative du PTA au temps nociceptif a été notée.

Ces résultats restent néanmoins intéressants et méritent d'être complétés par d'autres études incluant un plus grand nombre d'animaux. Le moniteur PhysioDoloris® est en effet facile d'utilisation et l'index PTA, s'il est validé, constituerait un apport considérable pour la prise en charge de l'analgésie des animaux exotiques, chez lesquels il est délicat de détecter la nociception per-anesthésique et la douleur post-opératoire.



## Bibliographie

Abbott, J. (2005) « Heart rate and heart rate variability of healthy cats in home and hospital environments », *Journal of Feline Medicine & Surgery*, 7(3), pp. 195–202.

Bollag L, Ortner CM, Jelacic S, Rivat C, Landau R, Richebé P.(2014) « The effects of low-dose ketamine on the Analgesia Nociception Index (ANI) measured with the novel PhysioDoloris analgesia monitor: a pilot study. », *Journal Clinical Monitoring Computing*, 29(2), pp. 291-295.

Boselli, E. and Jeanne, M. (2014) 'Analgesia/nociception index for the assessment of acute postoperative pain', *British Journal of Anaesthesia*, 112(5), pp. 936–937.

Boselli, E. Bouvet, L. Allaouchiche, B. (2015) « Analgesia monitoring using Analgesia/Nociception Index: Results of clinical studies in awake and anesthetized patients », *Le Praticien en anesthésie réanimation*, 19, pp. 78–86.

Boyd, D. *et al.* (1994) « Pain Terms : A Current List with Definitions and Notes on Usage CRPS postoperative pain », *British Journal of Anaesthesia*, 112(5), pp.936-637.

Broom, D.M. (2001). *Evolution of pain. In Pain: its nature and management in man and animals*, ed. Soulsby, Lord and Morton, D. Royal Society of Medicine International Congress Symposium Series, 246, 17-25.

Cowen, R. *et al* (2015) « Assessing pain objectively : the use of physiological markers », *Anaesthesia*, 70(7), pp. 828-847.

Ducourneau, V. (2013) *Réactivité gliale et transmission glutamatergique/glycinergique spinale dans un modèle de douleur cancéreuse osseuse chez le rat : approches comportementales, immunohistochimique, moléculaire et biochimique*, Thèse pour le doctorat, Bordeaux : université Bordeaux 2, 385 p.

Faure, C. and Panczer, M. (2011) « Quoi de neuf dans le monitoring de la nociception ? », *IRBM News*, 32(45), pp.111-116.

Fox, S. M. (2014) *Pain management in small animal medicine.*, 2<sup>nd</sup> edition, New York: CRC Press, 416 p.

Funcke, S. *et al.* (2017) « Nociception validation of Innovative Techniques for Monitoring during General Anesthesia », *Anesthesiology*, 127(2), pp. 272-283.

Gaynor, J. S. and Muir, W. W. (2015) *Handbook of veterinary pain management*, 3th edition, Canada: Elsevier, 640 p.

Gogny, M. and Holopherne, D. (2005) « Qu'est-ce que la douleur ? », *La Dépêche technique*, 96, pp. 8-10.

Gruenewald, M. *et al.* (2013) « Influence of nociceptive stimulation on analgesia nociception index (ANI) during propofol – Remifentanyl anaesthesia », 110(6), pp. 1024-1030.

Hellyer, P. *et al.* (2007), « AAHA/AAFP pain management guidelines for dogs and cats », *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 9(6), pp. 466-480.

IASP Press, (1994) « Part III: Pain Terms, A Current List with Definitions and Notes on Usage », *Classification of Chronic Pain Second Edition*, pp. 209-214.

Jeanne, M. (2009b) « Validation of a graphic measurement of heart variability to assess analgesia/nociception balance during general anesthesia », *2009 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, IEEE, pp 1840-1843.

Jeanne, M. *et al.* (2009a) « Heart rate variability during total intravenous anesthesia effects nociception and analgesia », *Autonomic Neuroscience : Basic and Clinical*, 147 (1-2), pp. 91-96

Jeanne, M. *et al.* (2012) « Variation of the analgesia nociception index during general anesthesia for laparoscopic abdominal surgery », *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, 26(4), pp. 289-294.

Jeanne, M. *et al.* (2014) « Variations of the Analgesia Nociception Index during Propofol Anesthesia for total knee Replacement », *The Clinical Journal of Pain*, 30(12), pp. 1084-1088.

Jess, G. *et al.* (2016) « Monitoring heart rate variability using the analgesia nociception index », *European Journal of Anaesthesiology*, 33(2), pp. 118-125.

Khor, K.H. *et al.* (2014) « Evaluation of a technique to measure heart rate variability in anaesthetised cats », *The Veterinary Journal* 199(2), pp. 229–235.

Lamont, L. A. Tranquilli, W. J. and Grimm, K. A. (2000) « Physiology of Pain », *The Veterinary Clinics of North America : Small Animal Practice*, 30(4), pp. 703-728.

Lefebvre, C. (2016) « Lecture de l'ECG et arythmies courantes : généralités », *La dépeche vétérinaire*, 13670, pp. 30.

Lewowski, T., Tiong, W. S. *et al.* (2013) « Analgesia nociception index evaluation as a parameter for acute postoperative pain », *British Journal of Anaesthesia*, 111(4), pp.627-629.

Le Neindre, P *et al* (2009) « Douleurs animales : les identifier, les comprendre, les limiter chez les animaux d'élevage », *Expertise Scientifique Collective, synthèse du rapport (INRA France)*, pp. 1-98.

Mansour, C. *et al.* (2017) « Evaluation of the Parasympathetic Tone Activity (PTA) index to assess the analgesia/nociception balance in anaesthetised dogs », *Research in Veterinary Science*, 115, pp. 271-277.

Marchand, S. (2007) « Bases neurophysiologiques de la douleur », *Journée de formation sur les bases neurophysiologiques de la douleur et son traitement*, 4, pp.4.

Meintjes, R. A. (2012) « An overview of the physiology of pain for the veterinarian », *The Veterinary Journal*, 193(2), pp. 344–348.

- Mellor, D. *et al.* (2009) « Évaluation scientifique et gestion de la douleur animale. », *Organisation mondiale de la santé animale*, 10, pp. 38–44, 135–145, 161–171 et 189–210.
- Paulmier, V. *et al.* (2013) « Identifying and monitoring of pain in farm animals : a review », *Animal*, 7(6), pp. 998-1010.
- Papaioannou, V. E. *et al.* (2009) « Relation of heart rate variability to serum levels of C-reactive protein, interleukin 6, and 10 in patients with sepsis and septic shock », *Journal of Critical Care*, 24(4), p. 625-627.
- Puivengtos, M. (2017) *Evaluation de la performance de l'index PTA (Parasympathetic Tone Activity) pour la détection de la nociception chez le chat anesthésié*, Thèse d'exercice vétérinaire, Lyon : Université Claude Bernard, 94 p.
- Ren, K. and Torres, R. (2009) « Role of interleukin-1b during pain and inflammation. », *Brain Research Reviews*, 60, pp. 57–64.
- Shelley, A. Cross, M. D. (1994) « Pathophysiology of Pain », *Mayo Clinic Proceeding*, 69(4), pp. 375-383.
- Sprenger, C. May, A. Büchel, C. *et al.* (2015), « Douleur contre douleur : le principe des contrôles inhibiteurs induits par stimulation nociceptive », *Douleur et analgésie*, pp. 206-210.
- Szentl, J. A. *et al.* (2015) « Postoperative pain after laparoscopic cholecystectomy is not reduce by intraoperative analgesia guided by analgesia nocicetion index (ANI®) monitoring : a randomized clinical trial », *British Journal of Anaesthesia*, 114(4), pp. 640-645.
- Tilley, L. Smith, F. Oyama, M. Sleeper, M. (2007), *Manual of canine and feline cardiology*, 4<sup>th</sup> edition, USA : Saunders, 464 p.
- Turnbull, A. V. and Rivier, C. L. (1999) « Regulation of the hypothalamic–pituitary– adrenal axis by cytokines: actions and mechanisms of action. », *Physiological Reviews*, 79, pp. 1–71
- Wardzynski, C. (2004) *Etude de la contention des mammifères en parc zoologique des années 50 à nos jours*, Thèse d'exercice vétérinaire, Alfort : Faculté de médecine de Créteil, 246 p.
- West, G. Heard, D. Caulkette, N. (2007), *Animal and wildlife Immobilization and Anaesthesia*, first edition, USA: Blackwell Publishing, 718 p.
- Zimmerman, M. (1986) « Physiological mechanisms of pain and its treatment », *Klinische Anästhesiol. Intenvistherapie*, 36, pp. 1-19.



# ANNEXES

*Annexe 1 - Récapitulatif des animaux inclus dans l'étude (CC : cerf cochon, L : lémurien, M : markhor, S : sika du Japon)*

Animal	Nom latin	Numero	Sexe	Age	Poids (kg)	ASA	Intervention
CC1	Axis porcinus	67307	M	4 ans	45	I	Changement d'enclos
CC2	Axis porcinus	36929	F	13 ans	25,8	I	Changement d'enclos
CC3	Axis porcinus	36326	M	12 ans	48	I	Changement d'enclos
CC4	Axis porcinus	65928	F	2 ans	38	I	Changement d'enclos
CC5	Axis porcinus	18311	M	10 mois	21	I	Changement d'enclos
CC6	Axis porcinus	18961	F	1 an	29	I	Changement d'enclos
CC7	Axis porcinus	67017	F	10 mois	18,5	I	Changement d'enclos
L1	Lemur Catta	27931	F	10 ans	2,31	Inconnu	Bilan rénal
L2	Lemur Catta	30390	F	12 ans	2,55	Inconnu	Bilan rénal
L3	Lemur Catta	2450	F	20 ans	2,32	Inconnu	Bilan rénal
L4	Lemur Catta	30164	F	14 ans	2,41	Inconnu	Bilan rénal
L5	Eulemur macaco	0001C7E362	M	24 ans	2,23	Inconnu	Bilan rénal
L6	Eulemur macaco	1520	M	12 ans	2,29	Inconnu	Bilan rénal
L7	Eulemur coronatus	10103	F	15 ans	1,65	Inconnu	Bilan rénal
L8	Eulemur rubriventer	67709	M	24 ans	1,76	Inconnu	Bilan rénal
L9	Eulemur rubriventer	46961	F	15 ans	1,91	Inconnu	Bilan rénal
M1	Capra falconeri	66996	F	4 ans	22,5	I	OPU
M2	Capra falconeri	2975	F	5 ans	31	I	OPU
M3	Capra falconeri	29778	F	10 ans	34	I	OPU
M4	Capra falconeri	18310	F	3 ans	24,5	I	OPU
M5	Capra falconeri	20980	F	2 ans	27	I	OPU
S1	Cervus nippon pseudaxis	1009	F	7 ans	34,5	I	OPU
S2	Cervus nippon pseudaxis	605	F	19 ans	41,5	I	OPU
S3	Cervus nippon pseudaxis	807	F	7 ans	36	I	OPU
S4	Cervus nippon pseudaxis	802	F	8 ans	41	I	OPU
S5	Cervus nippon pseudaxis	1011	F	7 ans	37	I	OPU
S6	Cervus nippon pseudaxis	1302	F	4 ans	39,5	I	OPU
S8	Cervus nippon pseudaxis	1303	F	4 ans	37	I	OPU
S9	Cervus nippon pseudaxis	1005	F	7 ans	36	I	OPU

**Annexe 2** - Récapitulatif des doses d'anesthésique réellement reçues par chaque individu (iso : isoflurane, CC : cerf cochon, L : lémurien, M : markhor, S : sika)

Animal	Numero	Co-induction	Induction	Maintenance	AIS/AINS
CC1	67307	Medetomidine 40 µg/kg	Ketamine 4,4 mg/kg	Iso	0
CC2	36929	Medetomidine 70 µg/kg	Ketamine 3,6 mg/kg	Iso	0
CC3	36326	Medetomidine 63 µg/kg	Ketamine 6,2 mg/kg	Iso	0
CC4	65928	Medetomidine 25 µg/kg	Ketamine 2,6 mg/kg	0	0
CC5	18311	Medetomidine 47 µg/kg	Ketamine 2,4 mg/kg	0	0
CC6	18961	Medetomidine 69 µg/kg	Ketamine 3,4 mg/kg	0	0
CC7	67017	Medetomidine 72 µg/kg	Ketamine 6,36 mg/kg	0	0
L1	27931		Iso	Iso	0
L2	30390		Iso	Iso	0
L3	2450	Medetomidine 43 µg/kg	Ketamine 3,4 mg/kg	Iso	0
L4	30164	Medetomidine 41,4 µg/kg	Ketamine 3,3 mg/kg	Iso	0
L5	0001C7E362		Iso	Iso	0
L6	1520		Iso	Iso	0
L7	10103		Iso	Iso	0
L8	67709		Iso	Iso	0
L9	46961		Iso	Iso	0
M1	66996	Medetomidine 53,3 µg/kg	Ketamine 5,3 mg/kg	Iso	Meloxicam 0,4 mg/kg
M2	2975	Medetomidine 37,2 µg/kg	Ketamine 3,8 mg/kg	Iso	Meloxicam 0,3 mg/kg
M3	29778	Medetomidine 35,2 µg/kg	Ketamine 3,5 mg/kg	Iso	Meloxicam 0,3 mg/kg
M4	18310	Medetomidine 48,9 µg/kg	Ketamine 4,8 mg/kg	Iso	Meloxicam 0,4 mg/kg
M5	20980	Medetomidine 43,5 µg/kg	Ketamine 4,2 mg/kg	Iso	Meloxicam 0,5 mg/kg
S1	1009	Xylazine 2,6 mg/kg	Ketamine 2,6 mg/kg	Iso	Meloxicam 0,6 mg/kg
S2	605	Xylazine 2,5 mg/kg	Ketamine 2,5 mg/kg	Iso	Meloxicam 0,5 mg/kg
S3	807	Xylazine 2,8 mg/kg	Ketamine 2,8 mg/kg	Iso	Meloxicam 0,5 mg/kg
S4	802	Xylazine 2,4 mg/kg	Ketamine 2,4 mg/kg	Iso	Meloxicam 0,5 mg/kg
S5	1011	Xylazine 2,4 mg/kg	Ketamine 2,4 mg/kg	Iso	Meloxicam 0,5 mg/kg
S6	1302	Xylazine 2,6 mg/kg	Ketamine 2,6 mg/kg	Iso	Meloxicam 0,5 mg/kg
S7	1017	Xylazine 2,6 mg/kg	Ketamine 3,6 mg/kg	Iso	Meloxicam 0,5 mg/kg
S8	1303	Xylazine 2,7 mg/kg	Ketamine 2,7 mg/kg	Iso	Meloxicam 0,5 mg/kg
S9	1005	Xylazine 2,8 mg/kg	Ketamine 3,9 mg/kg	Iso	Meloxicam 0,5 mg/kg

## **CŒUR Anaïs**

### **EVALUATION DE L'INDEX PTA (PARASYMPATHETIC TONE ACTIVITY) POUR LA DETECTION DE LA NOCICEPTION PER ANESTHESIQUE CHEZ DIVERSES ESPECES DE ZOO**

Thèse d'Etat de Doctorat Vétérinaire : Lyon, 22 Novembre 2018

#### **RESUME :**

Le moniteur Physiodoloris® est une innovation récente qui vise à évaluer la balance analgésie/nociception chez l'homme et l'animal. Il permet le calcul d'un index basé sur l'analyse de la variabilité de la fréquence cardiaque, dénommé Analgésia Nociception Index (ANI) chez l'homme et Parasympathetic Tone Activity (PTA) chez l'animal. Cet outil simple et performant chez l'homme a déjà été testé chez le chien et le chat chez qui il montre des résultats intéressants. Ce travail se propose d'évaluer la performance de cet index chez des espèces animales sauvages captives. Cette étude expérimentale prospective a été menée chez quatre espèces de zoo (cerf cochon, lémurien, markhor et sika du Japon), anesthésiées pour des interventions planifiées (ponctions d'ovocytes, prise de sang ou bouclage). L'index PTA a été mesuré à différents temps d'intérêt et ses variations dynamiques ont été calculées afin d'évaluer si, à l'image des données recueillies chez l'homme, elles permettent de prédire de variations hémodynamiques en réponse à un stimulus nociceptif chez ces animaux sauvages.

Les données de 30 animaux de 4 espèces différentes ont été analysées. Les sujets ont été anesthésiés avec un protocole standardisé par espèce. Le PTA, la fréquence cardiaque (FC) et la pression artérielle systolique (PAS) ont été mesurés avant et après différents temps d'intérêt (incluant un temps sans nociception et un temps considéré comme nociceptif). Les valeurs de ces paramètres ont été relevées avant, puis 1,3 et 5 minutes après le temps d'intérêt, et les variations dynamiques correspondantes calculées.

Chez les markhors, les sikas et les cerfs cochons qui ont été anesthésiés à l'aide d'une association médétomidine / kétamine suivie d'un entretien volatil à l'isoflurane, aucune variation significative de l'index PTA n'a été notée après les stimulations nociceptives, il en a été de même pour les paramètres hémodynamiques (PAS et FC), considérés comme les indicateurs de référence de la nociception. Ce résultat peut être expliqué par certains biais : protocoles anesthésiques utilisant des molécules influençant la balance sympathovagale et donc le PTA, stimulus nociceptif insuffisamment intense et faible effectif d'animaux recrutés. Chez les lémuriens anesthésiés uniquement à l'aide d'isoflurane par voie volatile, une diminution significative du PTA au temps nociceptif a été enregistrée.

Afin de confirmer ces données, ce travail devrait être complété, notamment en recrutant un plus grand nombre d'animaux dans des contextes cliniques et anesthésiques différents.

#### **MOTS CLES :**

- Système nerveux autonome -
- Analgésie -
- Nociception –
- Faune sauvage –

#### **JURY :**

Président : Monsieur le Professeur Bernard Allaouchiche  
1er Assesseur : Monsieur le Maître de conférences Stéphane Junot  
2ème Assesseur : Madame la Professeure Jeanne-Marie Bonnet-Garin

**DATE DE SOUTENANCE :** 22 Novembre 2018