

**VETAGRO SUP  
CAMPUS VETERINAIRE DE LYON**

Année 2020 - Thèse n° 037

***COMPARAISON DES INDICES PTA ET SPI POUR  
L'EVALUATION DE LA BALANCE ANALGESIE-  
NOCICEPTION CHEZ LE CHIEN ANESTHESIE***

**THESE**

Présentée à l'UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON I  
(Médecine - Pharmacie)  
et soutenue publiquement le 8 Octobre 2020  
pour obtenir le grade de Docteur Vétérinaire

par

*BERNADY Angélique*



VetAgro Sup





**VETAGRO SUP  
CAMPUS VETERINAIRE DE LYON**

Année 2020 - Thèse n° 037

***COMPARAISON DES INDICES PTA ET SPI POUR  
L'EVALUATION DE LA BALANCE ANALGESIE-  
NOCICEPTION CHEZ LE CHIEN ANESTHESIE***

**THESE**

Présentée à l'UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON I  
(Médecine - Pharmacie)

et soutenue publiquement le 8 Octobre 2020  
pour obtenir le grade de Docteur Vétérinaire

par

*BERNADY Angélique*



VetAgro Sup





## Liste des Enseignants du Campus Vétérinaire de Lyon (01-09-2019)

ABITBOL	Marie	DEPT - BASIC - SCIENCES	Professeur
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
DELIQUETTE - MULLER	Marie-Laure	DEPT - BASIC - SCIENCES	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
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
JOSSON-SCHRAMME	Anne	DEPT - BASIC - SCIENCES	Maître de conférences
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	Dorothée	DEPT - ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
LEFEBVRE	Sébastien	DEPT - BASIC - SCIENCES	Maître de conférences
LEFRANC-POHL	Anne-Cécile	DEPT - BASIC - SCIENCES	Maître de conférences
LEGROS	Vincent	DEPT - ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
LEPAGE	Olivier	DEPT - AC - LOISIR - SPORT	Professeur
LOUZIER	Vanessa	DEPT - BASIC - SCIENCES	Professeur
MARCHAL	Thierry	DEPT - AC - LOISIR - SPORT	Professeur
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
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	Aurélien	DEPT - AC - LOISIR - SPORT	Maître de conférences
TORTEREAU	Antonin	DEPT - AC - LOISIR - SPORT	Maître de conférences
VIGUIER	Eric	DEPT - AC - LOISIR - SPORT	Professeur
VIRIEUX-WATRELOT	Dorothée	DEPT - AC - LOISIR - SPORT	Maître de conférences
ZENNER	Lionel	DEPT - ELEVAGE-SPV	Professeur



## **Remerciements**

**A Monsieur Bernard Allaouchiche,**

Professeur de la Faculté de Médecine de Lyon Sud,

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

Mes hommages respectueux.

**A Monsieur Stéphane Junot,**

Professeur de VetAgro Sup, Campus vétérinaire de Lyon,

Pour votre aide précieuse et votre disponibilité,

Pour votre gentillesse.

Chaleureux remerciements.

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

Professeure et directrice adjointe de VetAgro Sup, Campus vétérinaire de Lyon,

Pour avoir accepté de juger ce travail.

Sincères remerciements.













# Table des matières

Table des annexes.....	15
Table des figures .....	17
Table des tableaux.....	19
Liste des abréviations .....	21
INTRODUCTION.....	23
PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE .....	25
I. La nociception et ses conséquences pour l’animal anesthésié.....	25
a. Rappels sur la physiologie de la nociception.....	25
i. Récepteurs et fibres périphériques .....	26
ii. Relais spinaux .....	26
iii. Relais supra-spinaux .....	27
iv. Les voies ascendantes.....	27
v. Les voies anti-nociceptives .....	29
b. Conséquences d’un excès de nociception dans un contexte chirurgical .....	30
i. Hyperalgésie.....	30
1. Sensibilisation périphérique et hyperalgésie primaire.....	30
2. Sensibilisation centrale et hyperalgésie secondaire.....	30
ii. Inconfort et morbidité post-opératoires.....	31
iii. Instabilité hémodynamique .....	32
II. Les modalités de lutte contre la nociception peropératoire chez le chien .....	32
a. Stratégies thérapeutiques .....	33
b. Technique chirurgicale .....	33
III. Détection de la nociception peropératoire chez le chien .....	34
a. Détection à l’aide de signes cliniques : modification de paramètres physiologiques et mouvements.....	34
i. Fréquence cardiaque.....	34
ii. Pression artérielle .....	34
iii. Fréquence respiratoire .....	35
iv. Mouvements .....	35
b. Utilisation de moniteurs spécifiques.....	35
i. Les solutions développées chez l’homme .....	35
1. L’index bispectral .....	35
2. L’entropie spectrale .....	36
3. La pupillométrie .....	36
4. L’indice CARDEAN (CARDiovascular DEpth of ANesthesia).....	37
5. La conductance cutanée.....	38
6. La variabilité de la fréquence cardiaque (ANI).....	38

7.	Le SPI .....	38
ii.	L'ANI .....	39
1.	Principe .....	39
2.	Intérêt de l'ANI chez l'homme .....	41
3.	Limites de l'ANI .....	42
iii.	Le SPI .....	42
iv.	Une solution existante chez le chien anesthésié : Le Parasympathetic Tone Activity (PTA) .....	42
IV.	Le PTA et le SPI : deux indices à évaluer pour la détection de la nociception peropératoire chez le chien .....	42
a.	Le PTA .....	42
i.	Principe .....	42
ii.	Mode d'emploi chez le chien .....	43
iii.	Intérêt du PTA chez l'animal .....	44
iv.	Limites du PTA .....	45
b.	Le SPI .....	46
i.	Principe .....	46
ii.	Mise en œuvre du module SPI .....	47
iii.	Intérêt .....	48
iv.	Limites .....	49
	PARTIE EXPERIMENTALE .....	51
I.	Objectifs de l'étude .....	51
II.	Principe de l'étude .....	52
III.	Matériel et méthode .....	52
a.	Animaux .....	52
b.	Protocole anesthésique .....	52
c.	Monitoring de l'anesthésie .....	53
d.	Déroulement de l'étude .....	53
e.	Traitements et molécules .....	55
f.	Analyse statistique .....	55
IV.	Résultats .....	56
a.	Démographie .....	56
i.	Animaux .....	56
ii.	Procédures chirurgicales .....	57
b.	Variations des paramètres étudiés au cours du temps .....	57
i.	Scrub .....	58
ii.	Incision cutanée .....	59
iii.	1 <sup>er</sup> temps nociceptif .....	60
iv.	2 <sup>nd</sup> temps nociceptif .....	61

v.	Suture cutanée .....	62
vi.	1 <sup>er</sup> bolus de fentanyl .....	63
vii.	2 <sup>nd</sup> bolus de fentanyl.....	64
viii.	Bolus de dexmédétomidine .....	65
c.	Capacité des indices PTA et SPI à prédire une réaction hémodynamique.....	66
i.	PTAi .....	66
ii.	PTAm .....	66
iii.	SPI.....	67
V.	Discussion.....	67
a.	Organisation de l'étude.....	68
i.	Choix des animaux .....	68
ii.	Choix du protocole anesthésique.....	68
iii.	Choix de l'intervention chirurgicale .....	68
iv.	Acquisition des données .....	69
1.	Mesure de la pression artérielle .....	69
2.	Mesure de l'index PTA.....	69
3.	Mesure du SPI .....	69
v.	Choix des temps d'intérêt.....	70
b.	Analyse critique des résultats .....	70
i.	Détection de la nociception .....	70
ii.	Prédiction d'une réaction hémodynamique.....	73
c.	Limites .....	73
d.	Conclusion .....	74
	CONCLUSION .....	75
	Bibliographie.....	77
	Annexe .....	83





## Table des annexes

Annexe 1 : Données démographiques des chiens inclus dans l'étude .....	83
Annexe 2 : Valeurs du PTAi et du PTAm exprimées en moyenne +/- écart-type aux différents temps d'intérêt. ....	84
Annexe 3 : Valeurs du SPI exprimées en moyenne +/- écart-type aux différents temps d'intérêt. ....	84
Annexe 4 : Valeurs de la fréquence cardiaque exprimées en moyenne +/- écart-type aux différents temps d'intérêt. ....	85
Annexe 5 : Valeurs de la PAM exprimées en moyenne +/- écart-type aux différents temps d'intérêt. ....	85
Annexe 6 : Variations dynamiques du PTAI et du PTAm exprimées en moyenne +/- écart-type aux différents temps d'intérêt. ....	86
Annexe 7 : Variations dynamiques du SPI exprimées en moyenne +/- écart-type aux différents temps d'intérêt. ....	86
Annexe 8 : Variations dynamiques de la FC exprimées en moyenne +/- écart-type aux différents temps d'intérêt. ....	87
Annexe 9 : Variations dynamiques de la PAM exprimées en moyenne +/- écart-type aux différents temps d'intérêt. ....	87



## Table des figures

Figure 1 : Schéma du trajet du message nociceptif .....	25
Figure 2 : Ecran du moniteur PTA PhysioDoloris (MDoloris Medical Systems) .....	44
Figure 3 : Ecran du module SPI lors de la période d'apprentissage, GE Healthcare .....	47
Figure 4 : Ecran du module SPI en cours d'acquisition des données, GE Healthcare .....	47
Figure 5 : Schéma expérimental de l'étude avec les différents temps d'intérêt.....	54
Figure 6 : Evolution du PTAi, du PTAm, du SPI, de la FC, de la PAS et de la PAM au cours du temps scrub (valeurs exprimées en moyenne/ écart-type). .....	58
Figure 7 : Evolution de la variation dynamique du PTAi, du PTAm, du SPI, de la FC, de la PAS et de la PAM au cours du temps scrub (valeurs exprimées en moyenne/écart-type). .....	58
Figure 8 : Evolution du PTAi, du PTAm, du SPI, de la FC, de la PAS et de la PAM au cours de l'incision cutanée (valeurs exprimées en moyenne/ écart-type).....	59
Figure 9 : Evolution de la variation dynamique du PTAi, du PTAm, du SPI, de la FC, de la PAS et de la PAM au cours de l'incision cutanée (valeurs exprimées en moyenne/ écart-type). .....	59
Figure 10 : Evolution du PTAi, du PTAm, du SPI, de la FC, de la PAS et de la PAM au cours du 1 <sup>er</sup> temps nociceptif (valeurs exprimées en moyenne/ écart-type). .....	60
Figure 11 : Evolution de la variation dynamique du PTAi, du PTAm, du SPI, de la FC, de la PAS et de la PAM au cours du 1er temps nociceptif (valeurs exprimées en moyenne/ écart-type).....	60
Figure 12 : Evolution du PTAi, du PTAm, du SPI, de la FC, de la PAS et de la PAM au cours du 2 <sup>nd</sup> temps nociceptif (valeurs exprimées en moyenne/ écart-type). .....	61
Figure 13 : Evolution de la variation dynamique du PTAi, du PTAm, du SPI, de la FC, de la PAS et de la PAM au cours du 2nd temps nociceptif (valeurs exprimées en moyenne/ écart-type).....	61
Figure 14 : Evolution du PTAi, du PTAm, du SPI, de la FC, de la PAS et de la PAM au cours de la suture cutanée (valeurs exprimées en moyenne/ écart-type). .....	62
Figure 15 : Evolution de la variation dynamique du PTAi, du PTAm, du SPI, de la FC, de la PAS et de la PAM au cours de la suture cutanée (valeurs exprimées en moyenne/ écart-type). .....	62
Figure 16 : Evolution du PTAi, du PTAm, du SPI, de la FC, de la PAS et de la PAM après l'injection du 1er bolus de fentanyl (valeurs exprimées en moyenne/ écart-type).....	63
Figure 17 : Evolution du PTAi, du PTAm, du SPI, de la FC, de la PAS et de la PAM après l'injection du 1er bolus de fentanyl (valeurs exprimées en moyenne/ écart-type).....	63
Figure 18 : Evolution du PTAi, du PTAm, du SPI, de la FC, de la PAS et de la PAM après l'injection du 2nd bolus de fentanyl (valeurs exprimées en moyenne/ écart-type).....	64
Figure 19 : Evolution de la variation dynamique du PTAi, du PTAm, du SPI, de la FC, de la PAS et de la PAM après l'injection du 2nd bolus de fentanyl (valeurs exprimées en moyenne/ écart-type).....	64
Figure 20 : Evolution du PTAi, du PTAm, du SPI, de la FC, de la PAS et de la PAM après l'injection du bolus de dexmédétomidine (valeurs exprimées en moyenne/ écart-type). .....	65
Figure 21 : Evolution de la variation dynamique du PTAi, du PTAm, du SPI, de la FC, de la PAS et de la PAM après l'injection du bolus de dexmédétomidine (valeurs exprimées en moyenne/ écart-type).....	65

Figure 22 : Courbe ROC permettant d'évaluer la capacité du dPTAm à T+1 minute à prédire une réaction hémodynamique dans les 5 minutes suivantes. ....	66
Figure 23 : Courbe ROC permettant d'évaluer la capacité du dSPI à T+1 minute à prédire une réaction hémodynamique dans les 3 minutes suivantes. ....	67

## **Table des tableaux**

Tableau I : Proportions des différentes races des chiens de l'étude.....	56
Tableau II : Données concernant l'âge, le sexe, le poids et le score ASA des chiens inclus dans l'étude .....	56
Tableau III : Proportions des différents types de chirurgies réalisées au cours de l'étude .....	57



## Liste des abréviations

ANI : Analgesia Nociception Index

ASR : Arythmie Sinusale Respiratoire

ASA : American Society of Anesthesiologists

BPM : Battements par minute

DD : Delta Down

DOP : Delta Opioid Peptide

ECG : Electrocardiogramme

EEG : Electroencéphalogramme

EMG : Electromyogramme

GABA : Gamma-Amino-Butyric Acid

HBI : Heart Beat Interval

HF : High Frequency

IV : Intraveineux

KOP : Kappa Opioid Peptide

LF : Low Frequency

MOP : Mu Opioid Peptide

NMDA : N-méthyl-D-Aspartate

NMT : NeuroMuscular Transmission

NOP : Nociceptin/Orphanin FQ Peptide

PAD : Pression Artérielle Diastolique

PAM : Pression Artérielle Moyenne

PAS : Pression Artérielle Systolique

PPGA : Plethysmographic Pulse wave Amplitude

PPSE : Potentiel Post-Synaptique Excitateur

PTA : Parasympathetic Tone Activity

RDP : Réflexe de Dilatation Pupillaire

RPM : Réflexe Photo-Moteur

SE : Spectral Entropy

SNA : Système Nerveux Autonome

SPI : Surgical Plethysmographic Index

SSI : Surgical Stress Index

VFC : Variation de la Fréquence Cardiaque

WDR : Wide Dynamic Range



# INTRODUCTION

Le bien-être animal occupe une place de plus en plus importante dans notre société. En effet, cette notion de bien-être concerne la bientraitance du propriétaire envers son animal mais, plus globalement, elle peut inclure la prise en charge de la douleur de l'animal lors des soins prodigués par les vétérinaires, notamment au cours des interventions chirurgicales. La douleur est définie comme une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable associée à un tissu réellement ou potentiellement endommagé (Lemke, 2004). Si la douleur a une utilité comme signal d'alarme, permettant à l'individu de se soustraire au stimulus douloureux, ses conséquences peuvent s'avérer délétères et être source de souffrances prolongées dans le temps.

Dans le cadre d'une intervention chirurgicale sous anesthésie générale, ces réactions d'évitement sont abolies et, l'animal étant inconscient, le terme de douleur ne s'applique pas, mais plutôt celui de nociception. La nociception représente la réponse physiologique générée par des stimuli de haute intensité, susceptibles d'activer les récepteurs à la douleur (Gaynor & Muir, 2015). En cas de nociception per-anesthésique, la douleur peut alors survenir au réveil de l'animal mais, ce déficit d'analgésie peut aussi entraîner une instabilité du patient anesthésié, sur le plan de ses fonctions cardio-vasculaires et respiratoires. Ceci peut impacter la santé de l'animal et le bon déroulement de l'intervention chirurgicale, tout en compliquant la phase de réveil et la convalescence de l'animal.

Il apparaît dès lors important de détecter la nociception peropératoire, afin de la traiter avant qu'elle n'entraîne des complications. De plus, une détection optimale de la nociception peropératoire peut permettre de mieux guider le clinicien dans l'utilisation des molécules analgésiques, dont une administration excessive peut également être source d'effets indésirables (Gruenewald & Ilies, 2013).

Ce travail de thèse se propose d'explorer la performance de deux indices spécifiques, l'un reposant sur l'évaluation du tonus parasympathique, le PTA, et l'autre sur l'évaluation du tonus sympathique, le SPI, quant à leur performance pour détecter la nociception peropératoire chez le chien.



# PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

## I. La nociception et ses conséquences pour l'animal anesthésié

### a. Rappels sur la physiologie de la nociception

La nociception est la composante sensorielle de la douleur permettant la transduction d'un stimulus nociceptif en un train de potentiels d'action, sa transmission et sa modulation jusqu'au cortex où il sera intégré. Ce n'est qu'au niveau du cortex que la douleur consciente apparaît.

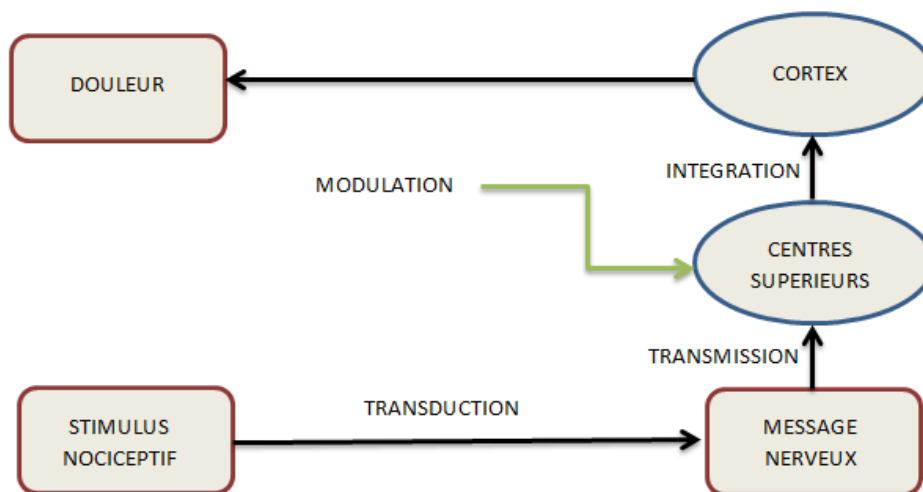


Figure 1 : Schéma du trajet du message nociceptif

### **i. Récepteurs et fibres périphériques**

Les voies de la nociception sont constituées de récepteurs et de voies nerveuses spécifiques.

Il existe 2 types de récepteurs à la douleur (dénommés nocicepteurs) correspondant aux terminaisons nerveuses libres de neurones du premier ordre dont le corps cellulaire est situé dans le ganglion de la racine dorsale de la moelle épinière :

- les récepteurs polymodaux, intervenant lors de stimuli mécaniques, thermiques ou chimiques et qui représentent 60 à 90 % des afférences cutanées et 95 % des afférences viscérales. Ce sont les nocicepteurs de la douleur physiologique. Ils engendrent une sensation de douleur bien localisée, transitoire et qui remplit une fonction protectrice.
- Les récepteurs silencieux, ne devenant fonctionnels qu'en cas d'inflammation du tissu et intervenant lors de douleur pathologique. Ce type de douleur survient à la suite d'un traumatisme grave, la douleur est diffuse, prolongée et n'a pas de fonction protectrice (Lemke, 2004) (Le Bars & Willer, 2004).

Les nocicepteurs sont chargés de détecter et de coder la modalité et l'intensité du stimulus (Gaynor & Muir, 2015). De plus, les nocicepteurs possèdent un haut seuil de stimulation : leur fréquence de décharge augmente avec l'intensité du stimulus.

Les fibres associées aux nocicepteurs sont :

- Des fibres A $\delta$ , peu myélinisées et donc à faible vitesse de conduction qui véhiculent la sensibilité douloureuse épicritique, c'est-à-dire une douleur vive, rapide et précise, à l'origine de la douleur initiale.
- Des fibres C, non myélinisées et donc à très faible vitesse de conduction qui véhiculent la sensibilité douloureuse protopatique, c'est-à-dire une douleur lente, sourde, lancinante et mal localisée, à l'origine de la douleur post-traumatique.

D'autres fibres, les fibres A $\beta$  myélinisées, véhiculent des afférences somesthésiques (Lemke, 2004).

### **ii. Relais spinaux**

Les relais spinaux correspondent aux neurones du deuxième ordre situés dans la corne dorsale de la moelle épinière. Leurs axones croisent le plan médian créant ainsi une décussation contralatérale puis, ils rejoignent le thalamus ventro-postérieur via le faisceau spino-thalamique latéral. Ces neurones sont en rapport direct avec les fibres A $\delta$  et en rapport indirect avec les fibres C via des interneurones.

Par ailleurs, la substance grise de la moelle épinière est divisée dorso-ventralement en 10 couches appelées couches de Rexed dont plusieurs jouent un rôle clé dans la propagation du message nociceptif. La corne dorsale, sensitive, est formée par les 6 premières couches. On distingue à ce niveau 2 types de neurones :

- Les neurones spécifiquement nociceptifs NS (Nociceptive Specific) dans la couche I
- Les neurones à convergence WDR (Wide Dynamic Range) dans la couche V (Gaynor & Muir, 2015).

Les neurones NS ne reçoivent que des afférences nociceptives par les fibres A $\delta$  et les fibres C et ils ne transmettent donc que des informations nociceptives à l'encéphale. Les régions dont ils reçoivent l'information sont de petites tailles et ainsi cette douleur est bien localisée dans l'espace. Les neurones WDR reçoivent des afférences nociceptives et somesthésiques via des fibres A $\beta$  et des fibres C. Ainsi, en l'absence de stimulus nociceptif, il y a un bruit de fond somesthésique résultant de l'information somesthésique de base reçue. Les régions dont ils reçoivent l'information sont de grande taille et donc la douleur perçue est diffuse (Lemke, 2004).

### **iii. Relais supra-spinaux**

L'information nociceptive transite ensuite par des neurones de troisième ordre dont le corps cellulaire est situé dans le thalamus ventro-postérieur et leurs axones se projettent jusqu'au cortex somesthésique primaire où la nociception est alors perçue et à l'origine d'une douleur.

### **iv. Les voies ascendantes**

Il existe 3 grandes voies ascendantes impliquées dans la nociception.

La voie spino-thalamique, correspondant à la principale voie nociceptive ascendante, est divisée en deux composantes, une médiale et une latérale. La composante médiale transmet l'information d'abord aux noyaux thalamiques médiaux puis, au système limbique via des neurones du troisième ordre. Cette voie intervient alors dans l'aspect affectif de la douleur. La composante latérale se projette vers les noyaux thalamiques latéraux puis, au niveau du cortex somatosensoriel. Ainsi, cette voie est impliquée dans l'aspect sensoriel de la douleur (Lemke, 2004).

La voie spino-réticulaire transmet l'information jusqu'à la formation réticulée du bulbe rachidien et du pons, aux noyaux thalamiques et, enfin, au cortex somatosensoriel (Lemke, 2004). Ainsi, la projection de fibres ascendantes aux niveaux thalamique et réticulaire prouve la complémentarité des voies spino-réticulaire et spino-thalamique. En effet, la voie spino-réticulaire joue un rôle dans les mécanismes spino-bulbo-spinaux de régulation via le *subnucleus reticularis dorsalis* situé dans la partie caudale du bulbe rachidien (Le Bars & Willer, 2004).

La voie spino-mésencéphalique se projette à la formation réticulée et à la substance grise périaqueducule. Cette dernière joue un rôle central dans l'intégration et la modulation du message nociceptif au niveau supra-spinal (Lemke, 2004).

Il existe également deux autres voies ascendantes accessoires impliquées dans la nociception :

- La voie cervico-thalamique, qui se projette des neurones des deux segments cervicaux supérieurs jusqu'aux noyaux thalamiques.
- La voie spino-hypothalamique, qui prend son origine au niveau des neurones de la corne dorsale et se projette au centre de contrôle autonome de l'hypothalamus. Cette voie est responsable de la transmission du message nociceptif impliqué dans les réponses cardiovasculaires et neuroendocrines aux stimuli nocifs et il est probable qu'elle transmette certaines des réponses autonomes (changement de fréquence cardiaque, pression artérielle et fréquence respiratoire) observées chez des animaux anesthésiés pour des interventions chirurgicales (Lemke, 2004).

Ainsi, une partie des axones des neurones du second ordre sont déviés du faisceau spino-thalamique vers le faisceau spino-réticulaire aboutissant à la formation réticulée où les neurones du troisième ordre distribuent l'information à de nombreuses structures liées aux émotions, à la mémorisation, à la vigilance ou au système neuro-végétatif. Ceci explique pourquoi les afférences nociceptives augmentent fortement l'éveil cortical (Lemke, 2004).

## v. Les voies anti-nociceptives

Il existe des voies anti-nociceptives descendantes dont le rôle est de moduler l'entrée d'un message nociceptif au niveau supra-spinal et spinal. Ces voies anti-nociceptives prennent leur origine au niveau supra-spinal et se projettent vers les neurones de la corne dorsale de la moelle épinière. Les principaux neurotransmetteurs impliqués dans ces voies sont les opioïdes endogènes, la sérotonine et la noradrénaline. La libération supra-spinale de peptides opioïdes active les voies anti-nociceptives et la libération supra-spinale d'acide gamma-aminobutyrique (GABA) inhibe ces voies (Lemke, 2004).

Les peptides opioïdes modulent l'entrée des messages nociceptifs au niveau de la moelle épinière. Auparavant, trois types de récepteurs opioïdes étaient définis : il s'agissait des récepteurs  $\mu$ ,  $\kappa$  et  $\delta$ . La nouvelle terminologie inclue quatre récepteurs opioïdes, les récepteurs MOP (mu opioid peptide), DOP (delta opioid peptide), KOP (kappa opioid peptide) et NOP (nociceptin/orphanin FQ peptide). Les quatre types de récepteurs opioïdes (MOP, KOP, DOP et NOP) sont présents dans les neurones du premier ordre. Les récepteurs MOP, KOP et DOP sont retrouvés dans les neurones du deuxième ordre et les récepteurs MOP et DOP sont plus fréquemment distribués dans la substance grise. Au niveau supra-spinal, les peptides opioïdes activent non seulement les voies anti-nociceptives descendantes mais ils limitent aussi l'inhibition de ces mêmes voies via le neurotransmetteur inhibiteur GABA, on parle de désinhibition. Dans la moelle épinière, les peptides opioïdes inhibent, au niveau pré-synaptique, la libération de glutamate et de neuropeptides par les neurones du premier ordre et, au niveau post-synaptique, les neurones du deuxième ordre par hyperpolarisation (Lemke, 2004) (Pathan & Williams, 2012).

La noradrénaline, par l'intermédiaire des récepteurs  $\alpha$ -2 adrénergiques, module aussi l'entrée de messages nociceptifs au niveau spinal et supra-spinal. On distingue des autorécepteurs et des hétérorécepteurs. Les autorécepteurs correspondent aux récepteurs  $\alpha$ -2 présents sur les neurones noradrénergiques alors que les hétérorécepteurs correspondent aux récepteurs  $\alpha$ -2 présents sur des neurones non-noradrénergiques. Au niveau de la moelle épinière, la noradrénaline :

- active les hétérorécepteurs pré-synaptiques et ainsi, inhibe la libération de glutamate et de neuropeptides par les neurones du premier ordre
- inhibe en post-synaptique les neurones du deuxième ordre par hyperpolarisation.

D'autres récepteurs, tels que les récepteurs  $GABA_B$ , semblent également jouer un rôle important dans la modulation des entrées nociceptives, au niveau de la moelle épinière, et constituent donc des cibles thérapeutiques potentielles (Lemke, 2004).

## **b. Conséquences d'un excès de nociception dans un contexte chirurgical**

### **i. Hyperalgésie**

#### **1. Sensibilisation périphérique et hyperalgésie primaire**

Lors de trauma, les lésions des tissus entraînent la formation d'une « soupe sensibilisatrice » composée de nombreuses molécules telles que de la noradrénaline, de l'histamine, des prostaglandines, des leucotriènes et des cytokines. Ce mélange abaisse le seuil de stimulation des nocicepteurs déjà actifs et active les nocicepteurs silencieux. Il y a donc une augmentation du nombre de nocicepteurs et de leur sensibilité à l'origine d'une hyperalgésie primaire, c'est-à-dire une réponse exagérée à une stimulation douloureuse, et d'une allodynie, soit une réponse douloureuse déclenchée par un stimulus normalement non douloureux (Le Bars & Willer, 2004).

#### **2. Sensibilisation centrale et hyperalgésie secondaire**

La sensibilisation centrale désigne l'augmentation de l'excitabilité des neurones WDR déclenchée par une lésion périphérique. Elle est caractérisée par une augmentation de l'activité spontanée de ces neurones, une expansion de leurs champs récepteurs cutanés et une réduction de leurs seuils d'activation (Coste, 2006). Cette sensibilisation centrale est la conséquence de stimulations issues des nocicepteurs, brèves mais intenses et répétées dans le temps. Lorsque les potentiels d'action des nocicepteurs atteignent la moelle épinière, ils entraînent la formation de potentiels post-synaptiques excitateurs PPSE au niveau des neurones à convergence WDR. Si les fibres C sont stimulées de manière répétée, le cumul des (PPSE) conduit à une dépolarisation pouvant durer jusqu'à plusieurs dizaines de minutes, pendant lesquelles il y a émission de potentiels d'action même après l'arrêt du stimulus. Ainsi, plus les neurones à convergence WDR sont stimulés, plus ils deviennent rapidement excitables. Il y a alors une amplification du message de transduction, on parle de wind-up. Ainsi, lors d'une sensibilisation centrale, une sensibilité accrue aux stimuli appliqués sur les zones adjacentes à la lésion se développe, et ceci entraîne une hyperalgésie dite secondaire (Gaynor & Muir, 2015).

D'un point de vue moléculaire, la sensibilisation centrale est associée à l'activation des récepteurs N-Méthyl-D-Aspartate (NMDA) par le glutamate libéré par les fibres C (Castel, 2009).



L'activation des récepteurs NMDA peut modifier l'expression des gènes dans le neurone et induire des changements phénotypiques de longue durée qui sous-tendent la persistance de la sensibilisation centrale (plasticité neuronale). Certains de ces changements dans l'expression génique sont limités à la région de la moelle épinière qui reçoit les informations du tissu lésé ; d'autres gènes sont activés plus largement dans le système nerveux central (SNC), y compris ceux pour les opioïdes endogènes, les enzymes COX-2 et leurs récepteurs respectifs (Seymour, 2007).

## **ii. Inconfort et morbidité post-opératoires**

Un excès de nociception pendant l'anesthésie peut entraîner une douleur post-opératoire. Cette douleur post-opératoire peut avoir de nombreuses conséquences physiopathologiques :

- Système cardiovasculaire : tachycardie, hypertension artérielle, vasoconstriction, augmentation du travail et de la consommation en oxygène du myocarde
- Système respiratoire : tachypnée, hypoxémie
- Système gastro-intestinal : nausées, vomissements, iléus
- Système rénal : oligurie, rétention urinaire
- Système arthro-myo-squelettique : diminution de la mobilité, ankylose, retard de cicatrisation osseuse
- Système endocrinien : inhibition vagale, augmentation de l'activité adrénergique, libération de cortisol, augmentation du métabolisme
- SNC : anxiété, peur, sédation, fatigue, dépression
- Système immunitaire : immuno-dépression (Gaynor & Muir, 2015).

Par ailleurs, la persistance et la répétition d'un stimulus nociceptif intense entraînent une activation des récepteurs NMDA, provoquant un changement durable de l'excitation neuronale. Cette réaction est à l'origine d'une sensibilisation centrale et d'une mémorisation du signal douloureux. Ces phénomènes aboutissent à une hyperalgésie post-opératoire expliquant la survenue de douleurs chroniques post-chirurgicales qui peuvent persister de quelques mois à plusieurs années après l'intervention. Ainsi, chez l'Homme, on estime que lors d'interventions chirurgicales, 10 à 15% des patients développent une douleur persistante (Boland & Poncet, 2010). Le risque de développer une douleur chronique suite à une intervention chirurgicale atteint parfois 30%, même pour des opérations peu invasives comme une vasectomie (Schug & Pogatzki-Zahn, 2011). Il est ainsi légitime de s'interroger sur la prévalence d'une douleur chronique post-opératoire chez les animaux opérés, même pour des chirurgies de convenance telles que les castrations et ovariectomies.

### **iii. Instabilité hémodynamique**

Lors d'une anesthésie générale, la narcose (perte de conscience) permet de limiter ponctuellement la perception et l'intégration des stimuli nociceptifs pendant une intervention chirurgicale. La douleur n'est ainsi pas ressentie par l'animal tant que perdure la perte de conscience. Cependant, si une stimulation nociceptive per-anesthésique survient et que l'analgésie est insuffisante, cela peut engendrer une instabilité du système cardiorespiratoire. Cela se traduit généralement par une tachycardie, une tachypnée et une hypertension artérielle. Une prise en charge de l'analgésie peut alors améliorer la stabilité hémodynamique (Levionnois, 2015).

Le maintien de la balance analgésie/nociception est complexe. En effet, l'usage des analgésiques permet d'améliorer l'analgésie mais un surdosage peut entraîner des effets indésirables. Il apparaît donc évident de devoir évaluer l'analgésie et la nociception en peropératoire afin de tendre vers l'analgésie parfaite sans avoir d'effets indésirables. Pour cela, il est nécessaire d'avoir recours à une analgésie individualisée et multimodale ainsi qu'à une évaluation permanente de la balance analgésie/nociception, qui permet d'adapter l'analgésie au besoin. Ainsi, une bonne gestion de la balance analgésie/nociception permet d'assurer une stabilité hémodynamique en peropératoire (Guignard, 2006).

## **II. Les modalités de lutte contre la nociception peropératoire chez le chien**

La plupart des molécules anesthésiques disponibles ne produisent que de la narcose et n'ont qu'une valence analgésique faible à nulle. Beaucoup d'entre elles agissent sur les récepteurs GABA<sub>A</sub> et, ainsi, tendent à inhiber l'activation des voies anti-nociceptives descendantes (Lemke, 2004).

### **a. Stratégies thérapeutiques**

Il existe trois approches dans la prise en charge de la douleur péri-opératoire qui se concentrent sur la prévention des sensibilisations périphérique et centrale et donc de la survenue d'une douleur pathologique (Lemke, 2004) :

- L'analgésie préventive consiste à initier une thérapie analgésique avant la réalisation du geste douloureux ; classiquement, des anti-inflammatoires non-stéroïdiens, des opioïdes voire des  $\alpha$ -2 agonistes peuvent être préalablement administrés, lors de la prémédication, et des anesthésies locales réalisées avant la chirurgie (Lemke, 2004) ;
- L'analgésie multimodale a pour principe l'utilisation de plusieurs molécules analgésiques qui vont agir en synergie sur différentes cibles, tout en diminuant la quantité injectée de chacune de ces molécules ; les molécules ainsi sélectionnées peuvent produire un blocage séquentiel des voies nociceptives ascendantes et activer les voies anti-nociceptives descendantes (Lemke, 2004) ;
- La mise en place d'une approche mécanistique, basée sur les mécanismes moléculaires spécifiques impliqués dans la nociception, l'anti-nociception et le développement des sensibilisations centrale et périphérique ; ainsi, l'utilisation d'opioïdes et d' $\alpha$ -2 agonistes permet d'agir, au niveau supra-spinal, en activant les voies anti-nociceptives descendantes et, au niveau spinal, en inhibant la transmission du message nociceptif ascendant (Lemke, 2004), la kétamine, qui cible les récepteurs NMDA, peut empêcher et, dans certains cas, inverser le développement d'une sensibilisation centrale en agissant au niveau de la moelle épinière (Lemke, 2004).

### **b. Technique chirurgicale**

La manipulation atraumatique des tissus est une méthode très efficace pour limiter le développement d'une sensibilisation périphérique ou centrale et permet donc de réduire la douleur post-opératoire (Lemke, 2004).

Ces stratégies thérapeutiques nécessitent, pour une mise en œuvre optimale, des modalités efficaces de détection de la nociception.

### **III. Détection de la nociception peropératoire chez le chien**

#### **a. Détection à l'aide de signes cliniques : modification de paramètres physiologiques et mouvements**

Sous anesthésie générale, une analgésie insuffisante est généralement perçue par des réactions autonomes survenant à la suite d'une stimulation nociceptive, telles que :

- une augmentation de la fréquence cardiaque
- une augmentation de la pression artérielle
- une augmentation de la fréquence respiratoire
- une augmentation de la production lacrymale
- des mouvements (Gruenewald & Ilies, 2013).

##### **i. Fréquence cardiaque**

La fréquence cardiaque est classiquement évaluée au cours d'une anesthésie par divers moyens : prise de pouls, choc précordial, stéthoscope œsophagien, électrocardiogramme (ECG) et oxymétrie pulsée.

Le stéthoscope œsophagien est une méthode simple de surveillance de la fréquence cardiaque chez les carnivores domestiques. Il ne fournit des informations que sur la fréquence et le rythme cardiaque (Clarke et al., 2014).

L'ECG mesure l'activité électrique du cœur, il en déduit la fréquence cardiaque par la détection des complexes QRS. Le nombre de complexes QRS est compté sur une période donnée et la fréquence cardiaque donnée en battements par minute (Seymour, 2007). Cependant, la principale difficulté d'utilisation de l'ECG est de réussir à conserver le contact entre les électrodes et la peau de l'animal, des artéfacts peuvent également survenir comme lors d'utilisation d'un bistouri électrique ou d'un tapis chauffant électrique.

##### **ii. Pression artérielle**

La pression artérielle peut être évaluée subjectivement par la prise pouls, mais nécessite le recours à des instruments pour une mesure précise. Deux méthodes de mesure de la pression artérielle peuvent être utilisées :

- La méthode non-invasive par technique oscillométrique et technique Doppler
- La méthode invasive par le biais d'un cathéter artériel.

La mesure de la pression artérielle invasive est plus difficile à réaliser en pratique courante mais elle reste la méthode de référence, la mesure de la pression artérielle non-invasive étant moins fiable et moins précise chez les carnivores domestiques (Seymour, 2007).

### **iii. Fréquence respiratoire**

La fréquence respiratoire peut être évaluée par les mouvements du thorax ou du ballon du système respiratoire de la machine d'anesthésie lors d'entretien anesthésique volatil. Elle peut également être donnée de façon instrumentale à l'aide d'un détecteur d'apnée ou d'un capnographe.

### **iv. Mouvements**

La présence de mouvements lors d'un geste chirurgical peut être le signe d'une analgésie insuffisante, en effet, la nociception augmente fortement l'éveil cortical. Cependant, cette méthode de détection est tardive et peu souhaitable pour le bon déroulement de l'intervention.

Ainsi, l'évaluation de l'analgésie en routine repose principalement sur des manifestations cliniques non-spécifiques. Si l'on souhaite réaliser une analgésie individuelle dans le but de maintenir constamment une balance analgésie-nociception correcte lors d'une anesthésie générale, le recours à des outils plus spécifiques est nécessaire.

#### **b. Utilisation de moniteurs spécifiques**

##### **i. Les solutions développées chez l'homme**

###### **1. L'index bispectral**

L'index bispectral est un indice principalement dérivé de l'électroencéphalogramme (EEG). La valeur BIS est un nombre sans dimension compris entre 0 et 100 : 0 signifie une absence totale d'activité de l'encéphalogramme et 100 représente une conscience complète. Le BIS est utilisé pour évaluer la profondeur de l'anesthésie mais il a été également évalué pour la détection de la nociception. Dans ce dernier cas, aucune corrélation n'a été démontrée entre la valeur du BIS et l'application de stimuli nociceptifs, ni avec l'administration d'analgésiques. Par conséquent, c'est un mauvais marqueur de la nociception chez l'homme. Cet indice a également été évalué lors d'anesthésie générale chez le porc, le cheval, le chien, le mouton, la chèvre, le chat et le veau mais aucune détection adéquate de la nociception n'a été rapportée (Ruíz-López et al., 2020).

## **2. L'entropie spectrale**

L'entropie spectrale repose sur les signaux issus de l'EEG et de l'électromyogramme (EMG) mesurés sur le front. L'entropie spectrale, lors de l'anesthésie générale, comprend deux valeurs :

- L'entropie d'état SE, qui reflète l'hypnose et donc l'activité corticale de l'animal : ses valeurs vont de 0 (hypnose profonde) à 99 (éveil).
- L'entropie de réponse RE, reflétant la nociception, repose sur l'EEG et l'EMG frontaux avec des valeurs allant de 0 à 100.

La différence entre RE et SE indique une activation de l'EMG qui est reliée au niveau de nociception. Chez le chien, une publication récente a démontré un changement dans les réponses RE et SE en réponse à un pincement de la queue lors d'un protocole visant à déterminer la concentration alvéolaire minimale du sévoflurane. L'entropie spectrale pourrait ainsi avoir une utilité comme moniteur de la nociception chez l'animal, mais ceci reste à préciser (Ruíz-López et al., 2020).

## **3. La pupillométrie**

La pupillométrie est une technique reposant sur l'évaluation de la dilatation pupillaire. Lors d'un stimulus nociceptif, l'augmentation du tonus sympathique conduit à une augmentation du diamètre de la pupille (Ruíz-López et al., 2020).

La pupillométrie infrarouge consiste à présenter de la lumière infrarouge à l'œil puis, à mesurer l'image réfléchi sur un capteur infrarouge. La taille de la pupille, ainsi que les variations du réflexe photomoteur (RPM) et du réflexe de dilatation pupillaire (RDP) sont calculées par l'appareil. Le RDP reflète l'activation sympathique ou la levée d'iridoconstriction parasympathique et le RPM reflète l'influence parasympathique sur la pupille.

Chez l'homme, il a été montré que la pupillométrie était un monitoring de la nociception plus sensible que les paramètres hémodynamiques. Récemment chez le chien, une étude a mis en évidence que le diamètre pupillaire était significativement plus faible au moment de la douleur (Goffette, 2018).

Cependant, le RDP possède certaines limites chez l'animal anesthésié, car au cours d'une anesthésie générale, le basculement de l'œil empêche son application. De plus, les molécules parasymphomimétiques et sympathomimétiques ou les antagonistes des récepteurs dopaminergiques peuvent retarder le RDP. Enfin, les réponses pupillaires différentes entre les espèces animales à des médicaments comme les opioïdes rendent difficile l'usage de la pupillométrie comme moniteur de la nociception en peropérateur (Ruíz-López et al., 2020).

#### **4. L'indice CARDEAN (CARDiovascular DEpth of ANesthesia)**

L'indice CARDEAN est un algorithme utilisant l'électrocardiogramme et la mesure continue non-invasive de la pression artérielle. Il repose sur la détection de l'inhibition du baroréflexe cardiaque. En condition physiologique, une diminution de la fréquence cardiaque survient à la suite d'une augmentation, même mineure, de la pression artérielle. Lors d'une stimulation nociceptive, une augmentation de la pression artérielle ainsi qu'une tachycardie parfois mineures surviennent, pouvant être mis en évidence par l'indice CARDEAN (Stöckle & Richebé, 2018).

La pression artérielle est mesurée par la méthode oscillométrique toutes les 5 minutes et la fréquence cardiaque est obtenue à partir de l'ECG. La plage d'index se situe entre 0 et 100 et les valeurs supérieures à 60 indiquent une tachycardie et une hypertension. Chez l'Homme, des études ont montré que l'indice CARDEAN est plus sensible pour déceler des tendances plutôt que des événements nociceptifs isolés (Ruíz-López et al., 2020).

Aucune publication n'a été trouvée concernant l'utilisation de cet indice en médecine vétérinaire (Ruíz-López et al., 2020).

## **5. La conductance cutanée**

La conductance a été utilisée chez l'Homme comme indicateur de stress. Cette méthode repose sur le principe de l'activité électrodermique. Le système nerveux sympathique contrôle l'activité des glandes sudoripares : lorsque le stress augmente, la stimulation du système nerveux sympathique active la transpiration et l'impédance électrique dans les glandes sudoripares diminue, ce qui entraîne une augmentation de la conductance cutanée. Cependant, bien que des changements dans la conductance cutanée aient été démontrés chez l'homme après l'administration d'un bolus de fentanyl, la capacité de prédiction s'est révélée mauvaise (Ledowski et al., 2010) et cette méthode ne s'est pas révélée plus rapide dans la détection de la nociception par rapport aux variables cardiovasculaires (Solana et al., 2015). Chez le chien, la conductance cutanée a été comparée au cortisol, aux concentrations plasmatiques d'adrénaline et de noradrénaline après administration d'acépromazine, de fentanyl ou de médétomidine. Il a été constaté que la conductance cutanée reflétait différents niveaux de stress, et manquait de spécificité pour détecter la douleur chez les chiens (Ishibashi et al., 2013). Outre un défaut de spécificité pour la nociception, une limite à l'utilisation de cette technique en médecine vétérinaire repose sur la difficulté liée à l'application des électrodes sur la peau des animaux (Ruíz-López et al., 2020).

## **6. La variabilité de la fréquence cardiaque (ANI)**

Cette technique sera abordée dans la partie suivante.

## **7. Le SPI**

Cette technique sera abordée dans la partie suivante.

Parmi ces différentes techniques, deux semblent potentiellement applicables en médecine vétérinaire que nous allons détailler ci-après.



## ii. L'ANI

### 1. Principe

L'Analgesia Nociceptif Index (ANI) est un index dérivé de l'analyse de la variabilité de la fréquence cardiaque (VFC) qui repose sur l'étude de la variabilité des intervalles temporels entre deux battements cardiaques. Il utilise le signal ECG, à l'aide d'un moniteur spécifique (PhysioDoloris, MDoloris Medical Systems, Lille) et évalue l'influence de la respiration sur l'intervalle R-R. L'ANI permet ainsi une évaluation qualitative et quantitative de la VFC en temps réel pour en déduire l'importance du tonus parasympathique (Logier et al., 2010). Diverses études ont été réalisées sur l'intérêt de l'analyse de la VFC dans l'évaluation de la balance analgésie/nociception.

La VFC est subordonnée aux variations des niveaux d'activité des tonus sympathique et parasympathique sur le nœud sinusal du cœur (Logier et al., 2010). Plus précisément, l'arythmie sinusale respiratoire ASR est le reflet de l'activité du tonus parasympathique sur le nœud sinusal : lors de l'inspiration, la fréquence cardiaque augmente et inversement lors de l'expiration. L'analyse spectrale de la VFC permet de distinguer deux bandes de fréquences principales :

- La bande basse fréquence LF (0,04-0,15 Hz) qui reflète l'activité des systèmes parasympathique et sympathique
- La bande haute fréquence HF (0,15-0,5 Hz) qui reflète l'activité du système parasympathique (Mazzeo et al., 2011).

Une étude chez l'homme a permis de montrer que la balance analgésie/nociception pouvait être évaluée par l'analyse de la VFC pendant une anesthésie générale et pouvait se comporter comme un indicateur précoce d'une analgésie inadéquate (Jeanne et al., 2009). Classiquement, l'analyse de la VFC nécessite l'acquisition d'un enregistrement ECG avant d'être traitée. L'originalité de l'ANI est de fournir une analyse en temps réel.

Ainsi, le calcul de l'ANI permet l'étude de l'influence de la respiration sur l'intervalle R-R du signal ECG afin d'évaluer la prépondérance du tonus parasympathique. L'ANI permet ainsi d'évaluer indirectement la balance sympathovagale et, dans un contexte chirurgical, la balance analgésie/nociception. En conditions normales où le système parasympathique prédomine, l'ASR est marquée et elle induit une réduction de l'intervalle R-R à haute fréquence HF, donc la variabilité de l'intervalle R-R sur le tracé est plus importante. Au cours de la nociception, le tonus sympathique augmente et inversement le tonus parasympathique diminue et l'ASR est diminuée et, ainsi, la variabilité de l'intervalle R-R à haute fréquence HF sur le tracé est plus faible (Boselli et al., 2015).

L'ANI est obtenu en mesurant une série d'intervalles R-R au cours du temps. Pour cela, l'ECG est utilisé pour détecter automatiquement les ondes R et mesurer le temps entre deux ondes R, c'est-à-dire l'intervalle R-R, qui correspond à la période cardiaque. Les séries d'intervalles R-R subissent un premier filtrage afin d'éliminer les artéfacts (Logier et al., 2010). Les intervalles R-R sont ensuite normalisés et les variations de ces intervalles R-R sont filtrées avec un filtre de bandes passantes pour les hautes fréquences (0,15-0,5 Hz), puis, ces variations sont analysées par un algorithme. Les variations des séries R-R dans les hautes fréquences sont enregistrées pendant une durée fixée et elles sont affichées sur un graphique où les valeurs maximales et minimales sont détectées en temps réel. L'aire totale sous la courbe est alors divisée en quatre sous-unités et la plus petite est définie comme l'aire sous la courbe minimale  $AUC_{min}$ . L'ANI instantané ( $ANI_i$ ) est alors calculé selon la formule suivante :

$$ANI_i = 100 * (5,1 * AUC_{min} + 1,2) / 12,8 \text{ (Logier et al., 2010)}$$

La valeur de l'ANI est comprise entre 0 et 100 : l'ANI augmente quand le tonus parasympathique augmente ; dans cette situation, l'influence de l'ARS est importante donc la variabilité des intervalles R-R est grande et il en résulte une augmentation de l'aire sous la courbe donc une augmentation de l' $AUC_{min}$ . Par conséquent, une valeur d'ANI qui tend vers 100 signifie une situation où le système parasympathique prédomine, ce qui correspond à un faible niveau de stress. Inversement, une valeur d'ANI qui tend vers 0 signifie que le système sympathique prédomine comme c'est le cas lors d'une nociception et d'un défaut d'analgésie (Boselli et al., 2015).

Sur le moniteur PhysioDoloris, deux valeurs sont affichées pendant le monitoring :

- L' $ANI_i$  qui est calculé toutes les 56 secondes
- L' $ANI_m$  ou ANI moyen qui est calculé continuellement en faisant une moyenne des  $ANI_i$  des dernières 172 secondes.

## 2. Intérêt de l'ANI chez l'homme

L'ANI permet de détecter les stimulations nociceptives de manière davantage reproductible par rapport à la fréquence cardiaque, l'indice bispectral ou la PAM au cours d'une anesthésie générale associant du propofol et du rémifentanyl (Gruenewald et al., 2013). Une étude s'est intéressée à la capacité de l'ANI à guider l'administration des opioïdes en peropératoire. Au cours de cette étude, où l'opioïde utilisé était le rémifentanyl, l'objectif était de maintenir l'ANI entre 50 et 70 en adaptant les doses de rémifentanyl toutes les minutes de l'intubation à la fin de la chirurgie. Cette étude a, ainsi, permis de montrer que le maintien de l'ANI entre 50 et 70 par l'administration de rémifentanyl, permettait de réduire significativement l'apparition de réactions hémodynamiques peropératoires, c'est-à-dire une augmentation de plus de 20% de la valeur basale de la fréquence cardiaque ou de la pression artérielle (Daccache et al., 2017).

Par ailleurs, l'ANIm pourrait s'avérer être un potentiel indicateur pour détecter une réaction hémodynamique et ceci pour deux seuils : lorsque l'ANIm est inférieur à 63 avec une sensibilité de 80% et une spécificité 95% et lorsque l'ANIm est inférieur à 49 avec une forte spécificité (100%) mais une faible sensibilité (60%) (Jeanne et al., 2014). Cependant, aucun consensus n'a été trouvé concernant la définition d'un seuil permettant de prédire une réaction hémodynamique. Mais, une étude récente a mis en évidence que la variation dynamique de l'ANI,  $\Delta$ ANI, présente une meilleure capacité à prédire une réaction hémodynamique que la valeur statique de l'ANI (Boselli et al., 2016).

En outre, l'ANI mesuré immédiatement avant l'extubation peut permettre de prédire une douleur postopératoire immédiate (Boselli et al., 2015). De plus, la mesure de l'ANI en période post-opératoire immédiate s'avère corrélée avec l'intensité de la douleur de manière significative. Ainsi, l'ANI autorise une évaluation précoce de l'efficacité de l'analgésie en post-opératoire (Boselli et al., 2013).

### **3. Limites de l'ANI**

Bien que l'ANI semble présenter de multiples intérêts, il n'en est pas dépourvu de limites. En effet, son mode de calcul nécessite plusieurs exigences :

- La fréquence respiratoire doit être supérieure à huit cycles par minute rendant ainsi, l'interprétation de l'ANI difficile en cas d'apnée ou de respiration spontanée avec une fréquence basse d'induction
- Le rythme cardiaque doit être sinusal, la présence d'arythmies rend l'ANI ininterprétable
- Il ne doit pas y avoir d'interaction avec la régulation du SNA comme lors de l'usage de vasopresseurs ou d'anticholinergiques (Boselli, 2018).

#### **iii. Le SPI**

Le Surgical Plethysmographic Index SPI est un indice développé par la société GE Healthcare et mis à disposition dans certains moniteurs multiparamétriques. Il utilise le signal photopléthysmographique donné par l'oxymétrie de pouls. Cette technique sera détaillée dans la partie suivante.

#### **iv. Une solution existante chez le chien anesthésié : Le Parasympathetic Tone Activity (PTA)**

Cet index est une version vétérinaire de L'Analgesia Nociception Index (ANI), développé chez l'homme. Il s'agit de la seule solution dédiée à la détection de la nociception développée à ce jour pour un usage vétérinaire. Cette technique sera détaillée dans la partie suivante.

### **IV. Le PTA et le SPI : deux indices à évaluer pour la détection de la nociception peropératoire chez le chien**

#### **a. Le PTA**

##### **i. Principe**

Le moniteur PhysioDoloris (MDoloris Medical Systems, Lille, France) a été adapté pour une utilisation chez l'animal, il donne un indice appelé Parasympathetic Tone Activity (PTA). Il permet d'obtenir deux paramètres, le PTA<sub>i</sub> pour Parasympathetic Tone Activity instantané, similaire à l'ANI<sub>i</sub> chez l'homme, et le PTA<sub>m</sub> qui correspond à la moyenne des PTA<sub>i</sub> sur les 172 dernières secondes. Il a été développé initialement pour un choix d'utilisation pour le chien, le chat ou le cheval, le calcul étant adapté selon l'espèce.

Chez le chien, le calcul du PTA<sub>i</sub> dérive donc de la formule permettant de calculer l'ANI en utilisant également l'AUC<sub>min</sub> :

$PTA_i = (100 * [5,1 * AUC_{min} + 1,2] / 12,8) * 100 / 161$  où le coefficient 100/161 est utilisé pour le chien. Le PTA, comme l'ANI, varie de 0 à 100 où 100 signifie une absence de nociception et 0 signifie une balance analgésie/nociception inadéquate (Mansour et al., 2017).

## **ii. Mode d'emploi chez le chien**

Le moniteur est constitué d'un système d'acquisition (boîtier et câble ECG) et d'un système de traitement des données, communiquant via une interface USB. Les 3 électrodes de l'ECG ne sont pas placées de manière conventionnelle sur le chien mais de la manière suivante afin d'obtenir un signal de meilleure qualité :

- l'électrode rouge au niveau du pli axillaire du membre thoracique droit
- l'électrode jaune au niveau du pli inguinal du membre pelvien droit
- l'électrode noire au niveau du pli axillaire du membre thoracique gauche.

L'usage de gel échographique ou d'alcool est conseillé pour augmenter la qualité du signal. Une fois ces étapes réalisées, le moniteur peut être allumé et il faut ensuite choisir l'espèce appropriée. Après une période de calibration, l'acquisition des données est amorcée.

L'écran du moniteur affiche plusieurs paramètres graphiques et numériques (figure 3) :

- en haut, le graphique des variations de l'ANi (en jaune) et de l'ANIm (en orange) au cours du temps : il permet une visualisation rapide et simple des variations des indices.
- au centre, le graphique des séries R-R recentrées, normalisées et filtrées dans les hautes fréquences : il permet la visualisation des variations d'amplitude des séries R-R.
- en bas, le tracé ECG.
- en haut à droite, les valeurs de l'ANi et de l'ANIm.
- à droite, la valeur de l'énergie : elle correspond à la valeur de la puissance spectrale totale du signal, reflétant l'activité globale du SNA.
- en haut de l'écran, un carré nous renseigne sur la qualité du signal : bonne en vert et mauvaise en rouge.



Figure 2 : Ecran du moniteur PTA PhysioDoloris (MDoloris Medical Systems)

### iii. Intérêt du PTA chez l'animal

En se basant sur l'utilisation de l'ANI chez l'Homme, le PTA pourrait être un outil prometteur pour la détection de la balance analgésie/nociception chez l'animal en peropératoire. En effet, il permettrait d'évaluer en continu, et de manière non-invasive, le tonus parasympathique afin de détecter les événements nociceptifs peropératoires et de prédire les réactions hémodynamiques dans le but d'adapter l'administration d'analgésiques et, prévenir les douleurs post-opératoires.

Une première étude, réalisée chez le chien, a montré que le PTA permettait une détection correcte des stimuli nociceptifs. Cette étude a utilisé la variation dynamique du PTA,  $\Delta$ PTA, pour évaluer sa performance à prédire une réaction hémodynamique. Cependant, le PTA et le  $\Delta$ PTA ont révélé des performances modestes pour la prédiction des réactions hémodynamiques et n'ont pas permis de prédire la qualité du réveil. Ainsi, même si cette étude s'est avérée prometteuse, d'autres études sont nécessaires pour admettre les capacités du PTA car, ici, seule la pression artérielle non-invasive a été évaluée (Mansour et al., 2017).

Une étude récente chez le chien, dans laquelle la pression artérielle invasive était utilisée, a montré une meilleure capacité du PTA à détecter des stimuli nociceptifs de faible intensité par rapport à la fréquence cardiaque ou la pression artérielle. Néanmoins, lors de stimuli nociceptifs d'intensité élevée, des changements cardiovasculaires étaient visibles avant qu'une réponse du PTA ne soit observée (Aguado et al., 2020).

#### **iv. Limites du PTA**

Les exigences du PTA chez l'animal sont similaires à celles de l'ANI chez l'homme :

- La fréquence respiratoire doit être supérieure à huit cycles par minute rendant ainsi, l'interprétation du PTA difficile en cas d'apnée, de respiration spontanée avec une fréquence basse d'induction
- Le rythme cardiaque doit être sinusal, la présence d'arythmies rend le PTA ininterprétable
- Il ne doit pas y avoir d'interaction avec la régulation du SNA comme lors de l'usage de vasopresseurs ou d'anticholinergiques (Boselli, 2018).

## **b. Le SPI**

### **i. Principe**

Le Surgical Plethysmographic Index SPI, développé par la société GE Healthcare est un indice qui utilise le signal photopléthysmographique donné par l'oxymétrie de pouls.

L'oxymétrie de pouls est une méthode non-invasive de mesure de la saturation en oxygène de l'hémoglobine ( $SpO_2$ ). Elle comprend un moniteur permettant d'afficher les valeurs et éventuellement une courbe de photopléthysmographie, et, un capteur émetteur-récepteur le plus souvent en forme de pince ou de doigtier. Le capteur comprend :

- Une partie émettrice avec des diodes électroluminescentes LED qui émettent une lumière à deux longueurs d'onde différentes (660 nm et 940 nm). En effet, la couleur du sang et donc, l'absorption de la lumière qui le traverse, varie en fonction de la saturation de l'hémoglobine en oxygène. Plus précisément, cette variation est liée à la quantité d'oxyhémoglobine et d'hémoglobine réduite qui ont des spectres d'absorption de la lumière différents (l'oxyhémoglobine absorbe davantage dans l'infrarouge contrairement à l'hémoglobine réduite qui absorbe plus dans le rouge).
- Une partie réceptrice avec un photo-détecteur qui mesure la quantité de lumière transmise par les tissus traversés.

L'absorption lumineuse comprend deux parties :

- une partie « fixe » qui correspond à l'absorption par des tissus non vasculaires, le sang veineux et le sang artériel en diastole
- une partie « variable » qui correspond à la variation de la quantité de sang artériel entre la diastole et la systole : au moment de la systole, il y a un afflux de sang artériel riche en oxygène et donc en oxyhémoglobine qui absorbe plus dans l'infrarouge (Clarke et al., 2014).

Etant donné que les vaisseaux sanguins périphériques sont innervés par des fibres sympathiques, il se produit, lors d'un stimulus douloureux, une vasoconstriction. Par conséquent, la mesure du degré de vasoconstriction des vaisseaux périphériques peut s'avérer intéressante pour évaluer le niveau d'activation du tonus sympathique (Constant & Sabourdin, 2012). Les paramètres issus du photopléthysmographe tels que l'amplitude de l'onde de pouls (PPGA) et la fréquence pulsatile varient ainsi de manière significative lors de différents stimuli nociceptifs et peuvent être utilisées dans le calcul du SPI. L'amplitude de l'onde de pouls PPGA correspond à la différence entre les valeurs maximale et minimale de l'intensité lumineuse au cours d'une pulsation, elle varie à chaque battement cardiaque (Hamunen et al., 2012).



Le calcul du SPI consiste en une combinaison d'intervalles R-R normalisé  $HBI_{norm}$  et d'amplitude de l'onde de pouls pléthysmographique normalisée  $PPGA_{norm}$  avec la formule suivante :

$$SPI = 100 - (0,33 * HBI_{norm}) + (0,67 * PPGA_{norm}) \text{ (Ryu et al., 2018).}$$

Cette formule permet d'obtenir une valeur de SPI comprise entre 0 (absence de stress) et 100 (niveau de stress élevé) (Bapteste et al., 2018). En définitive, lors d'un stimulus nociceptif, le tonus sympathique augmente, provoquant une augmentation de la vasoconstriction périphérique et il en résulte une diminution de la PPGA et donc une augmentation du SPI (Constant & Sabourdin, 2012).

## ii. Mise en œuvre du module SPI

Le module SPI inclus dans certains moniteurs GE Healthcare permet d'indiquer la valeur de l'index SPI et une courbe de tendance. Un capteur d'oxymétrie de pouls est placé sur un doigt du patient. Au début de la mesure, l'algorithme du SPI initie une période d'apprentissage des signaux issus de la courbe photopléthysmographique. Cette période d'apprentissage est visualisée sur l'écran par un nombre de couleur grise sur la gauche de l'encadré réservé au SPI sur le moniteur et par des lignes verticales en pointillés sur le graphique situé à droite (*figure 4*).



Figure 3 : Ecran du module SPI lors de la période d'apprentissage, GE Healthcare

Une période d'environ 3 minutes est nécessaire pour que l'apprentissage soit réalisé. Suite à cela, on obtient la valeur du SPI pour chaque seconde, ainsi que son évolution au cours du temps qui sont visualisées sur le moniteur par un nombre et une courbe de couleur violette (*figure 5*).

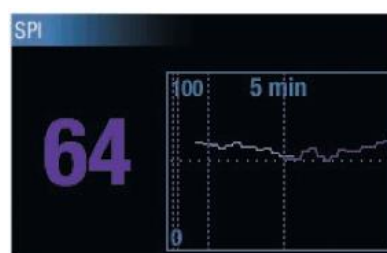


Figure 4 : Ecran du module SPI en cours d'acquisition des données, GE Healthcare

### iii. Intérêt

La première étude réalisée chez l'Homme avait pour objectif d'évaluer la capacité de l'index SSI (Surgical Stress Index), désormais appelé SPI, à mesurer le niveau de stress chirurgical. Il a été montré que le SSI augmentait lors de l'incision cutanée et qu'il restait plus élevé pendant la chirurgie qu'avant la chirurgie. De plus, le SSI variait lors d'administration de rémifentanil en demeurant plus élevé lorsque la dose de rémifentanil utilisée était faible (Huiku et al., 2007).

Par la suite, d'autres études ont mis en évidence que la valeur du SPI était dépendante de la concentration en rémifentanil administrée (Gruenewald et al., 2009) (Bonhomme et al., 2011). Le SPI a détecté de manière significative, les stimuli nociceptifs appliqués pendant une anesthésie générale au sévoflurane et à différentes concentrations en rémifentanil. Le  $\Delta$ SPI, qui correspond à la différence maximale avant et après stimulation nociceptive, s'est avéré être un bon indicateur pour prédire les mouvements ou une augmentation de FC supérieure à 5 bpm suite à une stimulation nociceptive (Gruenewald et al., 2015). Une étude plus récente a également montré que le SPI, tout comme l'ANI et la pupillométrie, était un meilleur indicateur pour détecter les stimulations nociceptives que les paramètres hémodynamiques (FC et PA), mais avec une valeur prédictive limitée (Funcke et al., 2017).

Concernant les valeurs de SPI, il a été recommandé de maintenir le SPI en-dessous de 50 et d'éviter une augmentation du SPI de plus de 10 unités lors d'anesthésie chirurgicale (Bapteste et al., 2018).

Suite à une chirurgie, dans la période précédant le réveil, une valeur de SPI supérieure à 30, chez des patients ayant reçu une analgésie peropératoire au fentanyl, a permis de prédire des douleurs post-opératoires modérées à sévères (Ledowski et al., 2016). Cependant, bien qu'une étude plus récente ait permis de confirmer cette valeur seuil de SPI égal à 30 pour prédire la douleur post-opératoire, elle n'a pas permis de confirmer la valeur prédictive positive élevée de la précédente étude (Ledowski et al., 2019). D'autre part, il a été montré que la présence d'au moins un épisode d'augmentation rapide du SPI (<60 secondes) en peropératoire était associé à une douleur importante en salle de réveil (Bapteste et al., 2018).

#### **iv. Limites**

Bien que le SPI représente un outil intéressant et non-invasif pour l'évaluation de la balance analgésie/nociception, il possède quelques limites. En effet, le SPI est influencé par des facteurs qui stimulent la composante sympathique du SNA comme l'hypothermie, l'hypovolémie et le stress (Ruíz-López et al., 2020). Son utilisation n'est possible que chez les patients exempts d'arythmie cardiaque. Par ailleurs, il est nécessaire de prendre en compte, lors de l'évaluation du SPI, l'état de remplissage intravasculaire, ainsi qu'un potentiel traitement antihypertenseur afin d'améliorer l'interprétation du SPI sous anesthésie générale (Bonhomme et al., 2011). De plus, l'onde photopléthysmographique peut être influencée par l'administration de vasopresseurs (Gruenewald et al., 2009). Enfin, la valeur du SPI peut être soumise à des artéfacts liés à la compression progressive des vaisseaux par le capteur de l'oxymètre de pouls, aboutissant ainsi à l'amortissement du signal (Constant & Sabourdin, 2012).

A ce jour, aucune étude chez l'animal n'a été réalisée sur l'évaluation de la balance analgésie/nociception par le SPI. Cependant, les résultats obtenus chez l'Homme encouragent l'évaluation du SPI chez l'animal afin de déterminer sa capacité à détecter un stimulus nociceptif, à prédire une réaction hémodynamique ou une douleur post-opératoire modérée à sévère. Ainsi, ce travail de thèse se propose d'évaluer le SPI quant à sa capacité à détecter les stimuli nociceptifs et à prédire les réactions hémodynamiques associées chez le chien anesthésié, et de comparer ces résultats à ceux donnés par le PTA.



## **PARTIE EXPERIMENTALE**

L'évaluation de la balance analgésie/nociception est primordiale pour assurer une analgésie peropératoire adaptée, une stabilité per-anesthésique et un confort post-opératoire. Classiquement, la détection de la nociception chez le chien anesthésié repose sur une détection de réactions hémodynamiques se traduisant par une augmentation de fréquence cardiaque et/ou de pression artérielle, une augmentation de la fréquence respiratoire voire des mouvements de l'animal. Pour autant, ces signes ne sont pas spécifiques de la nociception, ils peuvent également être tardifs et entraîner une instabilité anesthésique et perturber l'intervention chirurgicale en cours. Ainsi, il paraît pertinent de s'intéresser à de nouveaux outils qui permettraient une détection plus spécifique et précoce de la nociception peropératoire et ainsi, une amélioration de la prise en charge de la douleur post-opératoire. Pour tenter de pallier au manque de précocité des méthodes actuelles, nous avons voulu comparer deux outils non-invasifs, le PTA et le SPI, spécifiquement développés pour la détection de la nociception, sur leur capacité à :

- Détecter un déséquilibre de la balance analgésie/nociception
- Prédire une réaction du SNA comme des mouvements ou une augmentation de la fréquence cardiaque.

Le PTA (Parasympathetic Tone Activity) est un indice reposant sur l'analyse de la variabilité de la fréquence cardiaque à partir du signal ECG, grâce à un moniteur spécifique (PhysioDoloris, MDoloris Medical Systems, Lille, France). Le SPI (Surgical Plethysmographic Index, GE, Healthcare, Helsinki, Finlande) est un indice reposant sur l'analyse du tonus sympathique, calculé à partir du signal pléthysmographique et de la fréquence cardiaque de l'oxymétrie pulsée.

### **I. Objectifs de l'étude**

Cette étude avait plusieurs objectifs. Dans un premier temps, nous souhaitions évaluer la fiabilité de l'indice SPI et sa capacité à détecter une nociception chez le chien en peropératoire. Dans un deuxième temps, nous avons pour objectif de comparer les performances du SPI pour la détection de la nociception à celles du PTA. Enfin, dans un dernier temps, nous voulions comparer le PTA et le SPI sur leur capacité à prédire une réaction hémodynamique au cours d'une chirurgie.

## **II. Principe de l'étude**

Des chiens admis au Centre Hospitalier Universitaire Vétérinaire (CHUV) de VetAgro Sup pour chirurgie de convenance ont été sélectionnés. Après accord de leur propriétaire, les chiens ont été anesthésiés et suivis depuis l'induction jusqu'au réveil. Plusieurs paramètres ont été mesurés dont les paramètres cardiovasculaires et respiratoires ainsi que le PTA et le SPI.

## **III. Matériel et méthode**

Le protocole a été validé par le comité d'éthique de VetAgro Sup (numéro d'agrément : 1514).

### **a. Animaux**

Pour être sélectionnés, les chiens devaient être :

- exempts de toute pathologie et en bon état de santé, soit un score ASA de I ou II suite à l'examen clinique pré-anesthésique
- de gabarit supérieur à 5 kg pour faciliter la pose d'un cathéter artériel.

Toutes les données démographiques des chiens sélectionnés sont rassemblées dans l'*annexe 1*.

### **b. Protocole anesthésique**

Les chiens étaient anesthésiés selon un protocole standardisé. La prémédication consistait en une injection de méthadone à 0,2-0,3 mg/kg par voie intramusculaire (IM), associée, si l'animal était stressé ou agité, à de l'acépromazine à 10-20 µg/kg IM. L'anesthésie était ensuite induite avec une association diazépam ou midazolam 0,2 mg/kg et propofol 4 mg/kg par voie intraveineuse (IV) administrée à effet, jusqu'à perte du réflexe palpébral et du réflexe de déglutition. Les animaux étaient alors intubés avec une sonde trachéale puis, reliés au système respiratoire d'une machine d'anesthésie volatile. L'entretien de l'anesthésie était assuré avec de l'isoflurane sous O<sub>2</sub> 100% administrée à effet, afin d'obtenir une perte du réflexe palpébral et du tonus de la mâchoire.

En cas de fréquence respiratoire basse (inférieure à 8 respirations par minute) ou de fraction expirée en CO<sub>2</sub> (EtCO<sub>2</sub>) supérieure à 50 mmHg, l'animal était placé sous ventilation contrôlée avec un volume tidal réglé à 8 mL/kg et une fréquence respiratoire réglée à 12 mouvements par minute. La fréquence respiratoire et le volume tidal était alors ajustés pour obtenir un EtCO<sub>2</sub> compris entre 35 et 45 mmHg.

Les chiens étaient perfusés à l'aide de Ringer Lactate par voie IV à 5 mL/kg/h.

### **c. Monitoring de l'anesthésie**

Le monitoring de l'anesthésie consistait en un suivi de l'ECG, de l'oxymétrie de pouls, de la pression artérielle invasive, de la capnographie et de la température œsophagienne. La profondeur de l'anesthésie était estimée par le tonus de la mâchoire, le réflexe palpébral et le basculement de l'œil. Les paramètres suivants étaient relevés toutes les 5 minutes et reportés sur une fiche dédiée tout au long de l'anesthésie : pression artérielle systolique et moyenne (PAS et PAM), fréquence cardiaque (FC), fréquence respiratoire (FR), EtCO<sub>2</sub>. De plus, les valeurs de PTA<sub>i</sub>, PTA<sub>m</sub> et SPI étaient relevées à des temps prédéfinis (Cf schéma expérimental).

### **d. Déroulement de l'étude**

En parallèle du suivi d'anesthésie classique, plusieurs temps d'intérêt ont été prédéfinis (*figure 6*), pour lesquels la fréquence cardiaque, la PAM, la PAS, la fréquence respiratoire, l'EtCO<sub>2</sub>, le PTA<sub>i</sub>, le PTA<sub>m</sub>, le SPI étaient relevés initialement (T0), après 1 minute (T+1min), après 3 minutes (T+3min) et après 5 minutes (T+5min).

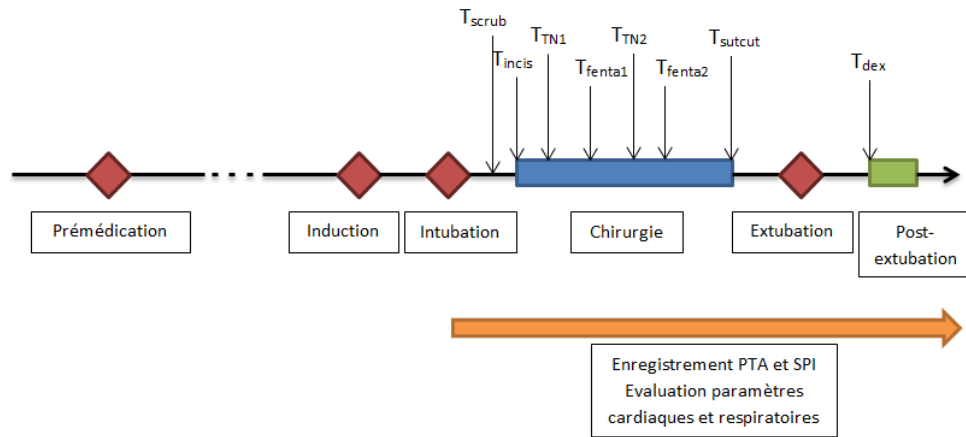


Figure 5 : Schéma expérimental de l'étude avec les différents temps d'intérêt.

Légende :  $T_{scrub}$  : temps basal,  $T_{incis}$  : incision cutanée,  $T_{TN1}$  : temps nociceptif 1 = extériorisation ovaire/testicule 1,  $T_{fenta1}$  : premier bolus de fentanyl lors de réaction hémodynamique,  $T_{TN2}$  : temps nociceptif 2 = extériorisation ovaire/testicule 2,  $T_{fenta2}$  : second bolus de fentanyl lors de réaction hémodynamique,  $T_{sutcut}$  : suture cutanée,  $T_{dex}$  : bolus de dexmédétomidine à la fin de la chirurgie

Ces temps d'intérêt correspondaient :

- Au temps basal ( $T_{scrub}$ ) : ce temps débutait au moment du nettoyage chirurgical en salle de chirurgie, durant lequel aucune nociception n'intervenait.
- A l'incision cutanée ( $T_{incis}$ ) : ce temps débutait au moment où le chirurgien démarrait l'incision cutanée.
- A l'extériorisation du premier ovaire/testicule ( $T_{TN1}$ ) : moment où le chirurgien commençait à tirer sur le premier ovaire ou le premier testicule afin de l'extérioriser.
- A l'extériorisation du second ovaire/testicule ( $T_{TN2}$ ) : moment où le chirurgien commençait à tirer sur le second ovaire ou le second testicule afin de l'extérioriser.
- Au premier bolus de fentanyl ( $T_{fenta1}$ ) : ce temps, non-systématique, débutait à l'injection d'un bolus de fentanyl à 1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  IV lors de réaction hémodynamique, définie comme une élévation supérieure à 20% de la fréquence cardiaque et/ou de la pression artérielle moyenne.
- Au deuxième bolus de fentanyl ( $T_{fenta2}$ ) : ce temps, non-systématique, débutait à l'administration d'un second bolus de fentanyl à 1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  IV en cas de nouvelle réaction hémodynamique.
- A la suture cutanée ( $T_{sutcut}$ ) : ce temps débutait lors de la réalisation du premier point cutané.
- A l'injection de dexmédétomidine ( $T_{dex}$ ) : ce temps débutait à l'arrêt de l'anesthésie volatile et à l'injection concomitante de dexmédétomidine à 0,25  $\mu\text{g}/\text{kg}$  IV.



### e. Traitements et molécules

En plus des molécules d'anesthésie, les animaux de l'étude ont reçu :

- Du fentanyl à 1 µg/kg IV lors de réactions hémodynamiques
- De l'amoxicilline à 20 mg/kg après 2 heures de chirurgie
- Du méloxicam à 0,1 mg/kg systématiquement à la fin de chaque chirurgie
- De la méthadone à 0,2 mg/kg à l'extubation
- De la dexmédétomidine à 0,25 µg/kg à la fin de la chirurgie.

### f. Analyse statistique

Pour analyser la capacité de chaque paramètre à détecter la nociception pendant les temps nociceptifs, nous avons, tout d'abord, créé une matrice ergonomique à l'aide d'un tableur (Excel®, Microsoft, USA) dans lequel toutes les données collectées ont été reportées. De plus, pour chaque paramètre, la variation dynamique (dX) a été calculée à 1, 3 et 5 minutes, selon la formule suivante en prenant l'exemple de la variation du SPI lors d'un temps d'intérêt entre T0 et T+1min :

$$dSPI_{T+1min} = (SPI_{T+1min} - SPI_{T0}) / [(SPI_{T+1min} + SPI_{T0}) / 2] * 100$$

Des tests de normalité de Shapiro-Wilk ont été réalisés afin de déterminer si la distribution des données suivait une loi normale ou non.

Si les données suivaient une loi normale, un test ANOVA à mesures répétées était utilisé pour chaque paramètre et pour chaque temps d'intérêt ainsi que des tests a posteriori de Dunnett dans le but de comparer les résultats entre le temps initial et T+1min, T+3min ou T+5min.

Si les données ne suivaient pas une loi normale, des tests de Friedman étaient réalisés pour chaque paramètre dans le but d'évaluer si la variation dans le temps des différents paramètres était significative. Lors de variation significative, des comparaisons multiples appariées a posteriori étaient réalisées à l'aide d'un test de Nemenyi pour séries appariées, en comparant T0 avec T+1min, T+3min et T+5min.

La performance de la variation dynamique du PTAm (dPTAm), du PTAi (dPTAi) et du SPI (dSPI) à 1 minute pour prédire une réaction hémodynamique dans les 3 minutes et dans les 5 minutes suivant un événement nociceptif a été réalisée en construisant des courbes ROC (courbe de la fonction d'efficacité du receveur) à partir des données des différents temps nociceptifs et du temps basal puis, en calculant l'aire sous la courbe ROC.

Un résultat associé à une p-value inférieure à 0,05 était considéré comme statistiquement significatif.

Pour la construction des graphiques et leur interprétation, les données étaient exprimées en moyenne et écart-type.

#### IV. Résultats

##### a. Démographie

Nous avons inclus dans l'étude 32 chiens admis pour stérilisation ou pour chirurgie de plaies.

##### i. Animaux

Tableau I : Proportions des différentes races des chiens de l'étude

RACE	POURCENTAGE
Teckel	3,1%
Malinois	3,1%
Jack Russel Terrier	6,3%
Golden Retriever	9,4%
Border Collie	6,3%
Berger Hollandais	3,1%
Labrador	3,1%
Cavalier King Charles	3,1%
Rottweiler	3,1%
Berger Belge Tervueren	3,1%
Bouledogue Français	3,1%
Epagneul Breton	3,1%
Beagle	6,3%
American Staffordshire Terrier	9,4%
Finnois de Laponie	3,1%
Dalmatien	3,1%
Berger Allemand	3,1%
Montagne des Pyrénées	3,1%
Berger Blanc Suisse	3,1%
Saint-Bernard	3,1%
Croisé	15,6%

Tableau II : Données concernant l'âge, le sexe, le poids et le score ASA des chiens inclus dans l'étude

Âge (années)			Sexe		Poids		Score ASA	
moyenne	médiane	Ecart-type	femelles	mâles	moyenne	écart-type	I	II
1,9	1	1,7	16	16	22,9	12,0	26	6

## ii. Procédures chirurgicales

Plusieurs chirurgies de convenance ont été réalisées au cours de l'étude.

Tableau III : Proportions des différents types de chirurgies réalisées au cours de l'étude

Chirurgie réalisée	Effectif n	Pourcentages
Ovariectomie par la ligne blanche	8	25%
Ovariectomie par les flancs	5	15,6%
Castration	13	40,6%
Ovario-hystérectomie	1	3,1%
Castration chien cryptorchide unilatéral	1	3,1%
Castration chien cryptorchide bilatéral	1	3,1%
Hystérectomie	1	3,1%
Chirurgie de plaie	2	6,3%

### b. Variations des paramètres étudiés au cours du temps

Les valeurs et les variations dynamiques du PTAi, du PTAm, du SPI, de la FC et de la PAM sont rassemblées dans les *Annexes 2 à 9*.

### i. Scrub

Au cours du temps scrub, le PTAi a augmenté significativement à T+3 minutes de +24,1% ( $p=0,012$ ) et à T+5 minutes de +23,8% ( $p=0,010$ ). De la même manière, PTAm a augmenté significativement à T+3 minutes de +26,4% ( $p=0,018$ ) et à T+5 minutes de +30,0% ( $p=0,006$ ). Le SPI, la PAM et la FC n'ont pas varié de manière significative ( $p>0,05$ ) (figure 7 et 8).

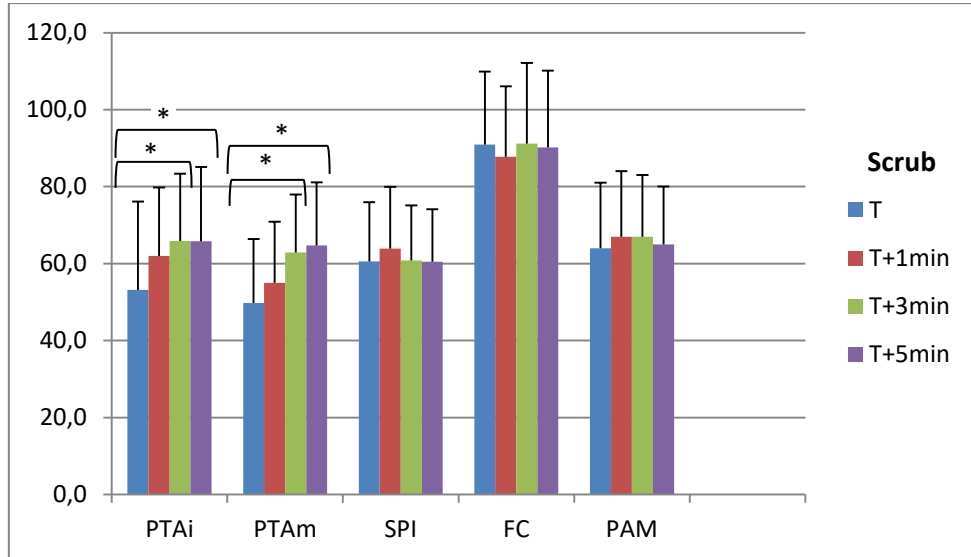


Figure 6 : Evolution du PTAi, du PTAm, du SPI, de la FC, de la PAS et de la PAM au cours du temps scrub (valeurs exprimées en moyenne/écart-type).

\* indique une variation significative ( $p<0,05$ ) du paramètre par rapport à la valeur initiale au temps T pour le temps d'intérêt concerné

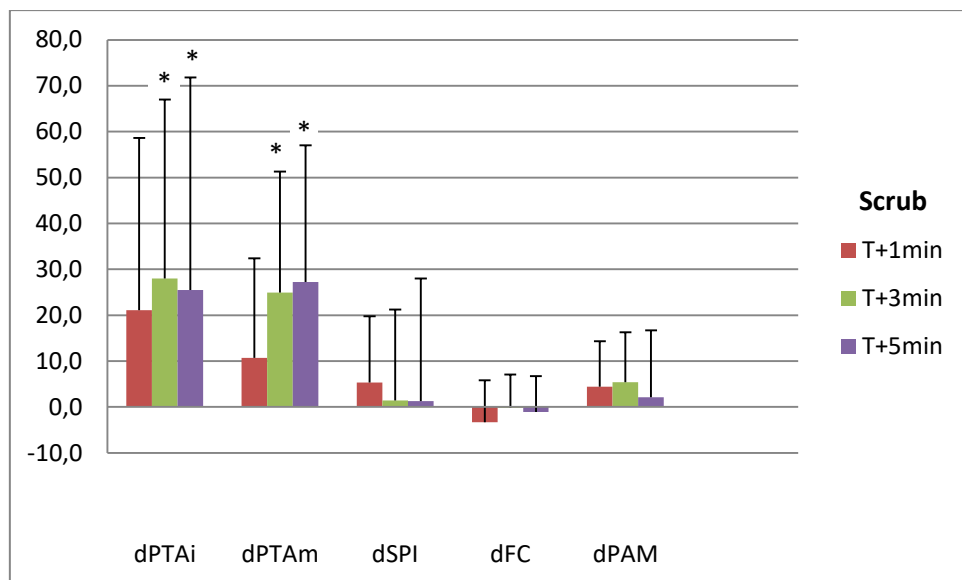


Figure 7 : Evolution de la variation dynamique du PTAi, du PTAm, du SPI, de la FC, de la PAS et de la PAM au cours du temps scrub (valeurs exprimées en moyenne/écart-type).

\* indique une variation significative ( $p<0,05$ ) du paramètre par rapport à la valeur initiale au temps T pour le temps d'intérêt concerné

## ii. Incision cutanée

Lors de l'incision cutanée, la PAM a augmenté significativement à T+3 minutes de +5,8% ( $p=0,010$ ) et à T+5 minutes de +15,4% ( $p=0,001$ ). Une diminution du PTAi de -18,9% s'est révélée significative à T+5 minutes ( $p=0,001$ ) (figures 9 et 10).

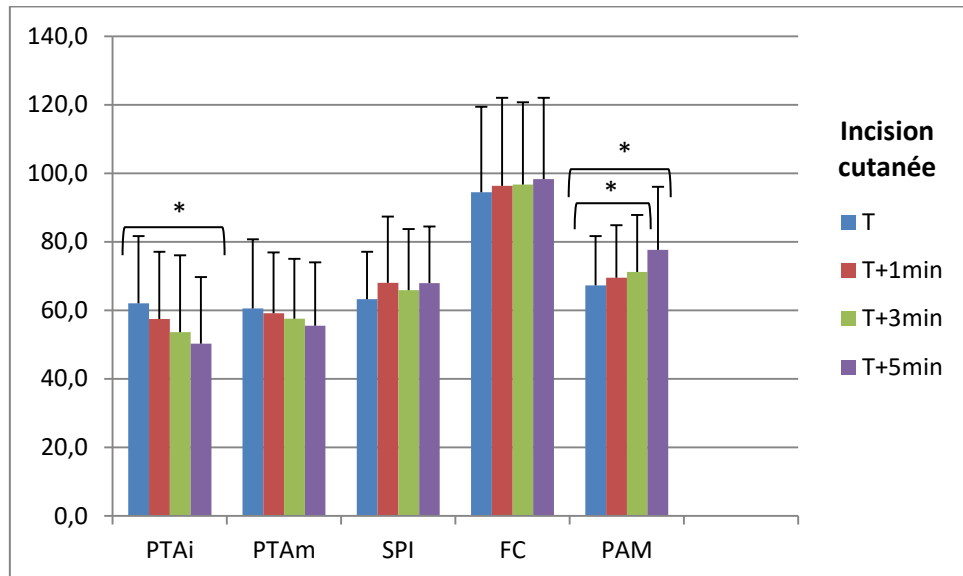


Figure 8 : Evolution du PTAi, du PTAm, du SPI, de la FC, de la PAS et de la PAM au cours de l'incision cutanée (valeurs exprimées en moyenne/ écart-type).

\* indique une variation significative ( $p < 0,05$ ) du paramètre par rapport à la valeur initiale au temps T pour le temps d'intérêt concerné

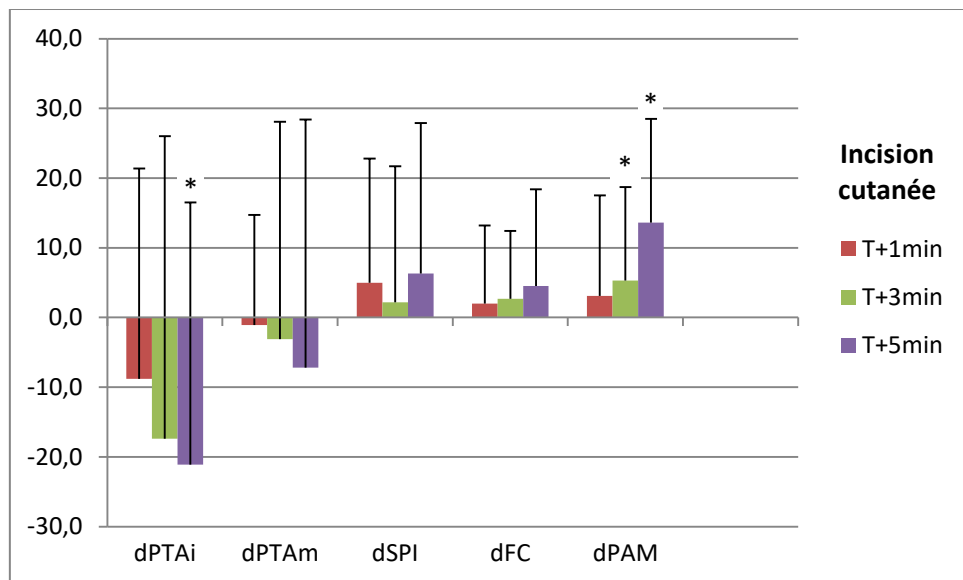


Figure 9 : Evolution de la variation dynamique du PTAi, du PTAm, du SPI, de la FC, de la PAS et de la PAM au cours de l'incision cutanée (valeurs exprimées en moyenne/ écart-type).

\* indique une variation significative ( $p < 0,05$ ) du paramètre par rapport à la valeur initiale au temps T pour le temps d'intérêt concerné

### iii. 1<sup>er</sup> temps nociceptif

Lors du premier temps nociceptif, aucune variation ne s'est révélée significative concernant l'ensemble des paramètres ( $p > 0,05$ ) (figures 11 et 12).

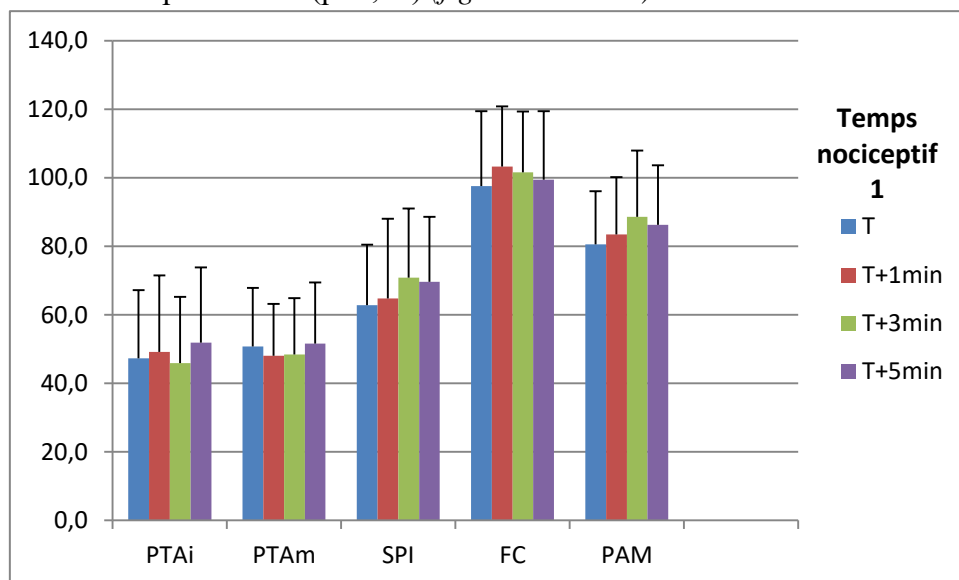


Figure 10 : Evolution du PTAi, du PTAm, du SPI, de la FC, de la PAS et de la PAM au cours du 1<sup>er</sup> temps nociceptif (valeurs exprimées en moyenne/ écart-type).

\* indique une variation significative ( $p < 0,05$ ) du paramètre par rapport à la valeur initiale au temps T pour le temps d'intérêt concerné

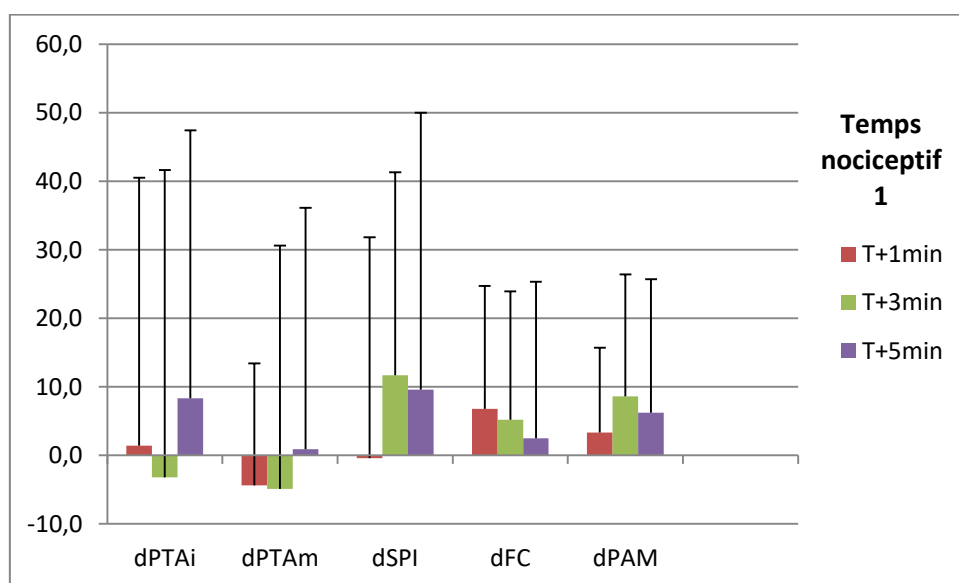


Figure 11 : Evolution de la variation dynamique du PTAi, du PTAm, du SPI, de la FC, de la PAS et de la PAM au cours du 1<sup>er</sup> temps nociceptif (valeurs exprimées en moyenne/ écart-type).

\* indique une variation significative ( $p < 0,05$ ) du paramètre par rapport à la valeur initiale au temps T pour le temps d'intérêt concerné

#### iv. 2<sup>nd</sup> temps nociceptif

Lors du second temps nociceptif, la PAM a augmenté significativement à T+3 minutes de +8,4% ( $p=0,021$ ). Le PTAi a diminué significativement à T+3 minutes de -19,9% ( $p=0,033$ ). De plus, le PTAm a diminué significativement à T+3 minutes de -17,1% ( $p=0,001$ ) et à T+5 minutes de -12,0% ( $p=0,028$ ). Par ailleurs, le SPI a diminué significativement, entre T+1min et T+5min de -13,5% ( $p=0,039$ ) (figures 13 et 14).

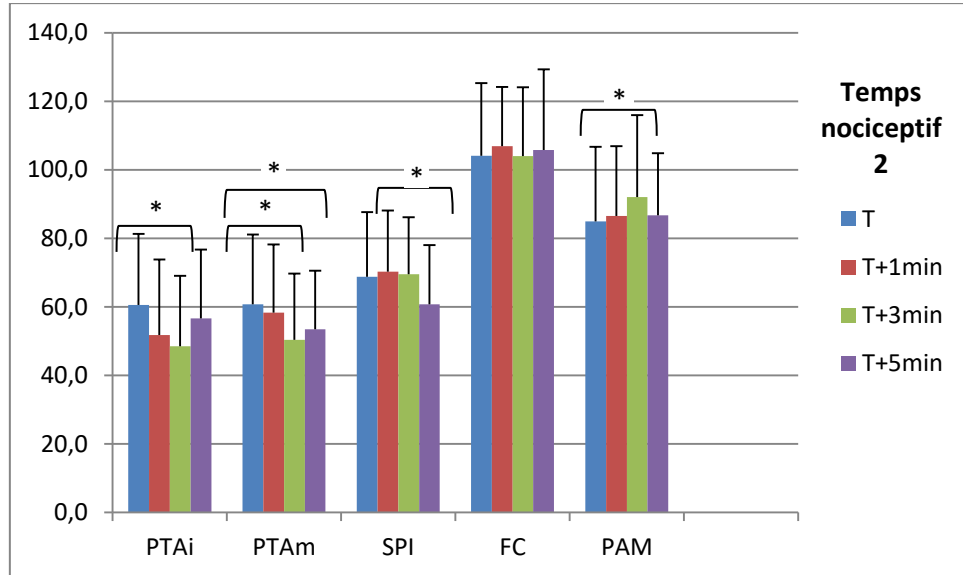


Figure 12 : Evolution du PTAi, du PTAm, du SPI, de la FC, de la PAS et de la PAM au cours du 2<sup>nd</sup> temps nociceptif (valeurs exprimées en moyenne/ écart-type).

\* indique une variation significative ( $p < 0,05$ ) du paramètre par rapport à la valeur initiale au temps T pour le temps d'intérêt concerné

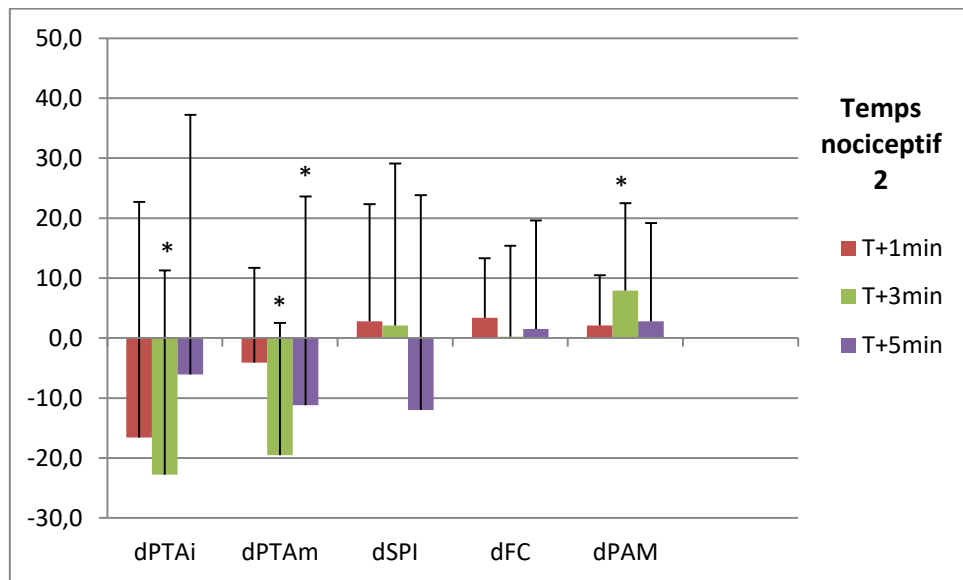


Figure 13 : Evolution de la variation dynamique du PTAi, du PTAm, du SPI, de la FC, de la PAS et de la PAM au cours du 2<sup>nd</sup> temps nociceptif (valeurs exprimées en moyenne/ écart-type).

\* indique une variation significative ( $p < 0,05$ ) du paramètre par rapport à la valeur initiale au temps T pour le temps d'intérêt concerné

## v. Suture cutanée

Concernant le temps suture cutanée, la PAM a augmenté significativement à T+5 minutes de +6,9% ( $p=0,001$ ). Le SPI a diminué significativement à T+3 minutes de -8,7% ( $p=0,044$ ) (figures 15 et 16).

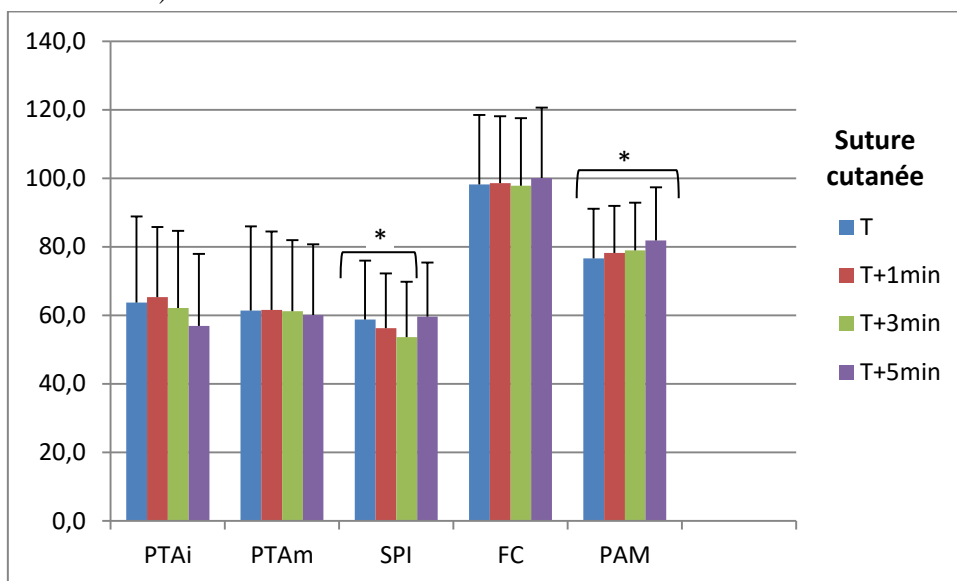


Figure 14 : Evolution du PTAi, du PTAm, du SPI, de la FC, de la PAS et de la PAM au cours de la suture cutanée (valeurs exprimées en moyenne/ écart-type).

\* indique une variation significative ( $p<0,05$ ) du paramètre par rapport à la valeur initiale au temps T pour le temps d'intérêt concerné

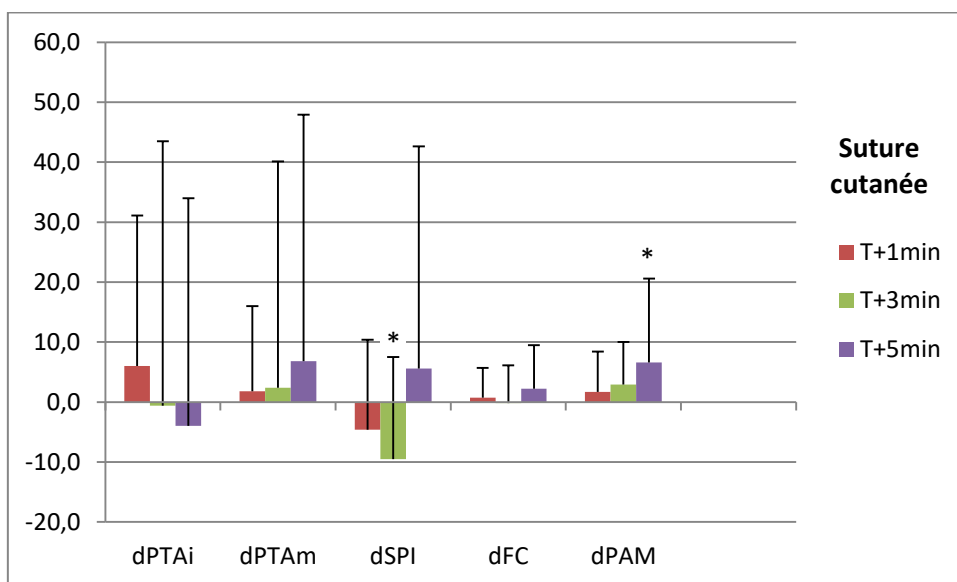


Figure 15 : Evolution de la variation dynamique du PTAi, du PTAm, du SPI, de la FC, de la PAS et de la PAM au cours de la suture cutanée (valeurs exprimées en moyenne/ écart-type).

\* indique une variation significative ( $p<0,05$ ) du paramètre par rapport à la valeur initiale au temps T pour le temps d'intérêt concerné



## vi. 1<sup>er</sup> bolus de fentanyl

Lors de l'injection du premier bolus de fentanyl, la FC a diminué significativement à T+3 minutes de -10,6% ( $p=0,030$ ) et à T+5 minutes de -16,3% ( $p=0,021$ ). De plus, la PAM a diminué significativement à T+3 minutes de -14,6% ( $p=0,001$ ) et à T+5 minutes de -17,7% ( $p<0,0001$ ). Le PTAi a augmenté de manière significative à T+3 minutes de +37,2% ( $p=0,049$ ) et à T+5 minutes de +40,4% ( $p=0,029$ ). Le PTAm a augmenté significativement à T+5 minutes de +23,8% ( $p=0,036$ ). Une diminution du SPI de -18,1% s'est révélée significative à T+3 minutes ( $p=0,025$ ) et une autre de -25,1% à T+5 minutes ( $p=0,001$ ) (figures 17 et 18).

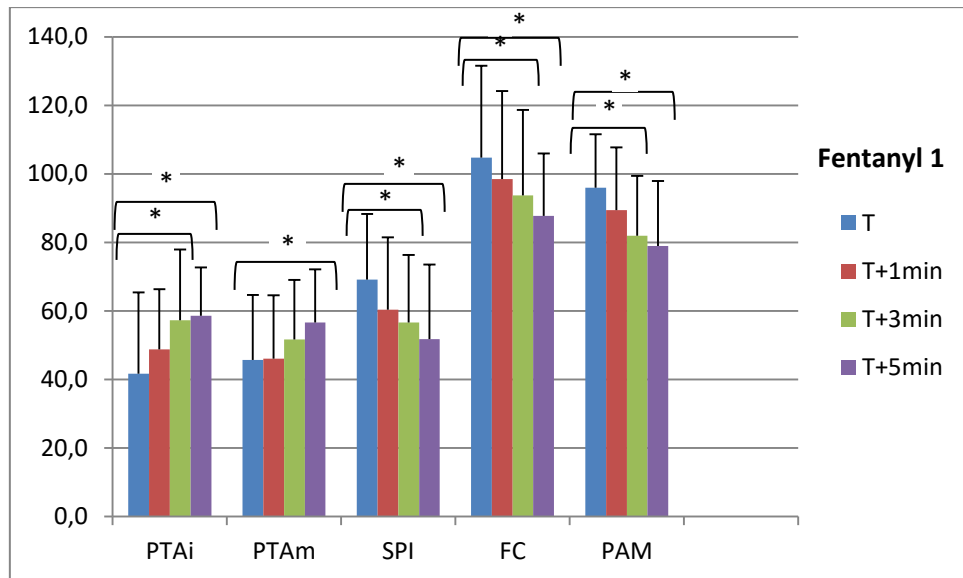


Figure 16 : Evolution du PTAi, du PTAm, du SPI, de la FC, de la PAS et de la PAM après l'injection du 1<sup>er</sup> bolus de fentanyl (valeurs exprimées en moyenne/ écart-type).

\* indique une variation significative ( $p<0,05$ ) du paramètre par rapport à la valeur initiale au temps T pour le temps d'intérêt concerné

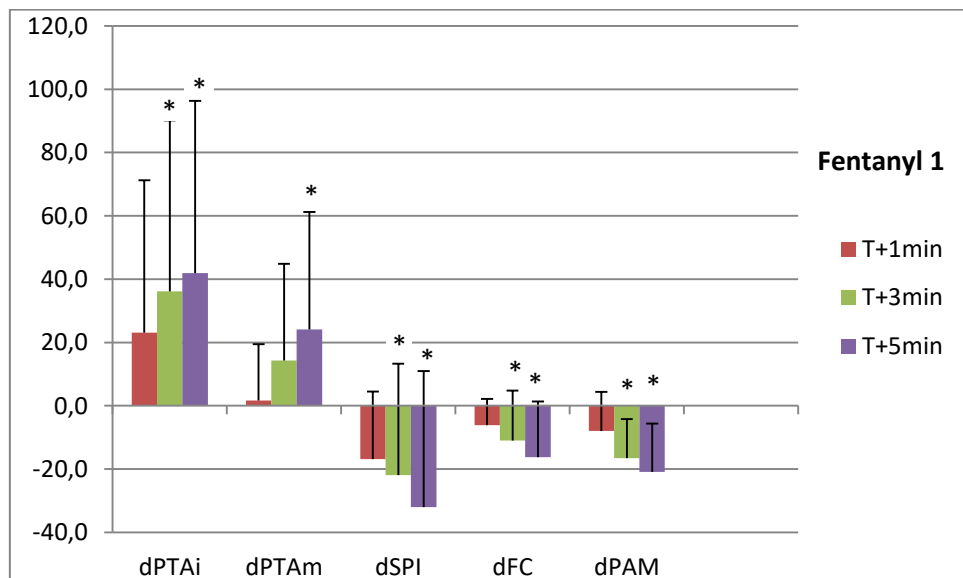


Figure 17 : Evolution du PTAi, du PTAm, du SPI, de la FC, de la PAS et de la PAM après l'injection du 1<sup>er</sup> bolus de fentanyl (valeurs exprimées en moyenne/ écart-type).

\* indique une variation significative ( $p<0,05$ ) du paramètre par rapport à la valeur initiale au temps T pour le temps d'intérêt concerné

### vii. 2<sup>nd</sup> bolus de fentanyl

Lors de l'injection du second bolus de fentanyl, la FC a diminué significativement à T+3 minutes de -21,1% (p=0,003) et à T+5 minutes de -26,5% (p=0,001). La PAM a diminué significativement à T+3 minutes de -20,3% (p=0,038) et à T+5 minutes de -21,3% (p=0,028). Une augmentation du PTAi de +56,1% à T+3 minutes (p=0,008) et une autre de +54,2% à T+5 minutes (p=0,011) se sont révélées significatives. Une augmentation du PTAm de +55,1% à T+5 minutes (p=0,006) s'est également révélée significative. Enfin, le SPI a diminué significativement à T+5 minutes de -25,8% (p=0,038) (*figures 19 et 20*).

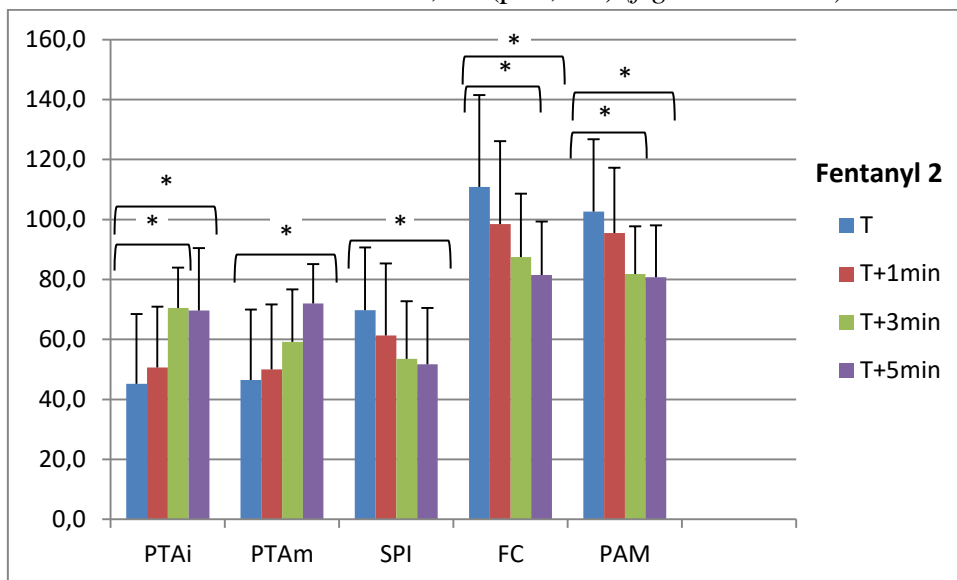


Figure 18 : Evolution du PTAi, du PTAm, du SPI, de la FC, de la PAS et de la PAM après l'injection du 2nd bolus de fentanyl (valeurs exprimées en moyenne/ écart-type).

\* indique une variation significative (p<0,05) du paramètre par rapport à la valeur initiale au temps T pour le temps d'intérêt concerné

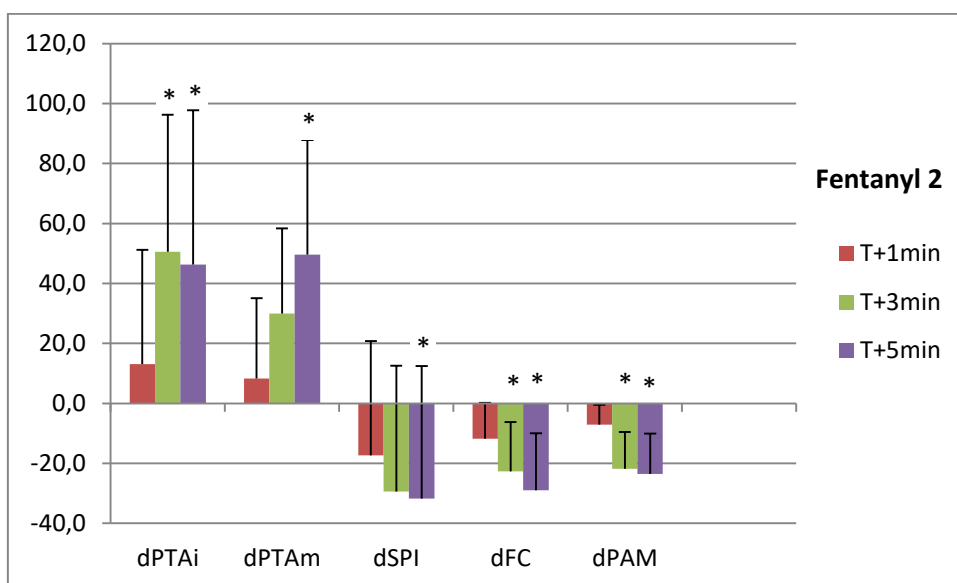


Figure 19 : Evolution de la variation dynamique du PTAi, du PTAm, du SPI, de la FC, de la PAS et de la PAM après l'injection du 2nd bolus de fentanyl (valeurs exprimées en moyenne/ écart-type).

\* indique une variation significative (p<0,05) du paramètre par rapport à la valeur initiale au temps T pour le temps d'intérêt concerné

### viii. Bolus de dexmédétomidine

Lors de l'injection de dexmédétomidine, le PTAi a diminué significativement à T+3 minutes de -47,2% (p=0,006). Le PTAm a diminué significativement à T+3 minutes de -29,2% (p=0,011) et à T+5 minutes de -40,5% (p=0,001) (figures 21 et 22).

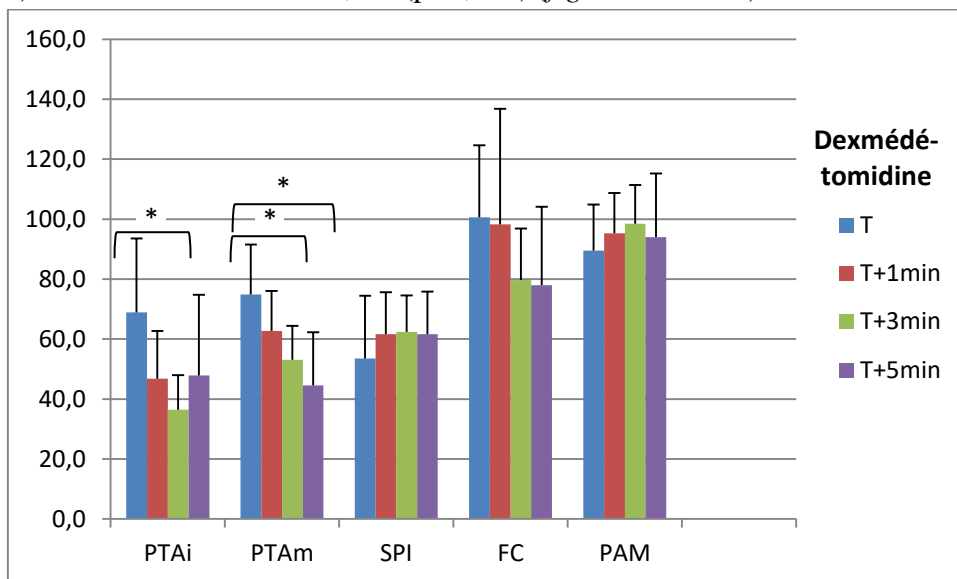


Figure 20 : Evolution du PTAi, du PTAm, du SPI, de la FC, de la PAS et de la PAM après l'injection du bolus de dexmédétomidine (valeurs exprimées en moyenne/ écart-type).  
\* indique une variation significative (p<0,05) du paramètre par rapport à la valeur initiale au temps T pour le temps d'intérêt concerné

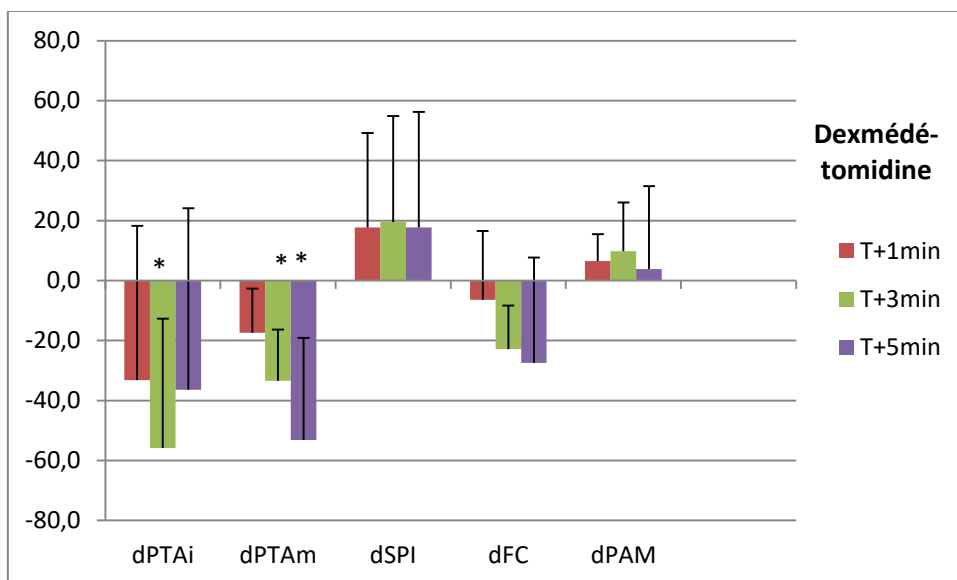


Figure 21 : Evolution de la variation dynamique du PTAi, du PTAm, du SPI, de la FC, de la PAS et de la PAM après l'injection du bolus de dexmédétomidine (valeurs exprimées en moyenne/ écart-type).  
\* indique une variation significative (p<0,05) du paramètre par rapport à la valeur initiale au temps T pour le temps d'intérêt concerné

### c. Capacité des indices PTA et SPI à prédire une réaction hémodynamique

#### i. PTAi

Les courbes ROC construites à partir de la variation dynamique du PTAi (dPTAi) pour la prédiction d'une réaction hémodynamique à T+3 minutes et T+5 minutes ne montrent pas de variation significative.

#### ii. PTAm

La courbe ROC de la variation dynamique du PTAm (dPTAm) pour la prédiction d'une réaction hémodynamique à T+3 minutes ne montre pas de variation significative.

La courbe ROC de la variation dynamique du PTAm (dPTAm) pour la prédiction d'une réaction hémodynamique à T+5 minutes indique une aire sous la courbe (AUC) de 0,641 avec un intervalle de confiance à 95% de [0,031 ; 0,250] ( $p=0,012$ ), et une sensibilité de 43% et une spécificité de 74% pour un seuil de -7% (figure 27).

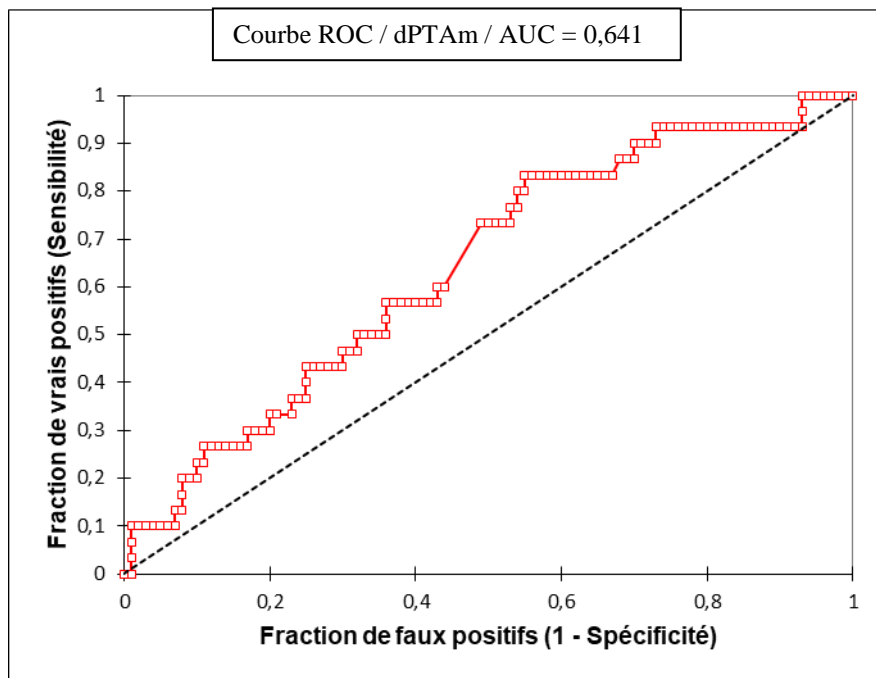


Figure 22 : Courbe ROC permettant d'évaluer la capacité du dPTAm à T+1 minute à prédire une réaction hémodynamique dans les 5 minutes suivantes.

Se=43% et Sp=74% pour un seuil de -7%.

### iii. SPI

Par ailleurs, la courbe ROC de la variation dynamique du SPI (dSPI) pour la prédiction d'une réaction hémodynamique à T+3 minutes indique une aire sous la courbe (AUC) de 0,691 avec un intervalle de confiance à 95% de [0,075 ; 0,307] ( $p=0,001$ ), et une sensibilité de 38% et une spécificité de 84% pour un seuil de 12% (*figure 25*).

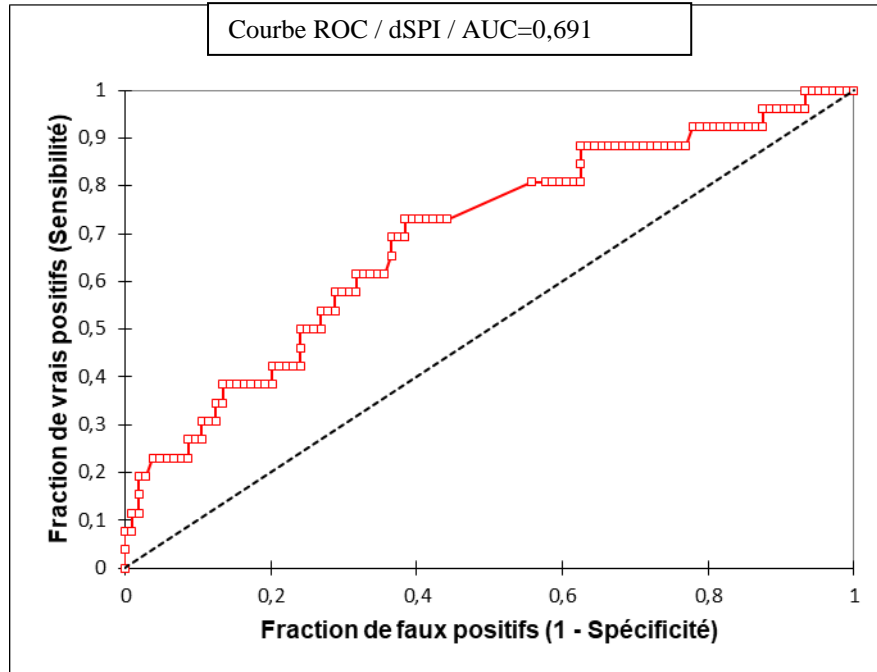


Figure 23 : Courbe ROC permettant d'évaluer la capacité du dSPI à T+1 minute à prédire une réaction hémodynamique dans les 3 minutes suivantes.

Se=38% et Sp=84% pour un seuil de 12%.

La courbe ROC de la variation dynamique du SPI (dSPI) pour la prédiction d'une réaction hémodynamique à T+5 minutes ne montre pas de variation significative.

## V. Discussion

Cette étude avait pour objectifs d'évaluer et de comparer les capacités respectives des index PTA et SPI à détecter un événement nociceptif ainsi qu'à prédire la survenue d'une réaction hémodynamique en peropératoire au cours de chirurgies chez le chien. Les principaux résultats obtenus montrent une diminution significative du PTA pour quelques événements nociceptifs et aucune variation significative pour le SPI. Les performances du PTA et du SPI pour prédire une réaction hémodynamique se sont avérées modérées.

## **a. Organisation de l'étude**

### **i. Choix des animaux**

Pour cette étude, les chiens sélectionnés étaient en majorité de gabarit moyen car nous avions la contrainte de devoir mettre en place un cathéter artériel, ce qui peut être délicat sur les chiens de petit gabarit. De plus, leur score ASA était en majorité estimé à I, ou II, car le recrutement d'animaux sains, exempts de pathologies, était important dans cette étude. Ceci permettait de s'assurer que la balance sympatho-vagale ne pouvait pas être perturbée par un mauvais état de santé de l'animal. Enfin, les animaux sélectionnés étaient en majorité jeunes car ils étaient admis pour des chirurgies de convenance, principalement des stérilisations.

### **ii. Choix du protocole anesthésique**

Le protocole anesthésique utilisé pour cette étude était standardisé dans le but de limiter l'influence des molécules anesthésiques sur la balance sympatho-vagale. En particulier, les  $\alpha$ -2 agonistes et les anesthésiques dissociatifs, bien que couramment utilisés en anesthésie vétérinaire, n'ont pas été utilisés dans cette étude pour leurs effets respectifs sympatholytiques et sympathomimétiques, mais également du fait que ces molécules possèdent des effets analgésiques. Chez certains chiens stressés, de l'acépromazine a été utilisée, afin d'obtenir un effet sédatif préalable à l'induction, car cette classe de sédatifs est dénuée de composante analgésique. Du diazépam ou midazolam a aussi été administré en co-induction de l'anesthésie pour limiter les doses de propofol, en particulier sur les animaux peu sédatisés. En fin de chirurgie, les animaux recevaient une injection IV de dexmédétomidine avec le double objectif d'améliorer la qualité du réveil et d'évaluer l'influence de cette molécule sur le PTA.

### **iii. Choix de l'intervention chirurgicale**

Les chiens inclus dans l'étude devaient subir, dans la grande majorité, des stérilisations qui étaient réalisées par des étudiants vétérinaires de 5<sup>ème</sup> année sous la supervision d'un vétérinaire diplômé. Pour la plupart, il s'agissait de castrations ou d'ovariectomies effectuées par la ligne blanche. Mais dans d'autres cas, les chiens ont été opérés d'une castration avec cryptorchidie uni- ou bilatérale, ou d'une ovariectomie effectuée par les flancs. Dans ce dernier cas, l'animal devait être retourné en cours d'intervention, ce qui a pu conduire, dans certains cas, à un arrachage du cathéter artériel et à l'exclusion de l'animal de l'étude.

#### **iv. Acquisition des données**

##### **1. Mesure de la pression artérielle**

Pour cette étude, nous avons mesuré la pression artérielle de façon invasive, qui constitue la méthode de référence pour ce paramètre : elle permet d'obtenir à la fois une mesure précise de la pression artérielle mais aussi, une mesure continue.

##### **2. Mesure de l'index PTA**

L'index PTA, basé sur l'analyse de la variabilité de la fréquence cardiaque, était obtenu à partir du signal ECG en utilisant le moniteur PhysioDoloris (MDoloris Medical Systems, Lille, France). Etant donné que le PTA repose sur le signal ECG, il était important d'obtenir un signal ECG de bonne qualité. Cependant, au cours de l'étude, il est arrivé, à plusieurs reprises, que le signal ECG soit perdu transitoirement, probablement à cause d'une perte de contact entre les électrodes et la peau de l'animal ou à cause d'un décrochage des électrodes lors de manipulations de l'animal. L'utilisation d'un tapis chauffant électrique ou d'un bistouri électrique a pu également contribuer à la survenue de perturbations sur le signal ECG.

Pour limiter l'influence d'une fréquence respiratoire basse sur l'arythmie sinusale respiratoire, certains animaux ont dû être placés sous ventilation contrôlée pendant la chirurgie pour maintenir leur fréquence respiratoire supérieure à 8 mouvements par minute (Aguado et al., 2020).

##### **3. Mesure du SPI**

Le SPI était obtenu à partir du signal photopléthysmographique à l'aide d'un module spécifique compris dans moniteur B650 CareScape (GE, Healthcare, Helsinki, Finlande).

Au cours de l'étude, il est arrivé plusieurs fois que le signal du SPI soit amorti à cause de la compression progressive des vaisseaux par le capteur de l'oxymètre de pouls, ce qui a nécessité de déplacer le capteur et d'humidifier la langue pour retrouver un signal SPI de bonne qualité. De plus, l'acquisition des valeurs du SPI après injection du bolus de dexmédétomidine s'est avérée parfois délicate : d'une part, la médétomidine, par ses effets vasoconstricteurs, a altéré la qualité du signal, d'autre part, les mouvements associés au réveil du chien ont aussi parfois généré des artefacts de mesure.

## **v. Choix des temps d'intérêt**

Les temps d'intérêt ont été choisis en lien avec des temps chirurgicaux considérés reproductibles. Ainsi, nous disposions :

- D'un temps exempt de stimulation nociceptive, le temps scrub, durant la préparation chirurgicale, qui permettait d'évaluer la stabilité des signaux.
- De temps nociceptifs comme l'incision cutanée, l'extériorisation des ovaires/testicules et la suture cutanée afin d'analyser la variation des signaux en présence de stimuli nociceptifs.
- De temps au cours desquels des molécules analgésiques (fentanyl) étaient administrées afin d'évaluer la variation des signaux en réponse à la correction d'un déficit d'analgésie.
- D'un temps correspondant à l'administration de dexmédétomidine afin d'étudier l'influence de cette molécule sur le PTA et le SPI.

Comme le démarrage de l'étude d'un temps d'intérêt donné était subordonné à une information claire du chirurgien quant à l'acte chirurgical qu'il réalisait, il a pu survenir, selon les chirurgiens, une imprécision concernant le début des temps nociceptifs prédéfinis.

## **b. Analyse critique des résultats**

### **i. Détection de la nociception**

Lors du temps « scrub », correspondant au temps d'intérêt exempt de stimulation nociceptive, la valeur du PTAm était de 50 +/- 17 dans notre étude. Ce résultat est proche de celui obtenu dans l'étude de Mansour (*Mansour et al. 2017*) pendant le temps basal où le PTAm était de 57 +/- 20. Concernant le SPI, sa valeur au moment du scrub était de 61 +/- 15 et ce résultat est comparable à celui obtenu dans l'étude de Gruenewald chez l'homme où les patients présentaient un SPI basal de 64 [51-72] (*Gruenewald et al. 2015*).



Le PTAm n'a ensuite diminué significativement de -17,1% que lors du 3<sup>ème</sup> temps nociceptif, soit l'extériorisation du second ovaire/testicule, à partir de T+3 minutes. Pour autant, ces variations ont suivi celles des réponses hémodynamiques associées. Ce résultat diffère de ceux de Mansour (Mansour et al., 2017), car le PTAm diminuait significativement lors de tous les temps nociceptifs et à partir de T+1 minute, en parallèle de la fréquence cardiaque et/ou de la pression artérielle. De plus, une étude précédente avait eu de meilleurs résultats concernant le PTAm avec une diminution significative pour tous les temps nociceptifs à partir de T+3 minutes (Sentenac, 2019) ici également en parallèle de variations hémodynamiques. Par ailleurs, nous avons obtenu une diminution significative du PTAi pour deux temps nociceptifs : lors de l'incision cutanée, le PTAi a diminué à T+5 minutes de -18,9% et lors de l'extériorisation du second ovaire/testicule à T+3 minutes de -19,9%. Les diminutions du PTAi et du PTAm n'ont pas eu lieu pour tous les temps présumés nociceptifs. L'absence de réaction hémodynamique pour ces temps nociceptifs peut signifier soit, une trop bonne analgésie au moment de la réalisation du stimulus nociceptif, soit un stimulus trop faible, soit une mauvaise identification du début du stimulus. En outre, l'évaluation de la profondeur de l'anesthésie dans cette étude était subjective, ce qui a pu interférer avec les variations des différents paramètres étudiés. En parallèle, nous n'avons pas observé d'augmentation significative du SPI pendant les temps nociceptifs. Comme pour le PTA, il est possible que les stimuli retenus n'aient pas été assez intenses ou mal identifiés, un effectif insuffisant peut aussi avoir limité la puissance statistique des tests réalisés. Par ailleurs, une diminution significative du SPI a été notée au 3<sup>ème</sup> temps nociceptif alors qu'une augmentation significative de la PAM était présente pour ce temps. Cette variation semble à interpréter avec précaution car elle ne concerne que le temps T+5 minutes alors que l'augmentation de la PAM était significative au temps T+3 minutes, il est possible que la stimulation nociceptive ait diminué en intensité au bout de 5 minutes.

Le PTAm a augmenté significativement à T+5 minutes lors des deux temps d'administration du bolus de fentanyl. En effet, lors du 1<sup>er</sup> bolus de fentanyl à T+5 minutes le PTAm a augmenté de +23,8% et lors du 2<sup>nd</sup> bolus, il a augmenté de +55,1%. Ce résultat diffère légèrement par rapport à l'étude précédente (Sentenac, 2019) où le PTAm augmentait à partir de T+3 minutes suite à l'injection du bolus de fentanyl. Cependant, le PTAi a augmenté pour ces deux temps à partir de T+3 minutes, avec une augmentation de + 37,2% pour le 1<sup>er</sup> bolus de fentanyl et une autre de +56,1% pour le 2<sup>nd</sup> bolus de fentanyl. Ces résultats sont comparables à ceux obtenus dans l'étude de Gruenewald chez l'homme (Gruenewald et al., 2013). L'augmentation plus importante de PTA lors du 2<sup>nd</sup> bolus de fentanyl tend à montrer un lien possible entre l'augmentation de la concentration en fentanyl et les valeurs du PTAi et du PTAm plus élevées.

Concernant le SPI, celui-ci a diminué à partir de T+3 minutes de -18,1% lors du 1<sup>er</sup> bolus de fentanyl et il a diminué à T+5 minutes de -25,8% lors du second bolus de fentanyl. Ces résultats consécutifs à l'administration d'un analgésique montrent une bonne fiabilité de ces deux indices pour détecter une baisse de nociception. Ceci tend à renforcer l'intérêt potentiel de ces deux indices et pondère les résultats associés aux événements présumés nociceptifs. Dans ce cas, l'administration d'un médicament est un événement clairement identifiable, à l'inverse de la traction sur des testicules ou des ovaires où plusieurs stimulations nociceptives ont pu se chevaucher.

Concernant les effets de la dexmédétomidine, le PTAm a diminué significativement à partir de T+3 minutes de -29,2% suite à l'administration d'un bolus de cette molécule et ce résultat est comparable à celui obtenu lors de la précédente étude (Sentenac, 2019). Ce résultat s'avère surprenant car la dexmédétomidine induit une bradycardie réflexe par la mise en jeu du barorécepteur, puis, par une sympatholyse et, ainsi, une augmentation du PTA aurait été davantage attendue.

## **ii. Prédiction d'une réaction hémodynamique**

Dans cette étude, les variations dynamiques du PTAm (dPTAm) se sont révélées significatives pour la prédiction d'une réaction hémodynamique dans les 5 minutes qui suivent un événement nociceptif avec une sensibilité de 43% et une spécificité de 74%. Ces résultats s'avèrent moins bons que ceux obtenus dans l'étude de Mansour dans laquelle ils obtenaient une sensibilité de 77% et une spécificité de 78% (Mansour et al., 2017). Cependant, ces résultats peuvent effectivement être différents car certaines modalités diffèrent entre les deux études. Dans l'étude de Mansour, les animaux étaient systématiquement placés sous ventilation contrôlée avec une fréquence respiratoire réglée à 15 respirations par minute, ceci pouvant faire varier leurs valeurs du PTA par rapport aux nôtres, et surtout la pression artérielle était acquise par méthode non-invasive, donc moins précise. De plus, dans l'étude de Mansour, un temps rétrospectif supplémentaire défini à 1 minute avant une diminution du PTA de plus de 20% et soutenue pendant 20 secondes était évalué contrairement à notre étude.

En ce qui concerne les variations dynamiques du SPI (dSPI) elles ont été significatives pour la prédiction d'une réaction hémodynamique dans les 3 minutes qui suivent un événement nociceptif avec une sensibilité de 38% et une spécificité de 84%.

En définitive, nos résultats concernant le PTA s'avèrent moins bons comparés à la précédente étude (Sentenac, 2019) et ceux concernant le SPI démontrent une capacité à prédire les réactions hémodynamiques comparables à celle du PTA démontrée précédemment (Sentenac, 2019), alors que, paradoxalement, les variations de l'indice aux temps nociceptifs n'ont pas été significatifs. Pour autant, ces résultats confirment une impression subjective des évaluateurs concernant les capacités de SPI à anticiper une réaction hémodynamique.

## **c. Limites**

Certaines limites doivent pour autant être mentionnées. Une limite importante repose sur le faible nombre de chiens inclus dans l'étude, qui a vraisemblablement contribué à limiter la puissance de l'analyse statistique. Par ailleurs, ce sont surtout des chiens de gabarit moyen à grand qui ont été recrutés dans notre étude à cause de la difficulté technique à poser un cathéter artériel sur des animaux de petit gabarit, ce qui exclut une catégorie d'animaux et limite la validation des index chez des animaux de petit gabarit, pourtant rencontrés fréquemment en pratique vétérinaire.

La diversité des chirurgiens a pu influencer les valeurs des paramètres car, bien que les procédures chirurgicales aient été standardisées, l'intensité des stimuli nociceptifs a pu varier d'un chirurgien à l'autre. Il en est de même concernant les différentes chirurgies réalisées car l'intensité des stimuli nociceptifs est différente ainsi que le temps de chirurgie entre une castration de chien « classique » et une castration de chien cryptorchide ou une ovario-hystérectomie. Le choix des temps d'intérêt a pu contribuer à une certaine variabilité dans l'acquisition des données, ces temps, en particulier pour l'ovariectomie, étant difficiles à identifier et peuvent avoir laissé place à des stimulations nociceptives préalables à la traction des ovaires, biaisant ainsi la variation des valeurs des index.

Enfin, la récolte des valeurs des différents paramètres a été réalisée par différentes personnes et pas par une seule personne, ce qui a pu contribuer à un relevé non homogène de paramètres. Or, il semble nécessaire de pouvoir anticiper les temps d'intérêt pour pouvoir récolter avec précision les valeurs de tous les paramètres. Ainsi, certaines données n'ont pas pu être exploitées.

#### **d. Conclusion**

Suite aux résultats de notre étude, le PTA semble être un meilleur index que le SPI dans la détection de la nociception même si nos résultats du PTA apparaissent moins bons par rapport à une étude précédente (Sentenac, 2019). Concernant la capacité à prédire une réaction hémodynamique, les résultats sont peu concluants pour les deux index, mais le SPI paraît meilleur dans la détection des réactions hémodynamiques à 3 minutes que le PTA, ce qui semble plus pertinent dans un contexte clinique. Il serait intéressant de réitérer cette étude avec une version évoluée de l'algorithme du PTA et en essayant d'inclure davantage de chiens, notamment de petit gabarit.

## CONCLUSION

Le suivi de la balance analgésie/nociception en peropératoire est essentiel pour garantir une stabilité hémodynamique au cours de l'anesthésie, et garantir une bonne qualité du réveil. Ce travail de thèse avait pour objectif de comparer, chez le chien anesthésié, deux indices dédiés à la détection de la nociception : le Parasympathetic Tone Activity ou PTA (MDoloris Medical Systems) et le Surgical Plethysmographic Index ou SPI (GE Healthcare). Le PTA évalue le tonus parasympathique pour en déduire la balance sympathovagale, il repose sur l'analyse en temps réel de la variabilité de la fréquence cardiaque à partir du signal électrocardiographique. Le SPI évalue le tonus sympathique par l'analyse de la vasoconstriction périphérique à partir du signal photopléthysmographique et de la fréquence cardiaque issus de l'oxymétrie de pouls.

Ces deux indices ont été évalués sur des chiens en bonne santé admis pour une castration ou une ovariectomie et anesthésiés selon un protocole standardisé. Leur performance pour détecter un événement nociceptif a été testée ainsi que leur capacité à prédire une réaction hémodynamique, définie comme une augmentation de plus de 20% de la fréquence cardiaque et/ou de la pression artérielle moyenne invasive lors de temps nociceptifs prédéfinis.

Cette étude a permis de mettre en évidence que le PTA, en diminuant significativement pour certains temps, permettait de détecter des événements nociceptifs per-anesthésiques. Pour autant, il a présenté une performance modeste à prédire des réactions hémodynamiques associées. Quant au SPI, il a montré de faibles variations lors des événements nociceptifs mais une meilleure capacité à prédire les réactions hémodynamiques.

Cette étude mérite d'être complétée par le recrutement d'un plus grand nombre d'animaux, dont des gabarits plus petits, et soumis à des protocoles anesthésiques et des interventions chirurgicales plus variés.



## Bibliographie

- Aguado, D., Bustamante, R., García-Sanz, V., González-Blanco, P., & Gómez de Segura, I. A. (2020). Efficacy of the Parasympathetic Tone Activity monitor to assess nociception in healthy dogs anaesthetized with propofol and sevoflurane. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 47(1), 103-110.
- Bapteste, L., Szostek, A. S., Chassard, D., Desgranges, F. P., & Bouvet, L. (2018). Can intraoperative Surgical Pleth Index values be predictive of acute postoperative pain? *Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine*, 39(2).
- Boland, L., & Poncet, C. (2010). *Guide pratique d'analgésie (Sogéval)*.
- Bonhomme, V., Uutela, K., Hans, G., Maquoi, I., Born, J. D., Brichant, J. F., Lamy, M., & Hans, P. (2011). Comparison of the Surgical Pleth Index<sup>TM</sup> with haemodynamic variables to assess nociception–anti-nociception balance during general anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia*, 106(1), 101-111.
- Boselli, E. (2018). Intérêt du monitoring du tonus parasympathique relatif par Analgesia/Nociception Index (ANI) chez les patients anesthésiés ou conscients. *Douleurs : Évaluation - Diagnostic - Traitement*, 19(5), 205-210.
- Boselli, E., Bouvet, L., & Allaouchiche, B. (2015). Monitoring de l'analgésie avec l'Analgesia/Nociception Index : Résultats des études cliniques chez les patients éveillés et anesthésiés. *Le praticien en anesthésie réanimation*, 19(2), 78-86.
- Boselli, E., Daniela-Ionescu, M., Bégou, G., Bouvet, L., Dabouz, R., Magnin, C., & Allaouchiche, B. (2013). Prospective observational study of the non-invasive assessment of immediate postoperative pain using the analgesia/nociception index (ANI). *British Journal of Anaesthesia*, 111(3), 453-459.
- Boselli, E., Logier, R., Bouvet, L., & Allaouchiche, B. (2016). Prediction of hemodynamic reactivity using dynamic variations of Analgesia/Nociception Index ( $\Delta$ ANI). *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, 30(6), 977-984.

- Castel, A. (2009). *Hyperalgésie induite par les morphiniques : Une synthèse des connaissances actuelles* [Thèse de doctorat vétérinaire]. Université Paul-Sabatier de Toulouse.
- Clarke, K. W., Hall, L. W., & Trim, C. M. (2014). *Veterinary anaesthesia* (11th ed). Saunders/Elsevier.
- Constant, I., & Sabourdin, N. (2012). *Monitoring de la nociception peropératoire*. MAPAR, 20.
- Coste, J. (2006). *Etude de la fonction et des mécanismes du wind-up des neurones nociceptifs trigéminaux chez le rat : Rôle des récepteurs NMDA et des récepteurs NK1* [Thèse de doctorat d'université]. Université Blaise Pascal de Clermont-ferrand.
- Daccache, G., Caspersen, E., Pegoix, M., Monthé-Sagan, K., Berger, L., Fletcher, D., & Hanouz, J. L. (2017). A targeted remifentanil administration protocol based on the analgesia nociception index during vascular surgery. *Anaesthesia, Critical Care & Pain Medicine*, 36(4), 229-232.
- Funcke, S., Sauerlaender, S., Pinnschmidt, H. O., Saugel, B., Bremer, K., Reuter, D. A., & Nitzschke, R. (2017). Validation of Innovative Techniques for Monitoring Nociception during General Anesthesia: A Clinical Study Using Tetanic and Intracutaneous Electrical Stimulation. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 127(2), 272-283.
- Gaynor, J. S., & Muir, W. W. (Éds.). (2015). *Handbook of veterinary pain management* (Third edition). Elsevier.
- Goffette, L. (2018). *Validation de la pupillométrie chez le chien et le chat comme méthode d'évaluation de la douleur* [Thèse de doctorat vétérinaire]. Université Claude Bernard - Lyon 1.



- Gruenewald, M., Herz, J., Schoenherr, T., Thee, C., Steinfath, M., & Bein, B. (2015). Measurement of the nociceptive balance by Analgesia Nociception Index and Surgical Pleth Index during sevoflurane-remifentanil anesthesia. *Minerva Anesthesiologica*, 81(5), 480-489.
- Gruenewald, M., & Ilies, C. (2013). Monitoring the nociception-anti-nociception balance. *Best Practice & Research. Clinical Anaesthesiology*, 27(2), 235-247.
- Gruenewald, M., Ilies, C., Herz, J., Schoenherr, T., Fudickar, A., Höcker, J., & Bein, B. (2013). Influence of nociceptive stimulation on analgesia nociception index (ANI) during propofol-remifentanil anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia*, 110(6), 1024-1030.
- Gruenewald, M., Meybohm, P., Ilies, C., Höcker, J., Hanss, R., Scholz, J., & Bein, B. (2009). Influence of different remifentanil concentrations on the performance of the surgical stress index to detect a standardized painful stimulus during sevoflurane anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia*, 103(4), 586-593.
- Guignard, B. (2006). Monitoring analgesia. *Best Practice & Research. Clinical Anaesthesiology*, 20(1), 161-180.
- Hamunen, K., Kontinen, V., Hakala, E., Talke, P., Paloheimo, M., & Kalso, E. (2012). Effect of pain on autonomic nervous system indices derived from photoplethysmography in healthy volunteers. *British Journal of Anaesthesia*, 108(5), 838-844.
- Huiku, M., Uutela, K., van Gils, M., Korhonen, I., Kymäläinen, M., Meriläinen, P., Paloheimo, M., Rantanen, M., Takala, P., Viertiö-Oja, H., & Yli-Hankala, A. (2007). Assessment of surgical stress during general anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia*, 98(4), 447-455.
- Ishibashi, M., Akiyoshi, H., Iseri, T., & Ohashi, F. (2013). Skin conductance reflects drug-induced changes in blood levels of cortisol, adrenaline and noradrenaline in dogs. *The Journal of Veterinary Medical Science*, 75(6), 809-813.

- Jeanne, M., Delecroix, M., Jonckheere, J., Keribedj, A., Logier, R., & Tavernier, B. (2014). Variations of the Analgesia Nociception Index During Propofol Anesthesia for Total Knee Replacement. *The Clinical journal of pain*, 30, 1084-1088.
- Jeanne, M., Logier, R., De Jonckheere, J., & Tavernier, B. (2009). Heart rate variability during total intravenous anesthesia : Effects of nociception and analgesia. *Autonomic Neuroscience*, 147(1), 91-96.
- Le Bars, D., & Willer, J. C. (2004). *Physiologie de la douleur*. EMC - Anesthésie-Réanimation, 1(4), 227-266.
- Ledowski, T., Burke, J., & Hruby, J. (2016). Surgical pleth index : Prediction of postoperative pain and influence of arousal. *British Journal of Anaesthesia*, 117(3), 371-374.
- Ledowski, T., Pascoe, E., Ang, B., Schmarbeck, T., Clarke, M. W., Fuller, C., & Kapoor, V. (2010). Monitoring of intra-operative nociception : Skin conductance and surgical stress index versus stress hormone plasma levels. *Anaesthesia*, 65(10), 1001-1006.
- Ledowski, T., Schneider, M., Gruenewald, M., Goyal, R. K., Teo, S. R., & Hruby, J. (2019). Surgical pleth index : Prospective validation of the score to predict moderate-to-severe postoperative pain. *British Journal of Anaesthesia*, 123(2), e328-332.
- Lemke, K. A. (2004). Understanding the pathophysiology of perioperative pain. *The Canadian Veterinary Journal*, 45(5), 405-413.
- Levionnois, O. (2015). Gestion de la douleur en chirurgie vétérinaire : Aspects éthiques et pratiques chez le chien. *Bulletin de l'Académie Vétérinaire de France*, 4, 280.
- Logier, R., Jeanne, M., Jonckheere, J., Dassonneville, A., Delecroix, M., & Tavernier, B. (2010). PhysioDoloris : A monitoring device for Analgesia / Nociception balance evaluation using Heart Rate Variability analysis. *Conference proceedings : Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Conference, 2010*, 1194-1197.

- Mansour, C., Merlin, T., Bonnet-Garin, J.-M., Chaaya, R., Mocci, R., Conde Ruiz, C., Allaouchiche, B., Boselli, E., & Junot, S. (2017). Evaluation of the Parasympathetic Tone Activity (PTA) index to assess the analgesia/nociception balance in anaesthetised dogs. *Research in Veterinary Science*, 115, 271-277.
- Mazzeo, A. T., La Monaca, E., Di Leo, R., Vita, G., & Santamaria, L. B. (2011). Heart rate variability : A diagnostic and prognostic tool in anesthesia and intensive care. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 55(7), 797-811.
- Pathan, H., & Williams, J. (2012). Basic opioid pharmacology : An update. *British Journal of Pain*, 6(1), 11-16.
- Ruíz-López, P., Domínguez, J., & del Mar Granados, M. (2020). Intraoperative nociception-antinociception monitors : A review from the veterinary perspective. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 47(2), 152-159.
- Ryu, K. H., Kim, J. A., Ko, D. C., Lee, S. H., & Choi, W. J. (2018). Desflurane reduces intraoperative remifentanyl requirements more than sevoflurane : Comparison using surgical pleth index-guided analgesia. *British Journal of Anaesthesia*, 121(5), 1115-1122.
- Schug, S. A., & Pogatzki-Zahn, E. M. (2011). Chronic Pain after Surgery or Injury. *Pain : Clinical updates*, 19(1-5).
- Sentenac, J. (2019). Validation de l'index PTA pour l'évaluation de la balance nociception/analgesie chez le chien anesthésié [Thèse de doctorat vétérinaire]. Université Claude Bernard - Lyon 1.
- Seymour, C. (2007). *BSAVA Manual of canine and feline anaesthesia and analgesia*. 2nd edition. BSAVA.
- Solana, M. J., Lopez-Herce, J., Fernandez, S., Gonzalez, R., Urbano, J., Lopez, J., & Bellon, J. M. (2015). Assessment of pain in critically ill children. Is cutaneous conductance a reliable tool? *Journal of Critical Care*, 30(3), 481-485.

Stöckle, P. A., & Richebé, P. (2018). Le monitoring de la douleur peropératoire : Actualités et perspectives. *Anesthésie & Réanimation*, 4(3), 204-214.

## Annexe

*Annexe 1 : Données démographiques des chiens inclus dans l'étude*

Chiens	Race	Sexe	Poids (kg)	Age (années)	Score ASA	Intervention chirurgicale
Chien 1	Border Collie	Femelle	22,3	1	2	ovario-hystérectomie
Chien 2	Border Collie	Mâle	18,5	4	1	castration cryptorchide unilatéral
Chien 3	Teckel à poil dur	Mâle	5,9	2	2	castration cryptorchide bilatéral
Chien 4	Berger belge malinois	Femelle	23,9	3	1	ovario-hystérectomie
Chien 5	Jack Russel	Mâle	7,7	2	1	castration
Chien 6	Golden Retriever	Femelle	34,5	7	1	ovariectomie
Chien 7	Berger hollandais	Femelle	27,2	3	1	ovariectomie
Chien 8	Jack Russel	Femelle	6	0,6	1	ovariectomie
Chien 9	Croisé	Mâle	9,3	1	1	castration
Chien 10	Croisé	Femelle	25,1	1,5	1	ovariectomie
Chien 11	Labrador	Femelle	28	1,5	1	ovariectomie
Chien 12	Cavalier King Charles	Femelle	6	0,8	1	ovariectomie
Chien 13	Croisé	Femelle	26,4	1	1	ovariectomie
Chien 14	Rottweiler	Femelle	50	3,5	1	ovariectomie
Chien 15	Berger belge Tervueren	Mâle	24,6	1	1	castration
Chien 16	Golden Retriever	Femelle	23,6	1,5	1	ovariectomie
Chien 17	Croisé	Mâle	23,7	0,7	1	castration
Chien 18	Golden Retriever	Mâle	30,5	0,6	1	castration
Chien 19	Bouledogue français	Femelle	9,4	0,7	2	ovariectomie
Chien 20	Epagneul breton	Mâle	16,8	1	1	castration
Chien 21	Beagle	Femelle	16,8	1	1	ovariectomie
Chien 22	Croisé	Mâle	10,9	0,5	1	castration
Chien 23	Beagle	Mâle	20	5	1	castration
Chien 24	Finnois de Laponie	Femelle	11,7	1	1	ovariectomie
Chien 25	American Staffordshire terrier	Mâle	20,4	0,5	1	castration
Chien 26	Dalmatien	Mâle	31,9	6	2	castration
Chien 27	American Staffordshire terrier	Femelle	20,2	1	1	ovariectomie
Chien 28	American Staffordshire terrier	Mâle	25,3	1	1	castration
Chien 29	Berger allemand	Mâle	42,5	4	1	castration
Chien 30	Montagne des Pyrénées	Mâle	43,4	2,5	2	suture plaie
Chien 31	Berger blanc suisse	Mâle	22	0,5	1	castration
Chien 32	Saint Bernard	Femelle	49,8	1	2	suture plaie

*Annexe 2 : Valeurs du PTAi et du PTAm exprimées en moyenne +/- écart-type aux différents temps d'intérêt.*

*Légende : temps nociceptif 1/2 : traction sur l'ovaire ou le testicule 1/2, fentanyl 1 : injection du 1er bolus de fentanyl, fentanyl 2 : injection du 2nd bolus de fentanyl, dexmédétomidine : injection de dexmédétomidine à la fin de la chirurgie. \* indique une variation significative (p<0,05) du paramètre par rapport à la valeur initiale du temps d'intérêt.*

Paramètres	PTAi				PTAm			
	T	T+1min	T+3min	T+5min	T	T+1min	T+3min	T+5min
Scrub	53 +/- 23	62 +/- 18	66 +/- 17*	66 +/- 19*	50 +/- 17	55 +/- 16	63 +/- 15*	65 +/- 16*
Incision cutanée	62 +/- 20	58 +/- 20	54 +/- 22	50 +/- 19*	61 +/- 20	59 +/- 18	58 +/- 17	56 +/- 18
Temps nociceptif 1	47 +/- 20	49 +/- 22	46 +/- 19	52 +/- 22	51 +/- 17	48 +/- 15	48 +/- 16	52 +/- 18
Temps nociceptif 2	61 +/- 21	52 +/- 22	49 +/- 20*	57 +/- 20	61 +/- 20	58 +/- 20	50 +/- 19*	53 +/- 17*
Fentanyl 1	42 +/- 24	49 +/- 18	57 +/- 21*	59 +/- 14*	46 +/- 19	46 +/- 18	52 +/- 17	57 +/- 16*
Fentanyl 2	45 +/- 23	51 +/- 20	71 +/- 13*	70 +/- 21*	46 +/- 24	50 +/- 22	59 +/- 18	72 +/- 13*
Suture cutanée	64 +/- 25	65 +/- 20	62 +/- 23	57 +/- 21	61 +/- 25	62 +/- 23	61 +/- 21	60 +/- 21
Dexmédétomidine	69 +/- 25	47 +/- 16	36 +/- 12*	48 +/- 27	75 +/- 17	63 +/- 13	53 +/- 11*	45 +/- 18*

*Annexe 3 : Valeurs du SPI exprimées en moyenne +/- écart-type aux différents temps d'intérêt.*

*Légende : temps nociceptif 1/2 : traction sur l'ovaire ou le testicule 1/2, fentanyl 1 : injection du 1<sup>er</sup> bolus de fentanyl, fentanyl 2 : injection du 2<sup>nd</sup> bolus de fentanyl, dexmédétomidine : injection de dexmédétomidine à la fin de la chirurgie. \* indique une variation significative (p<0,05) du paramètre par rapport à la valeur initiale du temps d'intérêt.*

Paramètres	SPI			
	T	T+1min	T+3min	T+5min
Scrub	61 +/- 15	64 +/- 16	61 +/- 14	60 +/- 14
Incision cutanée	63 +/- 14	68 +/- 19	66 +/- 18	68 +/- 17
Temps nociceptif 1	63 +/- 18	65 +/- 23	71 +/- 20	70 +/- 19
Temps nociceptif 2	69 +/- 19	70 +/- 18	70 +/- 17	61 +/- 17
Fentanyl 1	69 +/- 19	60 +/- 21	57 +/- 20*	52 +/- 22*
Fentanyl 2	70 +/- 21	61 +/- 24	54 +/- 19	52 +/- 19*
Suture cutanée	59 +/- 17	56 +/- 16	54 +/- 16*	60 +/- 16
Dexmédétomidine	54 +/- 21	62 +/- 14	62 +/- 12	62 +/- 14

*Annexe 4 : Valeurs de la fréquence cardiaque exprimées en moyenne +/- écart-type aux différents temps d'intérêt.*

*Légende : temps nociceptif 1/2 : traction sur l'ovaire ou le testicule 1/2, fentanyl 1 : injection du 1<sup>er</sup> bolus de fentanyl, fentanyl 2 : injection du 2<sup>nd</sup> bolus de fentanyl, dexmédétomidine : injection de dexmédétomidine à la fin de la chirurgie. \* indique une variation significative ( $p < 0,05$ ) du paramètre par rapport à la valeur initiale du temps d'intérêt.*

Paramètres	FC (bpm)			
	T	T+1min	T+3min	T+5min
Scrub	91 +/- 19	88 +/- 18	91 +/- 21	90 +/- 20
Incision cutanée	94 +/- 25	96 +/- 26	97 +/- 24	98 +/- 24
Temps nociceptif 1	98 +/- 22	103 +/- 18	102 +/- 18	99 +/- 20
Temps nociceptif 2	104 +/- 21	107 +/- 17	104 +/- 20	106 +/- 23
Fentanyl 1	105 +/- 27	99 +/- 26	94 +/- 25*	88 +/- 18*
Fentanyl 2	111 +/- 31	99 +/- 28	87 +/- 21*	82 +/- 18*
Suture cutanée	98 +/- 20	99 +/- 19	98 +/- 20	100 +/- 21
Dexmédétomidine	101 +/- 24	98 +/- 39	80 +/- 17	78 +/- 26

*Annexe 5: Valeurs de la PAM exprimées en moyenne +/- écart-type aux différents temps d'intérêt.*

*Légende : temps nociceptif 1/2 : traction sur l'ovaire ou le testicule 1/2, fentanyl 1 : injection du 1<sup>er</sup> bolus de fentanyl, fentanyl 2 : injection du 2<sup>nd</sup> bolus de fentanyl, dexmédétomidine : injection de dexmédétomidine à la fin de la chirurgie. \* indique une variation significative ( $p < 0,05$ ) du paramètre par rapport à la valeur initiale du temps d'intérêt.*

Paramètres	PAM (mmHg)			
	T	T+1min	T+3min	T+5min
Scrub	64 +/- 17	67 +/- 17	67 +/- 16	65 +/- 15
Incision cutanée	67 +/- 14	70 +/- 15	71 +/- 17*	78 +/- 18*
Temps nociceptif 1	81 +/- 15	83 +/- 17	89 +/- 19	86 +/- 17
Temps nociceptif 2	85 +/- 22	87 +/- 20	92 +/- 24*	87 +/- 18
Fentanyl 1	96 +/- 16	89 +/- 18	82 +/- 17*	79 +/- 19*
Fentanyl 2	103 +/- 24	96 +/- 22	82 +/- 16*	81 +/- 17*
Suture cutanée	77 +/- 14	78 +/- 13	79 +/- 14	82 +/- 15*
Dexmédétomidine	89 +/- 15	95 +/- 13	98 +/- 13	94 +/- 21

*Annexe 6 : Variations dynamiques du PTAI et du PTAm exprimées en moyenne +/- écart-type aux différents temps d'intérêt.*

*Légende : temps nociceptif 1/2 : traction sur l'ovaire ou le testicule 1/2, fentanyl 1 : injection du 1<sup>er</sup> bolus de fentanyl, fentanyl 2 : injection du 2<sup>nd</sup> bolus de fentanyl, dexmédétomidine : injection de dexmédétomidine à la fin de la chirurgie. \* indique une variation significative (p<0,05) du paramètre par rapport à la valeur initiale du temps d'intérêt.*

Paramètres	dPTAi			dPTAm		
	T+1min	T+3min	T+5min	T+1min	T+3min	T+5min
Scrub	21,1 +/- 37,5	28,0 +/- 39,0*	25,5 +/- 46,3*	10,7 +/- 21,7	24,9 +/- 26,4*	27,2 +/- 29,8*
Incision cutanée	-8,8 +/- 30,2	-17,4 +/- 43,4	-21,1 +/- 37,6*	-1,1 +/- 15,8	-3,1 +/- 31,2	-7,2 +/- 35,6
Temps nociceptif 1	1,4 +/- 39,1	-3,2 +/- 44,8	8,3 +/- 39,1	-4,4 +/- 17,8	-4,9 +/- 35,5	0,9 +/- 35,2
Temps nociceptif 2	-16,6 +/- 39,3	-22,8 +/- 34,1*	-6,1 +/- 43,3	-4,1 +/- 15,8	-19,5 +/- 22,0*	-11,2 +/- 34,8*
Fentanyl 1	23,1 +/- 48,1	36,1 +/- 54,0*	41,9 +/- 54,4*	1,7 +/- 17,8	14,3 +/- 30,5	24,1 +/- 37,1*
Fentanyl 2	13,1 +/- 38,1	50,6 +/- 45,6*	46,3 +/- 51,4*	8,3 +/- 8,3	29,9 +/- 28,5	49,6 +/- 38,2*
Suture cutanée	6,0 +/- 25,1	-0,6 +/- 44,1	-4,0 +/- 38,0	1,8 +/- 14,2	2,4 +/- 37,7	6,8 +/- 41,1
Dexmédétomidine	-33,2 +/- 51,4	-55,8 +/- 43,1*	-36,4 +/- 60,5	-17,4 +/- 14,7	-33,4 +/- 17,0*	-53,2 +/- 34,1*

*Annexe 7 : Variations dynamiques du SPI exprimées en moyenne +/- écart-type aux différents temps d'intérêt.*

*Légende : temps nociceptif 1/2 : traction sur l'ovaire ou le testicule 1/2, fentanyl 1 : injection du 1<sup>er</sup> bolus de fentanyl, fentanyl 2 : injection du 2<sup>nd</sup> bolus de fentanyl, dexmédétomidine : injection de dexmédétomidine à la fin de la chirurgie. \* indique une variation significative (p<0,05) du paramètre par rapport à la valeur initiale du temps d'intérêt.*

Paramètres	dSPI		
	T+1min	T+3min	T+5min
Scrub	5,3 +/- 14,5	1,4 +/- 19,8	1,3 +/- 26,7
Incision cutanée	5,0 +/- 17,8	2,2 +/- 19,5	6,3 +/- 21,6
Temps nociceptif 1	-0,4 +/- 32,2	11,7 +/- 29,6	9,6 +/- 40,4
Temps nociceptif 2	2,8 +/- 19,5	2,1 +/- 27,0	-12,0 +/- 35,8*
Fentanyl 1	-16,8 +/- 21,3	-21,9 +/- 35,2*	-32,0 +/- 43,0*
Fentanyl 2	-17,3 +/- 38,1	-29,4 +/- 41,9	-31,8 +/- 44,2
Suture cutanée	-4,6 +/- 15,0	-9,5 +/- 17,0*	5,6 +/- 37,0
Dexmédétomidine	17,7 +/- 31,5	19,5 +/- 35,4	17,7 +/- 38,6



*Annexe 8 : Variations dynamiques de la FC exprimées en moyenne +/- écart-type aux différents temps d'intérêt.*

*Légende : temps nociceptif 1/2 : traction sur l'ovaire ou le testicule 1/2, fentanyl 1 : injection du 1<sup>er</sup> bolus de fentanyl, fentanyl 2 : injection du 2<sup>nd</sup> bolus de fentanyl, dexmédétomidine : injection de dexmédétomidine à la fin de la chirurgie. \* indique une variation significative (p<0,05) du paramètre par rapport à la valeur initiale du temps d'intérêt.*

Paramètres	dFC (bpm)		
	T+1min	T+3min	T+5min
Scrub	-3,3 +/- 9,1	-0,2 +/- 7,3	-1,1 +/- 7,8
Incision cutanée	2,0 +/- 11,2	2,7 +/- 9,7	4,5 +/- 13,9
Temps nociceptif 1	6,8 +/- 17,9	5,2 +/- 18,7	2,5 +/- 22,8
Temps nociceptif 2	3,4 +/- 9,9	0,2 +/- 15,2	1,5 +/- 18,1
Fentanyl 1	-6,1 +/- 8,3	-11,0 +/- 15,8*	-16,2 +/- 17,6*
Fentanyl 2	-11,8 +/- 12,0	-22,7 +/- 16,5*	-29,0 +/- 19,0*
Suture cutanée	0,7 +/- 5,0	-0,2 +/- 6,3	2,2 +/- 7,3
Dexmédétomidine	-6,4 +/- 22,9	-22,9 +/- 14,6	-27,4 +/- 35,1

*Annexe 9 : Variations dynamiques de la PAM exprimées en moyenne +/- écart-type aux différents temps d'intérêt.*

*Légende : temps nociceptif 1/2 : traction sur l'ovaire ou le testicule 1/2, fentanyl 1 : injection du 1<sup>er</sup> bolus de fentanyl, fentanyl 2 : injection du 2<sup>nd</sup> bolus de fentanyl, dexmédétomidine : injection de dexmédétomidine à la fin de la chirurgie. \* indique une variation significative (p<0,05) du paramètre par rapport à la valeur initiale du temps d'intérêt.*

Paramètres	dPAM (mmHg)		
	T+1min	T+3min	T+5min
Scrub	4,4 +/- 9,9	5,4 +/- 10,9	2,1 +/- 14,6
Incision cutanée	3,1 +/- 14,4	5,3 +/- 13,4*	13,6 +/- 14,9*
Temps nociceptif 1	3,3 +/- 12,4	8,6 +/- 17,8	6,2 +/- 19,5
Temps nociceptif 2	2,1 +/- 8,4	7,9 +/- 14,6*	2,8 +/- 16,4
Fentanyl 1	-7,9 +/- 12,3	-16,5 +/- 12,3*	-20,9 +/- 15,3*
Fentanyl 2	-7,1 +/- 6,6	-21,8 +/- 12,3*	-23,5 +/- 13,4*
Suture cutanée	1,7 +/- 6,7	2,9 +/- 7,1	6,6 +/- 14,0*
Dexmédétomidine	6,5 +/- 9,0	9,8 +/- 16,2	3,8 +/- 27,7



**BERNADY Angélique**

**COMPARAISON DES INDICES PTA ET SPI POUR L'ÉVALUATION DE LA BALANCE ANALGESIE-NOCICEPTION CHEZ LE CHIEN ANESTHESIE**

**Thèse d'Etat de Doctorat Vétérinaire : Lyon, le 8 octobre 2020**

**RESUME :** Ce travail de thèse se propose de comparer deux indices dans la détection de la nociception peropératoire chez le chien anesthésié : le PTA (Parasympathetic Tone Activity) et le SPI (Surgical Plethysmographic Index). Le PTA, similaire à l'ANI (Analgesia Nociception Index) chez l'homme, évalue le tonus parasympathique en se basant sur l'analyse de la variabilité de la fréquence cardiaque à partir du signal électrocardiographique et il est le seul indice exclusivement dédié à la détection de la nociception chez l'animal. Le SPI, uniquement étudié chez l'homme jusqu'alors, repose sur l'analyse de l'onde photopléthysmographique donnée par l'oxymétrie de pouls.

Dans une première partie bibliographique, ce travail rappelle la physiologie de la douleur et présente les méthodes actuelles de traitement de la douleur peropératoire. Puis, les différentes techniques capables de détecter la nociception chez l'homme et le chien ont été recensées en détaillant davantage les indices PTA et SPI.

Dans une seconde partie expérimentale, où les données de 32 chiens admis pour une chirurgie de convenance ont été analysées, le PTA et le SPI ont été comparés quant à leur capacité à détecter la nociception peropératoire et à prédire une réaction hémodynamique chez le chien anesthésié. Il a été mis en évidence que le PTA permettait de détecter des événements nociceptifs per-anesthésiques avec des variations davantage marquées par rapport au SPI mais ce dernier a montré une meilleure performance pour prédire des réactions hémodynamiques associées.

D'autres études sur ce sujet seraient intéressantes pour évaluer une version évoluée de l'index PTA et pour ajouter davantage de variables concernant les protocoles anesthésiques et les types de chirurgies.

**MOTS CLES :**

- Douleur -- Évaluation
- Anesthésie
- Monitoring médical
- Chien

**JURY :**

Président : Monsieur le Professeur Bernard ALLAOUCHICHE

1er Assesseur : Monsieur le Professeur Stéphane JUNOT

2ème Assesseur : Madame la Professeure Jeanne-Marie BONNET-GARIN

**DATE DE SOUTENANCE : 8 Octobre 2020**