

CAMPUS VÉTÉRINAIRE DE LYON

Année 2023 - Thèse n° 038

DÉVELOPPEMENT D'UN PUPILLOMÈTRE POUR MESURER LA DOULEUR ET LA NOCICEPTION CHEZ LE CHEVAL

THESE

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1
(Médecine – Pharmacie)

Et soutenue publiquement le 15 septembre 2023
Pour obtenir le titre de Docteur Vétérinaire

Par

KARAR Sahra

CAMPUS VÉTÉRINAIRE DE LYON

Année 2023 - Thèse n° 038

DÉVELOPPEMENT D'UN PUPILLOMÈTRE POUR MESURER LA DOULEUR ET LA NOCICEPTION CHEZ LE CHEVAL

THESE

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1
(Médecine – Pharmacie)

Et soutenue publiquement le 15 septembre 2023
Pour obtenir le titre de Docteur Vétérinaire

Par

KARAR Sahra

Liste des enseignants du Campus Vétérinaire de Lyon (20-03-2023)

Pr	ABITBOL	Marie	Professeur
Dr	ALVES-DE-OLIVEIRA	Laurent	Maître de conférences
Pr	ARCANGIOLI	Marie-Anne	Professeur
Dr	AYRAL	Florence	Maître de conférences
Pr	BECKER	Claire	Professeur
Dr	BELLUCO	Sara	Maître de conférences
Dr	BENAMOU-SMITH	Agnès	Maître de conférences
Pr	BENOIT	Etienne	Professeur
Pr	BERNY	Philippe	Professeur
Pr	BONNET-GARIN	Jeanne-Marie	Professeur
Dr	BOURGOIN	Gilles	Maître de conférences
Dr	BRUTO	Maxime	Maître de conférences
Dr	BRUYERE	Pierre	Maître de conférences
Pr	BUFF	Samuel	Professeur
Pr	BURONFOSSE	Thierry	Professeur
Dr	CACHON	Thibaut	Maître de conférences
Pr	CADORÉ	Jean-Luc	Professeur
Pr	CALLAIT-CARDINAL	Marie-Pierre	Professeur
Pr	CHABANNE	Luc	Professeur
Pr	CHALVET-MONFRAY	Karine	Professeur
Dr	CHANOIT	Gillaume	Professeur
Dr	CHETOT	Thomas	Maître de conférences
Pr	DE BOYER DES ROCHES	Alice	Professeur
Pr	DELIGNETTE-MULLER	Marie-Laure	Professeur
Pr	DJELOUADJI	Zorée	Professeur
Dr	ESCRIOU	Catherine	Maître de conférences
Dr	FRIKHA	Mohamed-Ridha	Maître de conférences
Dr	GALIA	Wessam	Maître de conférences
Pr	GILOT-FROMONT	Emmanuelle	Professeur
Dr	GONTHIER	Alain	Maître de conférences
Dr	GREZEL	Delphine	Maître de conférences
Dr	HUGONNARD	Marine	Maître de conférences
Dr	JOSSON-SCHRAMME	Anne	Chargé d'enseignement contractuel
Pr	JUNOT	Stéphane	Professeur
Pr	KODJO	Angeli	Professeur
Dr	KRAFFT	Emilie	Maître de conférences
Dr	LAABERKI	Maria-Halima	Maître de conférences
Dr	LAMBERT	Véronique	Maître de conférences
Pr	LE GRAND	Dominique	Professeur
Pr	LEBLOND	Agnès	Professeur
Dr	LEDoux	Dorothée	Maître de conférences
Dr	LEFEBVRE	Sébastien	Maître de conférences
Dr	LEFRANC-POHL	Anne-Cécile	Maître de conférences
Dr	LEGROS	Vincent	Maître de conférences
Pr	LEPAGE	Olivier	Professeur
Pr	LOUZIER	Vanessa	Professeur
Dr	LURIER	Thibaut	Maître de conférences
Dr	MAGNIN	Mathieu	Maître de conférences
Pr	MARCHAL	Thierry	Professeur
Dr	MOSCA	Marion	Maître de conférences
Pr	MOUNIER	Luc	Professeur
Dr	PEROZ	Carole	Maître de conférences
Pr	PIN	Didier	Professeur
Pr	PONCE	Frédérique	Professeur
Pr	PORTIER	Karine	Professeur
Pr	POUZOT-NEVORET	Céline	Professeur
Pr	PROUILLAC	Caroline	Professeur
Pr	REMY	Denise	Professeur
Dr	RENE MARTELLET	Magalie	Maître de conférences
Pr	ROGER	Thierry	Professeur
Dr	SAWAYA	Serge	Maître de conférences
Pr	SCHRAMME	Michael	Professeur
Pr	SERGENTET	Delphine	Professeur
Dr	TORTEREAU	Antonin	Maître de conférences
Dr	VICTONI	Tatiana	Maître de conférences
Dr	VIRIEUX-WATRELOT	Dorothée	Chargé d'enseignement contractuel
Pr	ZENNER	Lionel	Professeur

Remerciements

À Monsieur le Professeur Frédéric Aubrun,

Du Centre Hospitalier Universitaire de Lyon

De m'avoir fait l'honneur d'accepter d'être mon président de jury de thèse.

Hommages respectueux.

À Madame la Professeure Karine Portier,

De Vetagro Sup Campus Vétérinaire de Lyon

D'avoir accepté d'encadrer mon travail et de m'accompagner dans cette étude.

Pour votre patience et votre disponibilité, ma profonde gratitude.

À Monsieur le Professeur Jean-Luc Cadoré,

De Vetagro Sup Campus Vétérinaire de Lyon

D'avoir accepté d'être présent à ma soutenance, mes remerciements sincères.

TABLE DES MATIÈRES

TABLE DES ANNEXES	11
TABLE DES FIGURES.....	13
TABLE DES TABLEAUX.....	17
LISTE DES ABREVIATIONS	19
INTRODUCTION	21
A. Première partie : étude bibliographique.....	23
I. Anatomie de la pupille.....	23
1. Quels sont les muscles responsables de la modification de la taille de la pupille ?	23
2. Comment les muscles intervenant dans la modification de la taille de la pupille sont-ils innervés ?.....	24
II. Qu'est-ce que le réflexe de dilatation pupillaire ?	25
1. Quels sont les stimuli qui déclenchent le RDP ?	26
2. Quels sont les facteurs qui peuvent influencer le RDP ?.....	27
III. La mesure du RDP par la pupillométrie chez l'homme	31
1. Le pupillomètre	31
2. L'indice pupillaire de douleur (IPD) donne une évaluation objective de l'analgésie.....	32
IV. La pupillométrie permet la mesure de la douleur chez l'homme.	33
1. Une évaluation possible de la douleur suite à un stimulus douloureux physiologique	33
2. Une évaluation de la douleur en post-opératoire	34
3. Une évaluation de la douleur chez le patient en soins intensifs	35
V. La pupillométrie permet la mesure de la nociception chez l'homme.....	36
1. Un outil pour guider l'analgésie chez le patient anesthésié.....	36
2. Un moyen d'évaluer l'efficacité d'une anesthésie locorégionale du patient anesthésié	36
3. Un moyen de réduire la consommation d'opioïdes durant l'anesthésie	37
4. Une évaluation de l'analgésie peropératoire plus sensible que la mesure des paramètres hémodynamiques	39
VI. Conclusion de la partie bibliographique.....	39
B. Deuxième partie : développement d'un pupillomètre adapté à l'œil du cheval.....	41
I. Anatomie comparée Homme-Cheval	41

1.	Quelles sont les différences et les similitudes entre l'œil du cheval et celui de l'homme ?.....	41
2.	Les réflexes de l'iris du cheval.....	45
3.	Le système nerveux autonome : comparaison anatomique et physiologique entre l'homme et le cheval	45
II.	Comment réagit la pupille du cheval suite à un stimulus douloureux ?.....	47
1.	Utilisation de la photographie	47
2.	Mesures de la pupille avec Mesurim	47
3.	Recherche d'un stimulus douloureux utilisable chez le cheval	48
4.	Déroulement et résultats de notre pré-étude.....	52
III.	Adaptation d'un pupillomètre	62
1.	Les caractéristiques de l'AlgiScan	62
2.	Les modifications à apporter	63
3.	Les caractéristiques du prototype	63
IV.	Conclusion sur le développement d'un pupillomètre adapté au cheval	64
C.	Troisième partie : étude expérimentale	65
I.	Introduction.....	65
II.	Matériel et méthodes.....	66
1.	Le cadre d'étude	66
2.	Population cible	67
3.	Conception de l'étude.....	67
4.	Analyses statistiques.....	71
III.	Résultats	72
1.	Effet de l'application du tord-nez sur cheval vigile (T0)	72
2.	Effet de l'application du tord-nez sur cheval tranquilisé avec de l'acépromazine (T1)	74
3.	Effet de l'application du tord-nez au temps T2	76
4.	Effet de l'application du tord-nez au temps T3	78
5.	Effet de l'application du tord-nez au temps T4	80
6.	Effet de l'application du tord-nez au temps T5	82
7.	Effet des molécules sur la variation de la taille de la pupille induite par l'application du tord-nez	84
8.	Évolution de la taille de la pupille aux différentes étapes du protocole.....	88
III.	Discussion	94

1.	Effet du tord-nez sur la taille de la pupille chez le cheval vigile (T0).....	94
2.	Effet de l'acépromazine (T1).....	95
3.	Effet de la romifidine (T2)	95
4.	Effet de la morphine (T3)	96
5.	Effet de l'induction au diazépam et à la kétamine (T4).....	96
6.	Effet de l'anesthésie gazeuse au sévoflurane (T5)	97
7.	Validation du modèle d'étude	97
8.	Les limites de l'étude	99
9.	Études ultérieures	101
IV.	Conclusion de la partie expérimentale.....	103
	CONCLUSION	105
	BIBLIOGRAPHIE.....	107
	ANNEXE 1 : « Horce Grimace Scale » traduite en français. Source : Maulave et al., 2022....	119
	ANNEXE 2 : Tableau de valeurs de la pré-étude. Source : KARAR Sahra	125
	ANNEXE 3 : Tableau utilisé pour relever les valeurs de nos mesures de pupille, réalisé sur papier pour chaque cheval, complété ici avec les abréviations correspondant à chaque valeur renseignée ensuite dans notre tableau de valeurs Excel. Source : KARAR Sahra.....	126

TABLE DES ANNEXES

ANNEXE 1 : « Horce Grimace Scale » traduite en français. Source : Maulave et al., 2022....	119
ANNEXE 2 : Tableau de valeurs de la pré-étude. Source : KARAR Sahra	125
ANNEXE 3 : Tableau utilisé pour relever les valeurs de nos mesures de pupille, réalisé sur papier pour chaque cheval, complété ici avec les abréviations correspondant à chaque valeur renseignée ensuite dans notre tableau de valeurs Excel. Source : KARAR Sahra.....	126

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Schéma du globe oculaire. D'après Navarro, 2012	23
Figure 2 : Schéma des muscles iridiens de l'œil humain. Source : KARAR Saha.....	25
Figure 3 : Schéma de la variation du diamètre pupillaire lors du RDP. D'après Charier et al., 2017	26
Figure 4 : Schéma comparatif du mécanisme de dilatation pupillaire du RDP chez l'homme vigile et chez l'homme anesthésié. Source : KARAR Saha	28
Figure 5 : Schéma des sites d'inhibition des opioïdes au sein du trajet nerveux à l'origine du RDP chez l'homme. Source : KARAR Saha.....	29
Figure 6 : Algorithme appliqué durant l'étude. D'après Berthoud et al., 2020	37
Figure 7 : Graphique de l'évolution de la consommation en sufentanil en fonction des différents temps clés, pour le groupe standard et le groupe mesuré par pupillométrie. Temps clés : T1 = 2 min avant l'intubation orotrachéal, T2 = 2 minutes avant la première incision cutanée, T3 = après la sternotomie, T4 = au début de la pose du bypass coronaire, T5 = à la fin de la pose du bypass, T6 = à la suture cutanée. D'après Berthoud et al., 2020	38
Figure 8 : Comparaison du globe oculaire du cheval (à gauche) et de l'homme (à droite). D'après Barone, 2010	41
Figure 9 : Comparaison de l'iris du cheval (à gauche) et de l'homme (à droite) au sein de la face antérieure de l'œil. D'après Barone, 2010	42
Figure 10 : Photo de l'œil droit d'un poney de 27 ans, possédant des kystes iridiens le long de la marge supérieure de la pupille. Source : KARAR Saha.....	42
Figure 11: Schéma comparatif des muscles de l'iris de l'homme et du cheval. Source : KARAR Saha.....	43
Figure 12 : Schéma du trajet nerveux impliqué dans la réalisation du RDP chez l'homme. Source : KARAR Saha.....	46
Figure 13 : Photo du tord-nez utilisé dans notre étude. Source : KARAR Saha	49
Figure 14 : Photos comparatives d'une jument sans et avec un tord-nez appliqué sur la lèvre supérieure. Source : KARAR Saha	52
Figure 15 : Conception de la pré-étude. Source : KARAR Saha	53
Figure 16 : Évolution de la hauteur de la pupille chez les chevaux vigiles. Source : KARAR Saha.....	54
Figure 17 : Évolution de la longueur de la pupille chez les chevaux vigiles. Source : KARAR Saha.....	55
Figure 18 : Évolution de la hauteur de la pupille chez les chevaux tranquilisés. Source : KARAR Saha.....	56
Figure 19 : Évolution de la longueur de la pupille chez les chevaux tranquilisés. Source : KARAR Saha.....	57
Figure 20 : Évolution de la hauteur de la pupille chez les chevaux sous anesthésie générale. Source : KARAR Saha.....	58
Figure 21 : Évolution de la longueur de la pupille chez les chevaux sous anesthésie générale. Source : KARAR Saha.....	59

Figure 22 : Photos de la pupille droite d'un poney vigile (poney 1) aux différentes étapes de la manipulation. Source : KARAR Sahra	61
Figure 23 : Photo de l' AlgiScan® (IDMED, Marseille, France). Source : IDMED, 2016	62
Figure 24 : Photos du prototype développé pour le cheval, vues de profil et de face. Source : KARAR Sahra.....	63
Figure 25 : Photos de l'écran du prototype mesurant une marque noire sur la photo de gauche et la pupille d'un cheval sur la photo de droite. Source : KARAR Sahra	64
Figure 26 : Photos de l'évaluation du RDP d'un cheval dans son box d'hospitalisation. La photo de gauche illustre la mesure réalisée avant la pose du tord-nez. L'aide tient le cheval à l'aide d'une longe attachée au licol. La photo de droite illustre la mesure réalisée après la pose du tord-nez. L'aide maintient le tord-nez en plus de la longe pendant la mesure. Source : KARAR Sahra.....	68
Figure 27 : Schéma du protocole de l'étude. L'évaluation du RDP a été réalisé à chaque temps Tn précisé sur ce schéma. Les temps Tn sont ici colorés pour faciliter la lecture des graphiques qui seront présentés dans les résultats. Source : KARAR Sahra	69
Figure 28 : Photos de l'évaluation du RDP d'un cheval anesthésié dans un bloc opératoire. La photo de gauche illustre la mesure réalisée avant la pose du tord-nez. L'aide décale la tête du cheval pour faciliter l'accès à l'œil pour l'opérateur. La photo de droite illustre la mesure réalisée après la pose du tord-nez. L'aide maintient le tord-nez pendant la mesure et une deuxième aide décale la tête du cheval. Le pupillomètre est retourné de façon à rester dans le même sens que l'œil du cheval comme lors des mesures effectuées sur cheval debout. Source : KARAR Sahra.....	70
Figure 29 : Diagrammes en boîte des longueurs et hauteurs de la pupille avant et après l'application du tord-nez sur chevaux vigiles à T0. Source : KARAR Sahra	73
Figure 30 : Diagramme en boîte comparant la variation de taille en longueur et en hauteur de la pupille suite à l'application du tord-nez sur chevaux vigiles à T0. Source : KARAR Sahra ...	74
Figure 31 : Diagrammes en boîte des longueurs et hauteurs de la pupille avant et après l'application du tord-nez sur chevaux tranquilisés à T1. Source : KARAR Sahra.....	75
Figure 32 : Diagramme en boîte comparant la variation de taille en longueur et en hauteur de la pupille suite à l'application du tord-nez sur chevaux tranquilisés à T1. Source : KARAR Sahra.....	76
Figure 33 : Diagrammes en boîte des longueurs et hauteurs de la pupille avant et après l'application du tord-nez sur chevaux sous sédation à T2. Source : KARAR Sahra	77
Figure 34 : Diagramme en boîte comparant la variation de taille en longueur et en hauteur de la pupille suite à l'application du tord-nez sur chevaux sous sédation à T2. Source : KARAR Sahra.....	78
Figure 35 : Diagrammes en boîte des longueurs et hauteurs de la pupille avant et après l'application du tord-nez sur chevaux sous sédation à T3. Source : KARAR Sahra	79
Figure 36 : Diagramme en boîte comparant la variation de taille en longueur et en hauteur de la pupille suite à l'application du tord-nez sur chevaux sous sédation à T3. Source : KARAR Sahra.....	80
Figure 37 : Diagrammes en boîte des longueurs et hauteurs de la pupille avant et après l'application du tord-nez sur chevaux induits à T4. Source : KARAR Sahra	81

Figure 38 : Diagramme en boîte comparant la variation de taille en longueur et en hauteur de la pupille suite à l'application du tord-nez sur chevaux induits à T4. Source : KARAR Sahra ..	82
Figure 39 : Diagrammes en boîte des longueurs et hauteurs de la pupille avant et après l'application du tord-nez sur chevaux anesthésiés à T5. Source : KARAR Sahra	83
Figure 40 : Diagramme en boîte comparant la variation de taille en longueur et en hauteur de la pupille suite à l'application du tord-nez sur chevaux anesthésiés à T5. Source : KARAR Sahra.....	84
Figure 41 : Diagramme en boîte comparant la variation de la longueur de la pupille à tous les temps Tn suite à l'application du tord-nez. Chaque point noir représente la variation de la pupille d'un cheval. Source : KARAR Sahra	87
Figure 42 : Diagramme en boîte comparant la variation de la hauteur de la pupille à tous les temps Tn suite à l'application du tord-nez. Chaque point noir représente la variation de la pupille d'un cheval. Source : KARAR Sahra	88
Figure 43 : Évolution de la longueur de la pupille au cours du protocole expérimental sans l'application du tord-nez. Chaque courbe tracée en pointillé représente l'évolution de la taille de pupille d'un cheval. La courbe tracée en gras représente la moyenne de l'évolution de la taille de la pupille de tous les chevaux. Source : KARAR Sahra.....	89
Figure 44 : Évolution de la hauteur de la pupille au cours du protocole expérimental sans l'application du tord-nez. Chaque courbe tracée en pointillé représente l'évolution de la taille de pupille d'un cheval. La courbe tracée en gras représente la moyenne de l'évolution de la taille de la pupille de tous les chevaux. Source : KARAR Sahra.....	90
Figure 45 : Évolution de la longueur de la pupille au cours du protocole expérimental sans et avec l'application du tord-nez (TN). Chaque courbe tracée en pointillé représente l'évolution de la taille de pupille d'un cheval. La courbe tracée en gras représente la moyenne de l'évolution de la taille de la pupille de tous les chevaux. Source : KARAR Sahra.....	92
Figure 46 : Évolution de la hauteur de la pupille au cours du protocole expérimental sans et avec l'application du tord-nez (TN). Chaque courbe tracée en pointillé représente l'évolution de la taille de pupille d'un cheval. La courbe tracée en gras représente la moyenne de l'évolution de la taille de la pupille de tous les chevaux. Source : KARAR Sahra.....	93
Figure 47 : Photos d'exemples d'artefacts distingués par le pupillomètre. Les artefacts sont les éléments verts situés en dehors de la pupille. Ils sont ici marqués par un astérisque rouge. Source : KARAR Sahra.....	100
Figure 48 : Exemples de modifications possibles de la forme du pupillomètre adapté au cheval. La première photo (en haut à gauche) est un pupillomètre humain sous forme de lunette opaque. Source : Charier et al., 2017. La deuxième photo (en haut à droite) est une paire de lunette anti-UV commercialisée pour les chevaux. Source : Le Paturon. La troisième photo (en bas à gauche) est un masque de protection pour l'œil du cheval, utilisé en centre hospitalier notamment. Source : Cheval-Energy. La dernière photo (en bas à droite) est un bonnet utilisé pour les chevaux de courses. Source : Finntack.....	102

TABLE DES TABLEAUX

Tableau I : Algorithme de calcul de l'IPD. D'après Sabourdin et al., 2019	33
Tableau II : Répartition des récepteurs adrénérgiques des muscles iridiens chez différentes espèces de mammifères. D'après Gelatt et al., 2021	44

LISTE DES ABREVIATIONS

NOL : Nociception Level Index

ANI : Analgesia Nociception Index

RDP : Réflexe de Dilatation Pupillaire

N₂O : protoxyde d'azote

IPD : Indice Pupillaire de Douleur

mA : milliampère

DP : Dilatation Pupillaire

CVDP : Coefficient de Variation du Diamètre Pupillaire

EVA : Echelle Visuelle Analogique de douleur

ng.mL⁻¹ : nanogramme par millilitre

EW : Edinger-Westphal

® : marque déposée

mm : millimètre

PPI : « Pupillary Pain Index »

IV : Intraveineuse

mg.kg⁻¹ : milligramme par kilogramme

T0 : le premier temps de mesure de l'étude où le cheval est vigile

T1 : le deuxième temps de mesure de l'étude où le cheval a reçu de l'acépromazine 30 minutes avant cette mesure et après T0

T2 : le troisième temps de mesure de l'étude où le cheval a reçu de la romifidine 10 minutes avant cette mesure et après T1

T3 : le quatrième temps de mesure de l'étude où le cheval a reçu de la morphine 5 minutes avant cette mesure et après T2

T4 : le cinquième temps de mesure de l'étude où le cheval a été induit avec de la kétamine et du diazépam, et a été connecté à la machine d'anesthésie gazeuse juste avant cette mesure et après T3

T5 : le sixième temps de mesure de l'étude où le cheval a été placé sous anesthésie gazeuse avec une fraction de sévoflurane expirée stable à et après T4

cmH₂O : centimètre d'eau

PE'CO₂ : pression partielle de dioxyde de carbone expirée

mmHg : millimètre de mercure

FiSEVO : Fraction inspirée de sévoflurane

FeSEVO : Fraction expirée de sévoflurane

FC : Fréquence cardiaque

PA : Pression artérielle invasive

FR : Fréquence respiratoire

VT : volume courant

μg.kg⁻¹.min⁻¹ : microgramme par kilogramme par minute

W : longueur de la pupille

H : hauteur de la pupille

Be : avant l'application du tord-nez

Af : après l'application du tord-nez

Exemple de données mesurées :

WT3Af : longueur de la pupille au temps T3 après l'application du tord-nez

DPWT_n : pourcentage de variation de la longueur de la pupille au temps T_n

DPHT_n : pourcentage de variation de la hauteur de la pupille au temps T_n

Q1 : premier quartile

Q3 : troisième quartile

vs : versus

ACP : acépromazine

TN : tord-nez

min : minute

INTRODUCTION

La douleur engendre différents effets négatifs sur un individu, tel qu'un stress, de l'agitation, voire des modifications physiologiques comme une altération de la respiration ou une immunosuppression. Elle altère son confort. Dans le cadre d'une opération chirurgicale, une douleur importante augmente le risque anesthésique et le risque d'obtenir des complications post-opératoires. La mortalité est ainsi accrue. Ces conséquences sont délétères pour la guérison. Ainsi, l'évaluation de la douleur est nécessaire pour une meilleure prise en charge des patients.

En médecine humaine, l'évaluation de la douleur peut se faire à l'aide d'une échelle de douleur donnée au patient qu'il pourra grader lui-même. En médecine vétérinaire, la difficulté d'évaluer la douleur de l'animal devient évidente : elle est évaluée par un observateur, ce qui présente une subjectivité et complique cette évaluation. De plus, l'expression de la douleur de l'animal est espèce-dépendante et individu-dépendant. Elle diffère selon la localisation de l'origine de la douleur sur le corps de l'animal.

En peropératoire, sous anesthésie générale, le stimulus nociceptif n'est pas intégré par le cortex, nous parlons donc de nociception et non de douleur. Même si le message nociceptif atteint le cortex, l'individu n'en n'est pas conscient. L'évaluation de la nociception est, de fait, également nécessaire pour pouvoir la gérer et réduire le risque de complications évoquées précédemment. Elle est aussi rendue plus difficile par l'anesthésie de l'individu.

En médecine humaine, des outils de mesure de la nociception ont vu le jour pour avoir une évaluation plus objective. Il existe le Nociception Level Index (NOL), calculé par un moniteur doté d'une intelligence artificielle qui permet d'évaluer la douleur à l'aide d'un capteur placé sur l'index du patient. Il mesure plusieurs paramètres physiologiques comme la pression artérielle, la fréquence cardiaque ou encore l'amplitude de l'onde du pouls. L'Analgesia Nociception Index (ANI) est un autre moyen de d'évaluer objectivement la douleur chez l'homme : il compare l'électrocardiogramme du patient à son cycle respiratoire, et une analyse mathématique permet alors de mesurer le tonus orthosympathique et le tonus parasympathique pour donner un indice de nociception. La mesure de la conductance cutanée indique une douleur sévère en cas d'augmentation des fluctuations de cette conductance cutanée par seconde. L'indice pléthysmographique mesure le tonus sympathique cardiaque et périphérique pour calculer un score permettant de guider l'analgésie peropératoire. En dehors des paramètres cardio-respiratoires, la pupillométrie est capable de mesurer la nociception par la mesure du réflexe de dilatation pupillaire (Ledowski, 2019).

En médecine vétérinaire, des échelles d'évaluation de la douleur existent mais impliquent l'avis d'un observateur. Plusieurs échelles de douleur ont été réalisées pour l'animal vigile, chez le chien et le chat, mais aussi chez le cheval. Des échelles permettant de grader les boiteries ont été réalisées chez le cheval. Certaines échelles de douleur qui prennent en compte des variables physiologiques et le comportement du cheval ont été développées pour évaluer des douleurs orthopédiques (Daglish et Mama, 2016). Des échelles ont été réalisées pour évaluer la douleur d'un cheval présentant des douleurs abdominales

(Sutton et al., 2013) ou pour suivre la douleur postopératoire d'une laparotomie (Graubner et al., 2011). Il existe aussi une grille faciale d'évaluation de la douleur. Cette échelle utilisée chez le cheval nécessite une connaissance de l'espèce par l'observateur afin de distinguer les mimiques faciales, ce qui apporte de la subjectivité à l'évaluation (Dai et al., 2020). De plus, elle n'est utilisable que sur un animal vigile. Il n'existe pas d'échelle d'évaluation de la nociception utilisable chez le cheval anesthésié à notre connaissance. Par ailleurs, le risque anesthésique chez le cheval est élevé, avec une mortalité moyenne de 1%. Le but de cette étude est donc d'évaluer la pupillométrie, comme moyen diagnostique objectif de la douleur et de la nociception chez le cheval.

Cette thèse est construite en trois parties. La première partie est bibliographique. Elle rassemble des connaissances sur la pupillométrie, les principes anatomiques et physiologiques sur lesquels elle s'appuie et son utilisation chez l'homme.

La deuxième partie compare l'homme et le cheval dans le but de développer la pupillométrie chez le cheval. Elle se termine par la description d'une pré-étude réalisée en amont de notre étude expérimentale, suivie d'une description de l'adaptation d'un pupillomètre à l'œil du cheval.

La troisième partie concerne notre étude expérimentale qui vise à évaluer si le tord-nez induit un réflexe de dilatation pupillaire au cheval. Elle détermine aussi si des agents anesthésiques et analgésiques utilisés dans un protocole d'anesthésie adaptée au cheval influent sur ce réflexe.

A. Première partie : étude bibliographique

La pupillométrie est la mesure du diamètre de la pupille (ou diamètre pupillaire). Elle peut être appliquée dans différents domaines scientifiques comme l'ophtalmologie et la neurologie. Dans le cadre de notre étude, nous limiterons la démonstration aux arguments utilisés pour son utilisation à des fins d'évaluations de la douleur et de la nociception.

I. Anatomie de la pupille

La pupille est située sur la face antérieure de l'œil. C'est une ouverture qui détermine la quantité de rayons lumineux traversant l'œil de la cornée jusqu'à la rétine. La lumière traverse l'œil selon un axe antéro-postérieur, représenté dans la figure 1 ci-dessous, dans cet ordre : la cornée, l'humeur aqueuse, la pupille, le cristallin, le corps vitré et s'arrête sur la rétine. La rétine est le récepteur de la lumière (Navarro, 2012). Elle transmet l'information lumineuse à l'encéphale par le nerf optique situé postérieurement au globe oculaire.

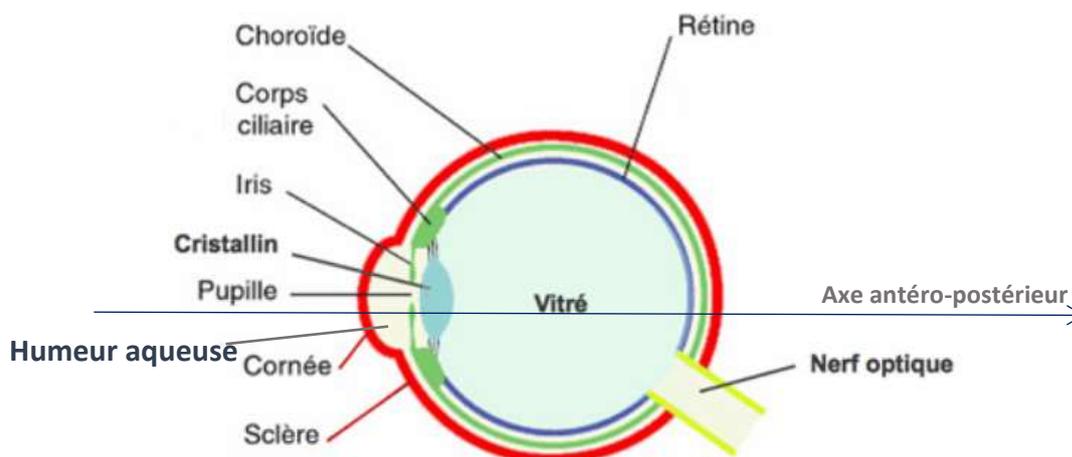


Figure 1 : Schéma du globe oculaire. D'après Navarro, 2012

La pupille se trouve au centre de l'iris qui est composé de muscles lisses sur sa face antérieure et d'un épithélium pigmenté sur la face postérieure qui donne la couleur à l'œil (Bouffard, 2019). La modification de la taille de la pupille dépend de l'action des muscles de l'iris. L'iris a ainsi un rôle de diaphragme (Kels et al., 2015).

1. Quels sont les muscles responsables de la modification de la taille de la pupille ?

L'iris est composé de deux muscles : le muscle sphincter de la pupille (ou sphincter iridien) et le muscle dilatateur de la pupille. Ces deux muscles sont composés de fibres musculaires lisses.

Le muscle sphincter de la pupille (ou sphincter iridien) est en partie centrale de l'iris. Ses fibres musculaires sont orientées de manière concentrique à la pupille. Sa contraction entraîne un myosis : la taille de la pupille diminue.

Le muscle dilatateur de la pupille se situe autour du sphincter iridien. Ses fibres musculaires sont orientées de manière radiale à la pupille. Sa contraction entraîne une mydriase : la taille de la pupille augmente (Kels et al., 2015 ; Bouffard, 2019).

Ces deux muscles sont antagonistes (leurs actions sont opposées). La contraction de l'un est simultanée à la relaxation de l'autre muscle, et inversement (Larson et Berhends, 2015).

2. Comment les muscles intervenant dans la modification de la taille de la pupille sont-ils innervés ?

Les muscles constituant l'iris sont composés de fibres musculaires lisses. Ils sont dirigés par le système nerveux autonome.

a. *Le contrôle du sphincter iridien est principalement exercé par le système parasympathique.*

La contraction du muscle sphincter de la pupille induit un myosis. Elle est contrôlée majoritairement par le système parasympathique (Kels et al., 2015). Ses synapses neuromusculaires possèdent majoritairement des récepteurs muscariniques, ce qui rend sa mobilisation sensible aux antagonistes et agonistes cholinergiques (Bouffard, 2019). Ses récepteurs sont spécifiques : ils ne sont pas sensibles à tous les antagonistes cholinergiques (Larson et Berhends, 2015). Ce muscle possède également des récepteurs adrénérgiques en moindre quantité. La stimulation des récepteurs alpha entraîne une contraction du muscle tandis que la stimulation des récepteurs bêta entraîne une relaxation du sphincter iridien (Yoshitomi et al., 1988 ; Gelatt et al., 2021).

Le myosis est induit principalement par 2 réflexes : le réflexe photomoteur (provoquant un myosis en cas de forte exposition de l'œil à la lumière) et le réflexe d'accommodation (provoquant un myosis à l'approche d'un objet en direction de l'œil) (Zehden et al., 2023). Un noyau nerveux est commun aux deux arcs réflexes : le noyau d'Edinger-Westphal (Payen et al., 2012). Ce dernier, situé dans l'encéphale, est composé de fibres nerveuses parasympathiques dont l'activité basale est continue. De fait, le sphincter pupillaire n'est pas complètement relaxé en dehors de toute stimulation (Charier et al., 2017).

La contraction du sphincter iridien ne dépend pas uniquement du système parasympathique. Il existe des voies nerveuses sympathiques afférentes depuis les centres de l'éveil pouvant inhiber les noyaux d'Edinger-Westphal. Cette inhibition entraîne alors une relaxation du sphincter pupillaire et une dilatation passive de la pupille, donc une mydriase (Charier et al., 2017).

b. *Le système orthosympathique contrôle le muscle dilatateur de l'iris*

La contraction du muscle dilatateur de la pupille induit une mydriase. Elle est contrôlée par le système orthosympathique (Kels et al., 2015). Sa synapse neuromusculaire possède des récepteurs adrénérgiques, notamment α 1-adrénérgiques (Larson et Berhends, 2015 ;

Bouffard, 2019). Il semblerait que la nature ou la sensibilité de ces récepteurs soit différente d'une espèce à l'autre. Sa contraction est provoquée par différents stimuli qui peuvent être physiologiques (par exemple le passage à l'obscurité) ou pathologiques (comme la douleur) (Zehden et al., 2023).

La taille de la pupille dépend donc de la contraction et de la relaxation de chacun des deux muscles de l'iris (figure 2), dirigés par le système nerveux autonome.

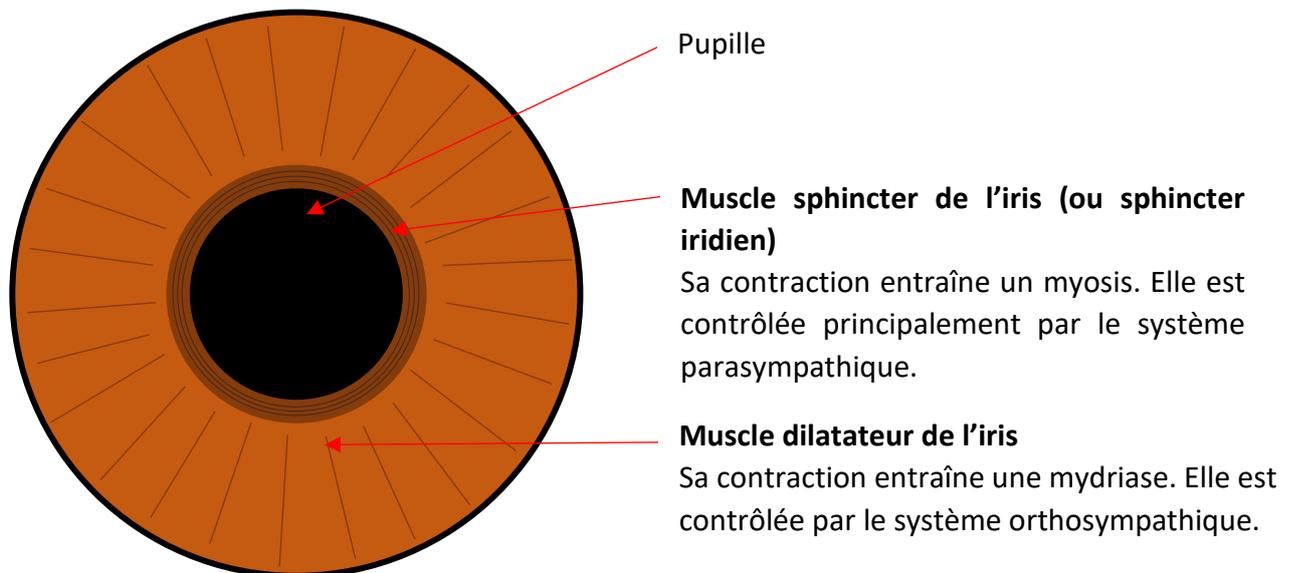
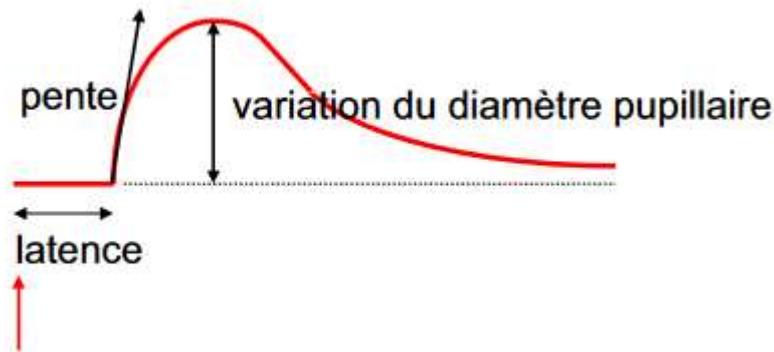


Figure 2 : Schéma des muscles iridiens de l'œil humain. Source : KARAR Sahra

Dans le cadre de notre étude, nous allons maintenant nous intéresser plus particulièrement aux mécanismes modifiant la taille de la pupille suite à un stimulus douloureux. Il existe un réflexe déclenché par la douleur : le réflexe de dilatation pupillaire (RDP).

II. Qu'est-ce que le réflexe de dilatation pupillaire ?

Le réflexe de dilatation pupillaire (RDP) entraîne une dilatation de la pupille (figure 3) de l'ordre de quelques secondes à quelques minutes (Chapman et al., 1999 ; Larson et Behrends, 2015) en réponse à un stimulus donné.



Stimulus déclenchant le RDP

Figure 3 : Schéma de la variation du diamètre pupillaire lors du RDP.
D'après Charier et al., 2017

Nous allons d'abord voir les différents stimuli qui déclenchent ce réflexe. Nous verrons ensuite qu'il existe des conditions pouvant influencer la mise en place de ce réflexe. Le trajet du signal nerveux permettant la réalisation du réflexe sera expliqué au paragraphe B.I.3.

1. Quels sont les stimuli qui déclenchent le RDP ?

Le RDP est déclenché par des stimuli dit d'alerte augmentant le tonus sympathique (Larson et Berhends, 2015 ; Bouffard, 2019).

a. *La douleur et la nociception*

Le RDP entraîne une dilatation de la pupille en réponse à un stimulus douloureux. Lors des premières études réalisées chez l'homme, la mesure de la taille de la pupille lors de pressions appliquées au doigt semblait être une méthode objective pour mesurer l'intensité de la douleur. La dilatation produite apparaissait proportionnelle à la douleur ressentie (Ellermeier et Westphal, 1995). Une dilatation pupillaire a ensuite été observée après un stimulus électrique administré sur l'extrémité des doigts. Une corrélation entre l'intensité de la douleur indiquée par les volontaires, l'intensité de la stimulation électrique, et l'amplitude de la dilatation pupillaire a été observée (Chapman et al., 1999).

Le RDP se met en place suite à un stimulus nociceptif (stimulus douloureux lorsque l'individu est inconscient). Chez des chats anesthésiés, le pincement de la peau, considéré comme nociceptif, a entraîné une dilatation de la pupille (Loweinstein et Loewenfeld, 1950). Chez l'homme anesthésié, une incision cutanée induit une dilatation de la pupille (Cullen et al., 1972). Des stimulations électriques cutanées entraînent une dilatation de la pupille chez l'homme anesthésié (Larson et al., 1996).

Ainsi, la douleur et la nociception déclenchent le réflexe de dilatation pupillaire entraînant une dilatation de la pupille. D'autres stimuli sensoriels pourraient déclencher le RDP, tels que le stress.

b. Le stress

Il a été suspecté que les stimulations sympathiques comme un stress pouvaient déclencher une dilatation de la pupille. Lors d'une étude visant à comprendre l'implication du système sympathique dans la taille de la pupille, un stress provoqué par l'émission d'un bruit soudain (coup de feu ou aboiement) a entraîné la dilatation de la pupille de plusieurs espèces mammifères : l'homme, le macaque, le chien, le chat, le lapin, le rat et le cobaye (Loewenfeld, 1958).

Il a en effet été montré que l'influence affective et sensorielle, notamment le stress, pouvait déclencher la dilatation pupillaire consécutive au RDP chez l'homme vigile (Drummond et Clark, 2023). Un stress aigu est intégré par la même zone nerveuse que celle de la douleur. Le signal nerveux emprunte alors le même trajet nerveux ce qui entraîne le déclenchement du RDP (Charier et al., 2017).

De fait, des stimulations sympathiques comme la douleur, la nociception et le stress sont capables de déclencher le RDP. Leur point commun est qu'ils augmentent l'activité des neurones du locus coeruleus (ou centre de l'éveil), responsable de la dilatation de la pupille (Charier et al., 2017 ; Larsen et Waters, 2018). Néanmoins, en présence de ces stimulations, des modifications internes et externes à l'individu pourraient influencer sur le RDP.

2. Quels sont les facteurs qui peuvent influencer le RDP ?

Des altérations de la transmission nerveuse peuvent affecter de RDP. Aussi, des facteurs qui influencent la mobilité des muscles iridiens peuvent influencer le RDP.

a. Les affections qui influencent le RDP

Deux grands types d'affections influencent le RDP.

D'abord, les dysautonomies (dysfonctionnements du système nerveux autonome) altèrent le RDP. Chez l'homme, c'est le cas de l'amylose systémique, le diabète évolué, la sclérose en plaque ou encore les cas d'hypertension non contrôlée (Payen et al., 2012).

Enfin, les affections qui altèrent la motilité de la pupille peuvent influencer le RDP (Payen et al., 2012). Il en existe plusieurs syndromes nerveux chez l'homme : le syndrome d'Adie (modification de la vitesse de variation de taille de la pupille), le syndrome de pupille d'Argyll-Robertson (réflexe photomoteur réduit ou absent), le syndrome de Claude Bernard-Horner (myosis provoqué par la paralysie du muscle dilatateur de l'iris suite à une atteinte de l'innervation sympathique de l'œil) et le myosis sénile (diminution de la dilatation pupillaire avec l'âge) (Charier et al., 2017). On peut également inclure toutes les atteintes propres à l'iris, comme les synéchies (adhérences liées au stroma de l'iris) produites lors d'inflammations de l'œil, suite à un traumatisme ou une uvéite (Sng et Barton, 2015).

b. *L'anesthésie influence le RDP*

Sous anesthésie générale, l'activité du système sympathique est diminuée ainsi que, par conséquent, la contraction du muscle dilatateur de l'iris. (Charier et al., 2017). La dilatation pupillaire observée sous anesthésie est donc la conséquence d'un relâchement du muscle sphincter de l'iris (Larson et al., 1996).

En effet, sous anesthésie générale, un stimulus nociceptif provoque une inhibition du noyau d'Edinger-Westphal, donc de la contraction du sphincter iridien ce qui induit une dilatation de la pupille passive dans le sens où elle est consécutive au relâchement du sphincter iridien (figure 4).

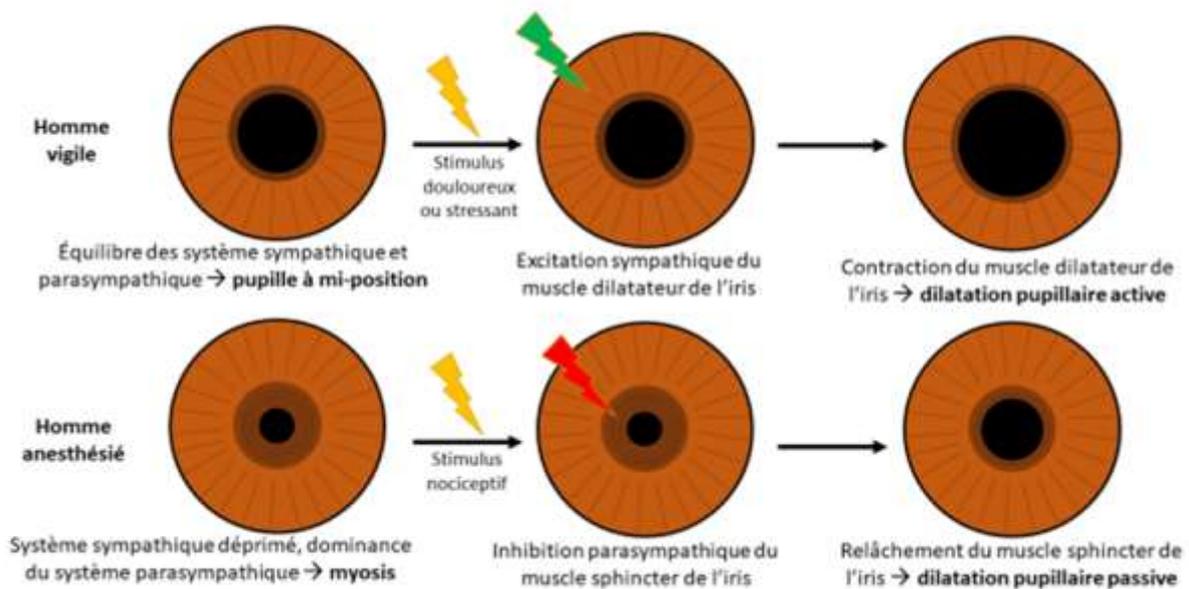


Figure 4 : Schéma comparatif du mécanisme de dilatation pupillaire du RDP chez l'homme vigile et chez l'homme anesthésié. Source : KARAR Sahra

D'autre part, les molécules administrées lors d'une anesthésie peuvent influencer le RDP. C'est le cas des opioïdes qui inhibent ce réflexe chez l'homme (Barvais et al., 2003). En dehors de toute stimulation nociceptive, les opioïdes comme la morphine provoquent un myosis chez l'homme, mais aussi chez le lapin et le chien. Ce phénomène est dû à une excitation parasympathique des noyaux oculomoteurs, provoquant un myosis par contraction du sphincter iridien. De plus, les opioïdes auraient un effet sur le RDP chez l'homme. D'abord, leur effet analgésique empêche la transmission du signal nociceptif qui permet de déclencher le réflexe. De plus, les opioïdes dépriment l'inhibition des noyaux d'Edinger-Westphal (responsables de la pupilloconstriction). Enfin, ils inhibent également la transmission nerveuse entre des centres nerveux qui appartiennent au trajet du signal nerveux qui réalise le RDP (Larson et Berhends, 2015 ; Charier et al., 2017). Les sites d'inhibitions du RDP sont visibles sur la figure 5 de la page suivante.

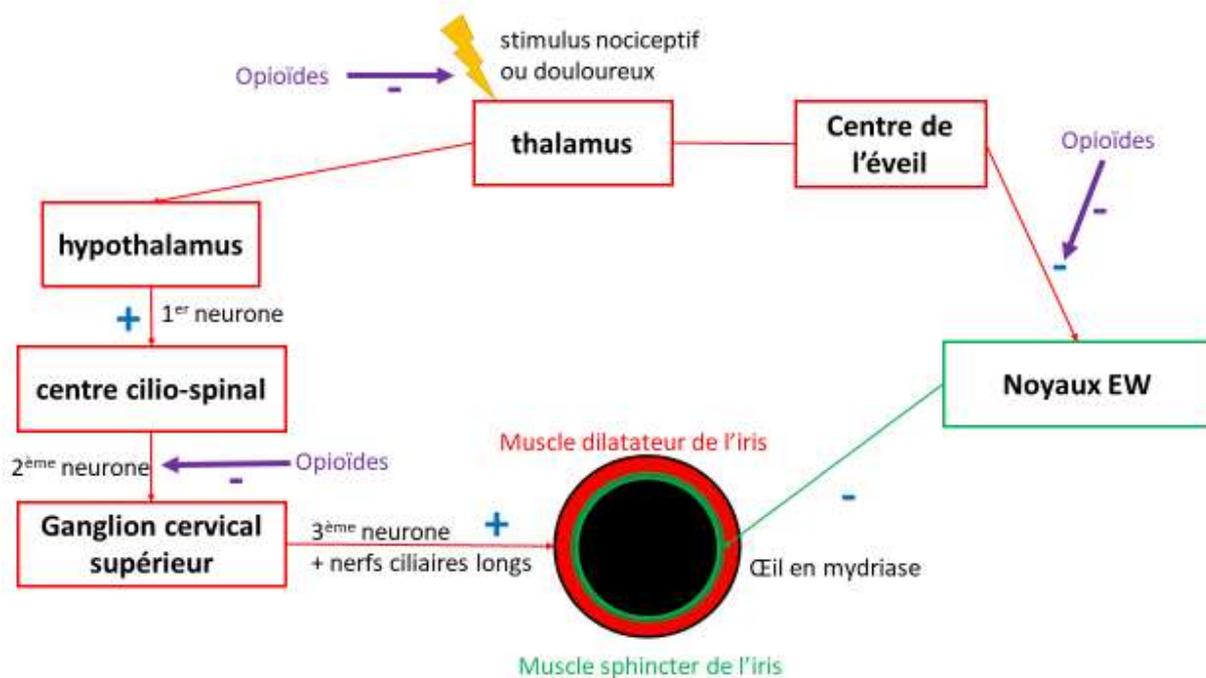


Figure 5 : Schéma des sites d'inhibition des opioïdes au sein du trajet nerveux à l'origine du RDP chez l'homme. Source : KARAR Sahra

Par contre, chez d'autres espèces comme le chat, le singe, le rat et la souris, l'administration d'opioïdes provoque une mydriase (Stephan et al. 2003). Il a été montré qu'elle était consécutive, chez le chat, à une libération de catécholamines par les glandes surrénales qui va entraîner une stimulation sympathique, contractant le muscle dilatateur de l'iris qui provoque une mydriase (Lee et Wang, 1975 ; Wallenstein, 1979).

La kétamine n'aurait pas d'effet sur la réactivité de la pupille, dont le RDP, chez l'homme mais nous n'avons que peu connaissance de son mécanisme sur le système nerveux autonome (Sabourdin et al. 2018). Chez le chien, une augmentation modérée du diamètre pupillaire a été constatée cinq minutes après l'administration de kétamine mais la pupille a ensuite diminué de taille dans les dix minutes suivantes. Le mécanisme d'action de la kétamine sur la pupille du chien est également inconnu (Kovalcuka et al., 2013).

La dexmédétomidine, un α_2 -agoniste adrénergique utilisé comme sédatif, réduirait le RDP chez l'homme mais n'influe pas sur la taille de la pupille en dehors d'une stimulation nociceptive chez le sujet anesthésié. Chez l'homme vigile, la dexmédétomidine contracte la pupille. L'hypothèse sur son mécanisme d'action serait qu'elle supprime en partie l'inhibition des noyaux pupilloconstricteurs (responsables du myosis par la contraction du sphincter iridien) et réduirait le tonus sympathique périphérique du muscle dilatateur de l'iris. Pour son action sur le RDP, son mécanisme est inconnu mais plusieurs théories ont été faites : soit son effet analgésique serait responsable de l'inhibition du RDP par action sur les récepteurs nociceptifs ou la transmission nerveuse du signal nociceptif ; soit elle empêcherait la libération de neurotransmetteurs au muscle sphincter iridien nécessaires à son relâchement (Larson et Talke, 2001). Un suivi de l'analgésie peropératoire par pupillométrie serait possible chez

l'homme lors d'une anesthésie avec une perfusion continue à débit constant de dexmédétomidine (Stefanini et al. 2023). A noter que, chez le cheval, aucune description de l'effet sur la pupille des $\alpha 2$ -agonistes utilisés en anesthésie n'a été faite à notre connaissance.

La concentration en gaz anesthésique inspiré pourrait également influencer le RDP. Une augmentation rapide de la concentration en gaz anesthésique comme le desflurane entraîne une stimulation sympathique transitoire. Il en résulte une tachycardie, une augmentation de la pression artérielle, une augmentation des catécholamines circulantes et une augmentation transitoire du diamètre pupillaire (Daniel et al., 1995). De fait, une dilatation de la pupille consécutive à un stimulus nociceptif pourrait être d'amplitude moindre suite à cette dilatation pupillaire transitoire déjà présente. Pour le protoxyde d'azote (N_2O), un gaz anesthésique qui préserverait le tonus sympathique, l'augmentation de sa concentration entraîne une diminution du RDP chez l'homme. Quatre hypothèses ont été émises pour expliquer ce phénomène : le N_2O aurait un effet analgésique ; le N_2O aurait une action excitatrice sur les noyaux d'Edinger-Westphal (ou noyaux pupilloconstricteurs) ce qui diminuerait la taille de la pupille ; le N_2O aurait une influence sur des voies nerveuses qui incluent des voies nerveuses impliquées dans le RDP ; enfin, le N_2O diminuerait l'attention et la sensibilité aux stimuli nociceptifs (Oka et al., 2007). Le sévoflurane n'aurait pas d'influence sur le RDP chez l'homme (Constant et al. 2006).

Pour remarque, l'acépromazine, un tranquillisant utilisé en médecine vétérinaire, n'entraîne pas de modification de la taille de la pupille chez le singe rhésus (Hayreh et al., 1991). Elle provoque un myosis chez le chien (Micieli et al., 2018). Aucune étude n'a montré l'effet de l'acépromazine sur la pupille d'autres espèces à notre connaissance.

Le diazépam, utilisé en association avec la kétamine pour induire un cheval, n'influe pas sur le RDP suite à une stimulation téτανique cutané chez l'homme (Bitsios et al., 1998).

D'autres médicaments non utilisés en anesthésie peuvent influencer le RDP.

c. Certains traitements peuvent influencer le RDP

Il existe d'autres médicaments qui peuvent influencer le RDP. Le métoclopramide et le dropéridol, des antiémétiques antagonistes dopaminergiques dépriment le RDP chez l'homme (Larson, 2003).

La clonidine, un $\alpha 2$ -agoniste adrénergique contracte la pupille chez l'homme en réduisant le tonus sympathique. De fait, la pupille n'est que sous influence parasympathique, responsable de la pupilloconstriction. Au contraire, elle produit une mydriase chez les animaux (Daniel et al., 1995). Cette mydriase serait dû à une inhibition du tonus parasympathique chez l'animal (Koss, 1981). Ainsi, une dilatation en réponse à une stimulation douloureuse ou nociceptive peut être atténuée sous l'action de la clonidine.

d. *Est-ce que la lumière influence le RDP ?*

La lumière ambiante n'aurait pas d'influence sur le RDP (Höfle et al., 2008). Cependant une exposition à une lumière vive peut altérer le RDP en déclenchant en parallèle le réflexe photomoteur qui diminue la taille de la pupille. De fait, la lumière infrarouge est plus adaptée pour visualiser et étudier les variations de taille de la pupille dans le cadre de la mesure du RDP pour empêcher d'avoir stimulations lumineuses importantes sur l'œil (Larson et Behrends, 2015).

Nous avons décrit les stimuli et les influences du RDP. Nous allons maintenant étudier comment la mesure du RDP est réalisée chez l'homme.

III. La mesure du RDP par la pupillométrie chez l'homme

Le RDP est mesuré par la pupillométrie chez l'homme. Des appareils de mesure portatifs appelés pupillomètres ont été développés afin de faciliter cette mesure. Une échelle d'évaluation de l'analgésie par la mesure du RDP a également été développée.

1. Le pupillomètre

Il existe plusieurs modèles de pupillomètres mais tous ne permettent pas de mesurer le RDP. Certains sont utilisés pour mesurer le réflexe photomoteur (Larson et Behrends, 2015). Dans le cadre de notre étude, nous allons étudier les caractéristiques des pupillomètres utilisés pour mesurer le RDP.

a. *Sa caméra*

La mesure du RDP revient à mesurer la différence de diamètre pupillaire avant et après stimulation. La taille de la pupille est donc à mesurer en fonction du temps afin d'en apprécier les variations, notamment avant et après cette stimulation. Les pupillomètres sont équipés d'une caméra permettant d'enregistrer des vidéos (Payen et al., 2012).

Afin d'empêcher la constriction de la pupille par des stimulations lumineuses fortes, cette caméra est placée à l'extrémité d'un étui noir opaque. L'autre extrémité de cet étui est placée sur l'orbite du patient, ce qui place l'œil dans l'obscurité. Le deuxième œil est fermé manuellement durant la mesure pour ne pas avoir de myosis bilatéral dû au réflexe photomoteur ou au réflexe d'accommodation (Charier et al., 2017).

Il est nécessaire de pouvoir distinguer la pupille de l'iris pour pouvoir en mesurer sa taille. La caméra utilisée est une caméra infrarouge. Des lentilles sont placées devant la caméra pour agrandir l'image de la pupille. Des sources lumineuses infrarouges sont placées dans l'étui autour de la caméra. Ainsi, la caméra peut distinguer la pupille de l'iris sans influencer la taille de la pupille par des rayons lumineux visibles (Larson et Behrends, 2015).

b. *Son fonctionnement*

La caméra ainsi équipée est placée sur un boîtier ergonomique permettant d'être tenu par une main pour le pupillomètre AlgiScan® (IDMED, Marseille, France) ou sur un casque opaque relié à un ordinateur pour le VidéoAlgésiGrappe® (Synapsys, Marseille, France). Ces deux pupillomètres sont commercialisés en France pour mesurer l'analgésie des patients humains.

Dans le cadre de notre étude, nous allons étudier le modèle de l'AlgiScan. Il est équipé d'un processeur de traitement intégré et d'un écran tactile qui sert de moyen de commande et peut afficher la taille de la pupille ainsi mesurée et ses variations au cours du temps sous forme de graphique. Il est possible de visualiser l'image enregistrée par la caméra et d'apprécier la distinction de la pupille par l'appareil : la pupille est colorée sur l'image affichée en noir et blanc. Le boîtier possède un port permettant de brancher des électrodes cutanées. Il peut ainsi délivrer des stimulations tétaniques de différentes intensités et enregistrer les variations de la taille de la pupille associée (IDMED, 2016 ; Charier et al., 2017).

Il présente plusieurs modes d'utilisation. L'un d'entre eux permet de donner une évaluation objective de l'analgésie en affichant l'indice pupillaire de douleur.

2. L'indice pupillaire de douleur (IPD) donne une évaluation objective de l'analgésie

Afin de mesurer la dilatation pupillaire consécutive au réflexe de dilatation pupillaire et évaluer la nociception, une échelle de douleur a été instaurée avec un algorithme d'évaluation de la douleur intégré dans la plupart des pupillomètres utilisés aujourd'hui. Cette échelle s'appelle l'indice pupillaire de douleur (IPD). Ces pupillomètres sont liés à des électrodes cutanées permettant de délivrer une stimulation tétanique, souvent placée au niveau du passage du nerf cubital sur le bras du patient. La stimulation tétanique utilisée est une impulsion électrique de 200 microsecondes et d'une fréquence de 100 hertz. L'intensité de la stimulation commence à 10 milliampères (mA) et pourra augmenter par palier de 10 mA jusqu'à 60 mA durant la mesure de l'IPD. Cette stimulation tétanique permet de délivrer un stimulus nociceptif de manière standardisé.

Au début de la mesure de l'IPD, le diamètre minimal de la pupille est mesuré. Puis, la première stimulation électrique de 10mA est induite et le diamètre maximal de la pupille suite à ce stimulus est mesuré. La dilatation pupillaire (DP) est alors mesurée par le calcul suivant :

$$DP = \frac{\text{diamètre maximal} - \text{diamètre minimal}}{\text{diamètre minimal}} \times 100$$

Si $DP > 13 \%$, alors l'analyse est terminée et l'IPD est égale à 9, ce qui indique le plus haut niveau de douleur. Sinon, une nouvelle impulsion électrique est induite avec une intensité augmentée de 10mA. L'IPD diminue ainsi d'un point à chaque palier d'intensité électrique si $DP < 13 \%$. L'analyse se termine lorsque $DP > 13 \%$ ou lorsque l'intensité de la stimulation électrique atteint 60mA.

Le tableau I ci-dessous présente les paliers utilisés dans l’algorithme qui calcul l’IPD.

Tableau I : Algorithme de calcul de l'IPD. D’après Sabourdin et al., 2019

Intensité de la stimulation électrique	Dilatation pupillaire	IPD
10 mA	>13%	9
20 mA	>13%	8
30 mA	>13%	7
40 mA	>13%	6
50 mA	>13%	5
60 mA (pendant une seconde)	>13%	4
60 mA (pendant deux secondes)	>13 %	3
60 mA (pendant trois secondes)	5% < DP < 13%	2
60 mA (pendant quatre secondes)	<5%	1
Quelle que soit l’intensité	>20%	+ 1 point

L’IPD est un score reflétant le niveau de réponse du RDP à un stimulus nociceptif d’intensité donné. Il est corrélé positivement au niveau de réponse du RDP. Ainsi, plus l’intensité de la stimulation tétanique est élevée pour obtenir une $DP > 13 \%$, plus le score IPD est faible et plus la nociception, ou la douleur dans le cas d’un patient vigile, est faible. Inversement, plus l’intensité de la stimulation tétanique est faible pour déclencher une $DP > 13 \%$, plus l’IPD est élevé, ce qui se traduit par une forte nociception, ou douleur ressentie pour un patient vigile. La mesure de la pupille pour obtenir un score IPD dure entre 2 et 16 secondes en moyenne.

Il a été montré que l’IPD était utilisable pour évaluer objectivement le niveau de réponse du RDP et donc la nociception, qu’il diminuait après l’administration d’opioïde, et qu’il est ainsi utile pour mesurer le niveau d’analgésie peropératoire (Wildemeersch et al., 2018a ; Sabourdin et al., 2019 ; Packiasabapathy et al., 2021).

Avec l’utilisation des pupillomètres, il serait possible de mesurer de manière plus objective la douleur et la nociception chez l’homme.

IV. La pupillométrie permet la mesure de la douleur chez l’homme.

1. Une évaluation possible de la douleur suite à un stimulus douloureux physiologique

La pupillométrie pourrait permettre d’évaluer la douleur suite à un stimulus douloureux physiologique. La présence du RDP a été observée lors de contractions chez des femmes enceintes au travail. Avant la péridurale, l’intensité de la douleur perçue et la taille du diamètre pupillaire ont augmenté en présence de contractions par rapport à l’absence de contractions. Après la péridurale et lors d’une contraction, la douleur perçue était de moindre intensité, et la taille du diamètre pupillaire n’a pas varié de façon significative. Puis en l’absence de contraction, l’intensité de la douleur a diminué et la taille du diamètre pupillaire également. Une relation significative entre l’évaluation de la douleur perçue par les patientes et l’amplitude de la dilatation pupillaire a été observée (Guglielminotti et al., 2013).

2. Une évaluation de la douleur en post-opératoire

Nous pouvons décrire plusieurs études qui montrent que la pupillométrie permettrait de prédire le niveau de douleur des patients en post-opératoire et de réaliser un suivi de cette douleur. Sur une étude rétrospective comprenant 20 enfants admis pour diverses opérations chirurgicales, l'IPD a été mesuré avant l'extubation trachéale, un acte douloureux. Deux échelles d'évaluation de la douleur ont été utilisées dix minutes après l'extubation. Une corrélation significative entre les résultats de l'IPD et l'une des deux échelles de douleur a été observée. L'IPD mesuré en fin d'anesthésie a permis de prédire la douleur ressentie pas les patients en post-opératoire (Ly-Liu et Reinoso-Barbero, 2015).

Dans une autre étude, le diamètre pupillaire et la variation du diamètre pupillaire de 30 enfants en pré- et postopératoire ont été mesurés sur une longue période en post-opératoire, permettant un suivi de la douleur. Une première mesure a été faite en préopératoire. Puis 15 mesures postopératoires par enfant ont été réalisées dans les 3 jours suivant l'opération. Une échelle d'évaluation de douleur était également appliquée lors de chaque mesure pupillométrique. Une corrélation significative entre les scores de douleur donnés par l'échelle visuelle et le diamètre pupillaire a été observée (Connelly et al., 2014).

Sur un échantillon plus important, une corrélation entre la dilatation pupillaire du RDP et le score de douleur donné par le patient en postopératoire a été montrée. Sur 100 patients admis pour opération chirurgicale générale (thyroïdectomie, cholécystectomie et opération chirurgicale de colique et de la paroi abdominale), un score de douleur a été indiqué verbalement par chaque patient dix minutes après le réveil et une mesure de la variation du diamètre pupillaire a été réalisée. Dans le cas où le patient étaient douloureux, de la morphine a été administrée et l'évaluation de la douleur a été réalisé de nouveau dix minutes plus tard. Une corrélation linéaire significative a alors été faite encore le score de douleur et l'amplitude du RDP. Une corrélation a également été montrée entre le RDP, le score de douleur initial et la quantité de morphine administrée (Aissou et al., 2012).

Sur un échantillon encore plus conséquent de 345 patients, plusieurs paramètres supposés capables d'évaluer l'intensité de la douleur perçue par des patients en salle de réveil ont été comparés. Une seule mesure a été réalisée sur chaque patient, qui comprenait les paramètres suivants : la fréquence cardiaque, la pression artérielle systolique, l'indice de nociception ANI, le diamètre pupillaire, le RDP et un coefficient de variation du diamètre pupillaire (CVDP) qui mesure les fluctuations du diamètre pupillaire. Ces paramètres étaient comparés aux résultats de l'évaluation de la douleur du patient donnée par une échelle visuelle analogique de douleur (EVA). La plus forte corrélation était entre le résultat de l'EVA et le CVDP. Ceci suggère que la pupillométrie, dont notamment la mesure des variations du diamètre pupillaire serait un moyen d'évaluer la douleur des patients en postopératoire (Charier et al., 2019).

Les résultats de la mesure du RDP et les résultats de l'échelle de douleur obtenus en postopératoire ont montré une corrélation à plusieurs reprises, ce qui suggère une utilisation possible de la pupillométrie pour évaluer la douleur en postopératoire. La mesure de la variation du diamètre pupillaire pourrait être plus sensible pour évaluer la douleur que la mesure d'autres paramètres.

3. Une évaluation de la douleur chez le patient en soins intensifs

Nous pouvons décrire quelques études qui montrent différents intérêts de l'utilisation de la pupillométrie en soins intensifs.

Une corrélation significative de l'IPD et d'une échelle de douleur comportementale a été montrée sur 40 patients en soins intensifs. L'échelle de douleur comportementale était appliquée en parallèle d'une mesure de l'IPD. Puis, une mesure de l'analgésie était réalisée pendant une aspiration trachéale, stimulus nociceptif, avec l'échelle de douleur et l'IPD également. Ils ont montré une corrélation significative des résultats de l'IPD et de l'échelle d'évaluation de la douleur. De plus, il n'y avait pas de corrélation avec la fréquence cardiaque et la pression artérielle. L'utilisation de l'IPD par la pupillométrie pourrait donc être plus précise que la mesure de ces deux paramètres pour évaluer la douleur des patients en soins intensifs (Vinclair et al., 2019).

Dans une étude descriptive et prospective, la fréquence cardiaque, la dilatation pupillaire et la réponse corticale de 48 patients en soins intensifs et tranquillisés suite à une opération chirurgicale cardiaque ont été mesurées. La pupille de chaque patient a été mesurée à la suite de deux stimuli : un non-douloureux (stimulation tactile des épaules ou des pieds) et un douloureux (aspiration trachéale ou repositionnement du patient). L'ordre des deux stimuli réalisés était aléatoire entre chaque patient. En comparant ces trois paramètres physiologiques, la dilatation pupillaire a montré les plus grandes variations suite au stimulus douloureux. Avec la fréquence cardiaque, ces deux paramètres n'ont pas varié lors du stimulus non-nociceptif, ce qui montre la spécificité de la pupillométrie pour évaluer la douleur. L'évaluation comportementale des patients était en corrélation avec la nature des stimuli induits. La pupillométrie apparaît ainsi sensible et spécifique pour évaluer la douleur des patients en soins intensifs (Li et al., 2009).

L'aptitude de la pupillométrie à prédire le niveau d'analgésie d'un patient avant une procédure douloureuse en soins intensifs a été étudiée. Des mesures du RDP ont été réalisées sous des stimuli tétaniques cutanés avant 40 aspirations trachéales sur 34 patients en soins intensifs sous sédation profonde. Ils ont comparé les résultats des mesures du RDP avec les paramètres hémodynamiques et une échelle comportementale de douleur. Ensuite, l'échelle comportementale a été utilisée suite à l'aspiration trachéale. 68% des patients avaient ainsi une analgésie insuffisante lors de l'aspiration trachéale. Les mesures du RDP effectuées avant l'aspiration trachéale avaient prédit le faible niveau d'analgésie avec une sensibilité de 0,85. L'étude suggère que la qualité de l'analgésie peut être prédite par la pupillométrie en amont d'une manipulation nociceptive du patient en soins intensifs (Paulus et al., 2013).

La mesure de la dilatation pupillaire des patients en soins intensifs a montré une corrélation avec les résultats d'échelles comportementales de douleurs, et ce, sous différentes conditions. La pupillométrie serait sensible et spécifique pour évaluer la douleur. Ces résultats sont donc favorables à une utilisation de la pupillométrie en soins intensifs.

La pupillométrie serait donc applicable chez le patient vigile pour mesurer la douleur et l'analgésie. Son utilisation sur le patient anesthésié a également été démontrée. La pupillométrie aurait plusieurs avantages pour le suivi de l'analgésie durant une anesthésie générale.

V. La pupillométrie permet la mesure de la nociception chez l'homme

1. Un outil pour guider l'analgésie chez le patient anesthésié

Nous pouvons décrire quelques études qui montrent une évaluation et un suivi possible de l'analgésie à l'aide de la pupillométrie lors d'anesthésie générale réalisée avec différentes molécules. En accord avec l'effet précédemment décrit des morphiniques sur le RDP, une diminution significative de l'IPD après l'administration d'opioïdes comme le rémifentanyl a été montrée sur 34 patients anesthésiés au propofol pour opération chirurgicale électorale (Wildemeersch et al., 2018a). Sous anesthésie générale réalisée avec du sévoflurane et du N₂O, le même phénomène a été mesuré chez 24 enfants admis pour opération chirurgicale orthopédique, suite à l'administration d'alfentanil après une incision cutanée (Constant et al., 2006).

Pour l'anesthésie non volatile, une corrélation a été montrée entre l'amplitude de la dilatation pupillaire, l'augmentation de la fréquence cardiaque et l'intensité des stimuli téaniques cutanés appliqués à 24 enfants brûlés prémédiqués avec de la morphine et anesthésiés avec de la kétamine. Le RDP a été mesuré avec une augmentation de l'intensité de la stimulation téanique, comme sur le modèle du protocole IPD. Ils ont montré une corrélation entre l'amplitude de la dilatation pupillaire, l'augmentation de la fréquence cardiaque et l'intensité des stimuli téaniques induits aux enfants. La modification du diamètre pupillaire était plus importante que la modification de la fréquence cardiaque. Des enfants ayant une dilatation pupillaire de plus de 32% ont présenté des mouvements, marqueurs d'une mauvaise analgésie. Cette étude montre une capacité de mesurer l'analgésie des patients anesthésiés à la kétamine par la pupillométrie (Sabourdin et al., 2018).

L'amplitude du RDP est corrélée à l'administration d'opioïdes et l'intensité de la douleur chez des patients anesthésiés. Sa mesure serait donc un moyen d'évaluer l'analgésie en anesthésie, qu'elle soit volatile ou non.

2. Un moyen d'évaluer l'efficacité d'une anesthésie locorégionale du patient anesthésié

La pupillométrie permettrait d'évaluer l'efficacité d'une anesthésie locorégionale chez le patient anesthésié. Lors de suivi de l'analgésie épidurale thoracique par pupillométrie, le RDP s'est révélé spécifique des zones non anesthésiées suite à l'application d'un stimulus

électrique cutané. Après le réveil, un test au froid a confirmé la répartition des zones sensibles et non sensibles suite à l'analgésie épidurale. Ces zones sensibles correspondaient aux zones non anesthésiées ayant déclenché le RDP suite aux stimuli cutanés (Huybrechts et al., 2006).

De la même manière, la dilatation pupillaire s'est montrée spécifique des jambes anesthésiées et non anesthésiées chez des patients admis en opération chirurgicale du pied, suite à plusieurs stimuli électriques cutanés appliqués à chaque jambe (Isnardon et al., 2013).

La mesure de la dilatation pupillaire a permis de suivre l'efficacité d'une anesthésie locorégionale et s'est montrée sensible et spécifique aux zones anesthésiées et non anesthésiées.

3. Un moyen de réduire la consommation d'opioïdes durant l'anesthésie

Le suivi de l'analgésie par la pupillométrie permettrait de réduire la consommation d'opioïdes. Plusieurs études ont comparé la consommation de différents opioïdes sur des anesthésies suivies de façon standard et des anesthésies suivies avec la pupillométrie.

Sur 55 femmes admises pour opération chirurgicale, le suivi par pupillométrie a permis de réduire la consommation de rémifentanyl peropératoire et de morphine postopératoire, sans dégrader le confort des patientes. Un suivi a été réalisé trois mois après l'opération. 13% des patientes suivies par pupillométrie présentaient des douleurs suite à l'opération contre 52% des patientes suivies de façon standard. Cette différence était significative (Sabourdin et al., 2017).

Dans une autre étude, la consommation d'opioïde a été comparée lors de suivis anesthésiques standards et lors de suivis avec la pupillométrie sur des opérations chirurgicales cardiaques. L'opioïde utilisé était le sufentanil. L'IPD a été mesuré chez 50 patients, divisés en deux groupes de 25, lors de six temps définis, qui correspondent à différentes étapes de l'anesthésie et de l'opération chirurgicale. La dose de sufentanil était alors ajustée selon l'arbre décisionnaire de la figure 6 ci-dessous.

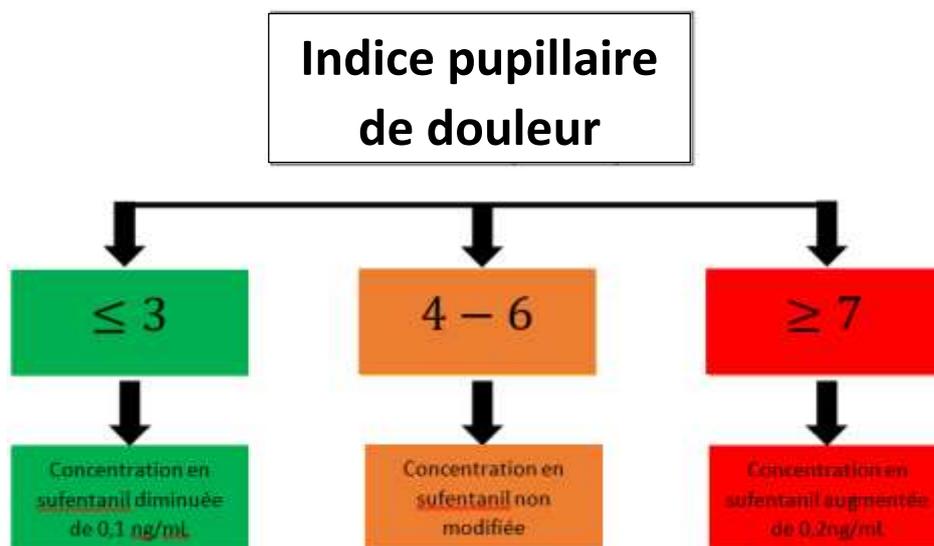


Figure 6 : Algorithme appliqué durant l'étude. D'après Berthoud et al., 2020

Les paramètres analysés lors de l'étude sont la consommation totale de sufentanil pendant l'anesthésie, les doses de morphine consommées sur les 48 premières heures postopératoires, le score EVA à différents moments postopératoires spécifiés, la troponine à six heures postopératoires et la douleur chronique des patients trois mois après l'opération évaluée par un questionnaire d'évaluation de la douleur neuropathique. Ils ont montré une dose totale de sufentanil consommée significativement inférieure dans le groupe de patients suivi par pupillométrie que dans le groupe standard (figure 7).

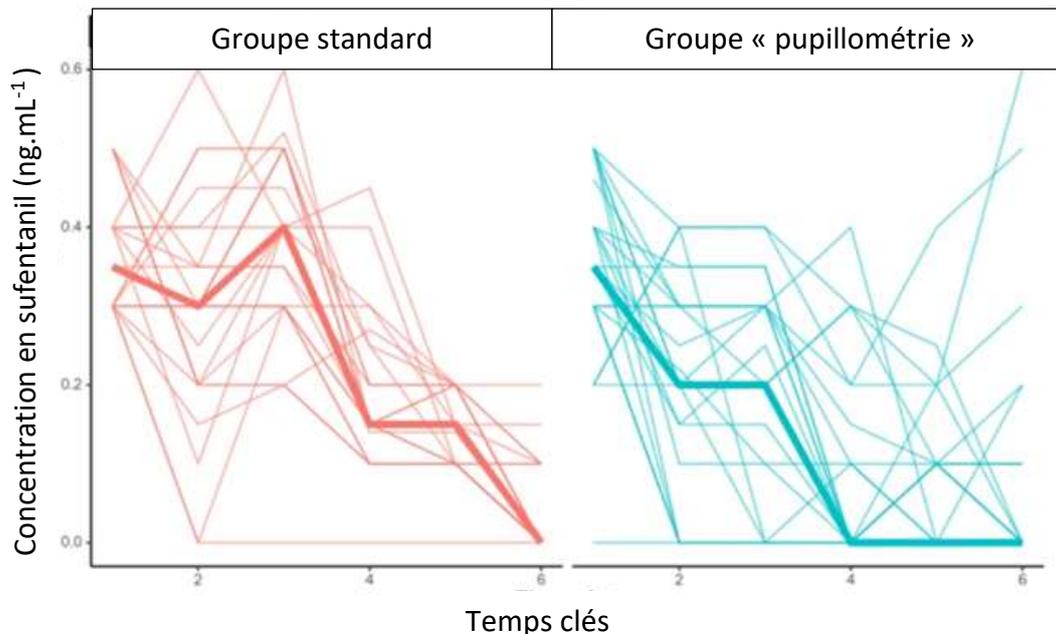


Figure 7 : Graphique de l'évolution de la consommation en sufentanil en fonction des différents temps clés, pour le groupe standard et le groupe mesuré par pupillométrie. Temps clés : T1 = 2 min avant l'intubation orotrachéal, T2 = 2 minutes avant la première incision cutanée, T3 = après la sternotomie, T4 = au début de la pose du bypass coronaire, T5 = à la fin de la pose du bypass, T6 = à la suture cutanée. D'après Berthoud et al., 2020

Le pic de troponine sanguin, marqueur de dommage du cœur, n'était pas significativement différent entre les deux groupes. Contrairement à l'étude décrite précédemment, la consommation de morphine en postopératoire n'était pas significativement différente entre les deux groupes. Les scores de douleur de l'EVA en postopératoire, l'incidence de complications per- et postopératoire, et la présence de douleurs chroniques trois mois après l'opération n'étaient pas significativement différents entre les deux groupes. Ainsi, la pupillométrie a permis de réduire la consommation de sufentanil peropératoire sans détériorer le confort des patients (Berthoud et al., 2020).

L'utilisation de la pupillométrie pour évaluer l'analgésie permet de réduire la consommation d'opioïdes peropératoires sans détériorer le confort postopératoire des patients.

4. Une évaluation de l'analgésie peropératoire plus sensible que la mesure des paramètres hémodynamiques

L'utilisation de la pupillométrie serait plus sensible que la mesure des paramètres hémodynamiques habituellement mise en place en anesthésie. La réponse de la pupille à un stimulus douloureux a été étudiée chez 13 patients sous anesthésie générale. La fréquence cardiaque, la pression artérielle, la taille de la pupille et le réflexe photomoteur ont été comparés avant et après un stimulus nociceptif (stimulation électrique cutanée). La taille de la pupille est le seul paramètre qui a sensiblement augmenté suite au stimulus nociceptif. Les autres paramètres n'ont que très peu varié (Larson et al., 1993). Aussi, dans une autre étude, les valeurs hémodynamiques, l'indice bispectral (score du niveau d'anesthésie d'un patient calculé à partir d'un électroencéphalogramme) et le diamètre pupillaire ont été mesurés avant et après une incision cutanée chez des enfants anesthésiés au sévoflurane. La dilatation pupillaire est le seul paramètre ayant augmenté de manière significative suite à cette incision. Suite à cela, l'administration d'un opioïde (alfentanil) a entraîné une réduction du diamètre pupillaire par rapport aux valeurs mesurées avant l'incision (Constant et al., 2006).

La mesure du RDP serait un moyen plus sensible que la mesure des paramètres hémodynamiques pour évaluer la nociception.

VI. Conclusion de la partie bibliographique

À l'issue de cette partie, nous avons vu sur quels principes anatomiques et physiologiques la pupillométrie pouvait permettre d'évaluer la douleur et la nociception. Elle se base sur un réflexe (le RDP) répondant à un stimulus douloureux ou nociceptif, et entraînant une dilatation de la pupille.

La mesure du RDP a été rendu possible par le développement de pupillomètre. Les pupillomètres utilisés aujourd'hui permettent d'évaluer en temps réel les variations de taille de la pupille et de réaliser une évaluation plus objective de la douleur et de la nociception par le calcul du score IPD que par la mesure des paramètres hémodynamiques. L'évaluation de l'analgésie à l'aide d'un pupillomètre a aussi l'avantage d'être rapide.

En médecine humaine, le développement de la pupillométrie pour mesurer la douleur chez le patient vigile semble possible. La pupillométrie a donné des résultats encourageants sur des patients tranquilisés en soins intensifs, donc chez des patients non communicants et non anesthésiés.

Mais les avantages de son utilisation ont surtout été démontrés chez le patient anesthésié. Monitorer une anesthésie avec la pupillométrie apporterait de la précision dans la gestion de l'analgésie. Elle permet de réduire la consommation d'opioïde sans détériorer le confort du patient. La pupillométrie permettrait d'évaluer l'efficacité d'une anesthésie locorégionale. La dilatation pupillaire serait un paramètre plus sensible que les paramètres hémodynamiques pour évaluer la nociception.

La pupillométrie serait ainsi intéressante pour suivre l'analgésie en médecine vétérinaire.

B. Deuxième partie : développement d'un pupillomètre adapté à l'œil du cheval

La pupillométrie a été développée chez l'homme. Les caractéristiques de la pupille du cheval impliquent des adaptations de la caméra du pupillomètre pour permettre la mesure d'une dilatation pupillaire.

I. Anatomie comparée Homme-Cheval

1. Quelles sont les différences et les similitudes entre l'œil du cheval et celui de l'homme ?

La taille de l'œil du cheval est supérieure à celle de l'homme. Le globe oculaire du cheval a un diamètre horizontal de 48,4 millimètres et vertical de 47,6 millimètres en moyenne (Gelatt et al., 2021), tandis que l'œil humain mesure en moyenne de 22 à 27 millimètres de diamètre (Kels et al., 2015). L'œil humain est plus sphérique que l'œil du cheval (figure 8) qui est aplati selon l'axe antéro-postérieur (Barone, 2010).

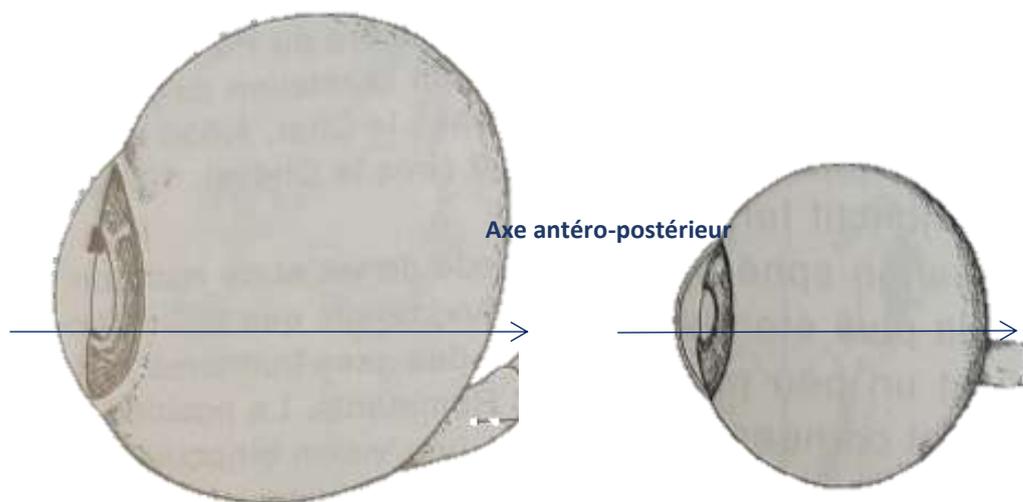


Figure 8 : Comparaison du globe oculaire du cheval (à gauche) et de l'homme (à droite).
D'après Barone, 2010

Nous allons nous intéresser plus particulièrement aux différences anatomiques impliquées dans la forme et la mobilisation de la pupille du cheval.

a. La forme de la pupille du cheval

Contrairement à l'homme qui possède une pupille ronde, l'iris délimite une pupille formant une ellipse horizontale, presque rectangulaire avec des angles arrondis chez les herbivores comme le cheval (figure 9) et les ruminants.

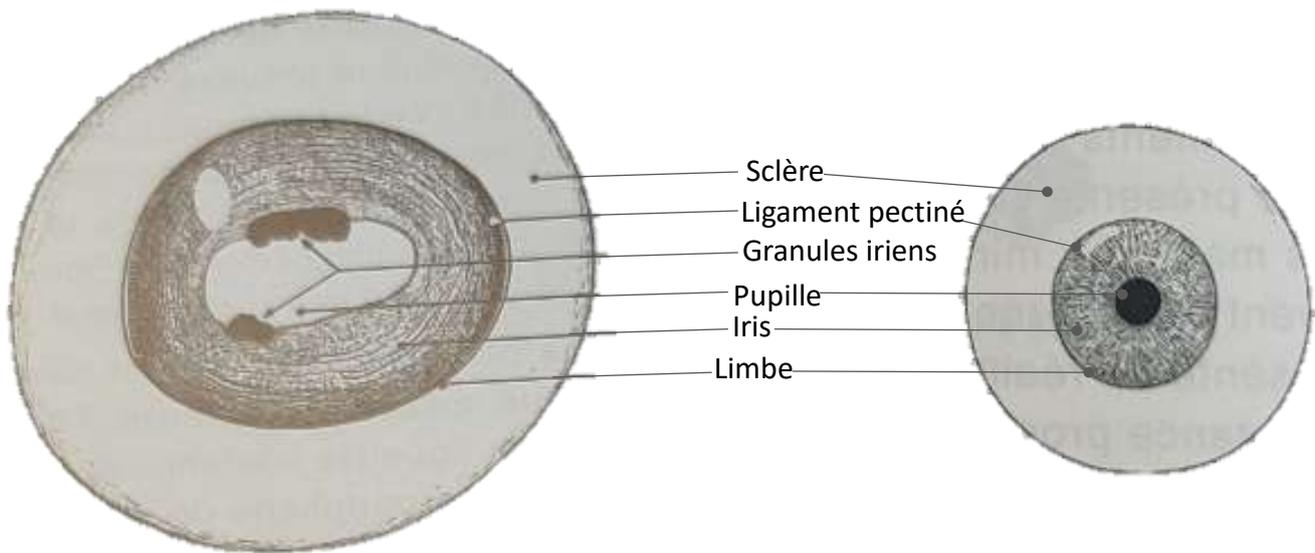


Figure 9 : Comparaison de l'iris du cheval (à gauche) et de l'homme (à droite) au sein de la face antérieure de l'œil. D'après Barone, 2010

Le long des marges supérieures et inférieures de la pupille, on peut voir des masses rondes de la couleur de l'iris appelées granules iriens ou granulés iridiens (figure 10). On les nomme kystes iridiens lorsque leur taille est importante. Ce sont des extensions de l'épithélium pigmenté placé postérieurement à l'iris. Ces granulés iridiens peuvent ainsi déformer les bords supérieurs ou inférieurs de la pupille en y faisant protrusion (Gelatt et al., 2021). Ils serviraient à réduire davantage la quantité de rayons lumineux entrant dans l'œil suite à l'exposition à une lumière vive (Barone, 2010).



Figure 10 : Photo de l'œil droit d'un poney de 27 ans, possédant des kystes iridiens le long de la marge supérieure de la pupille. Source : KARAR Saha

b. *Les muscles et l'innervation de l'iris du cheval*

Le cheval et l'homme possèdent deux muscles iridiens (figure 11). Il existe des différences au niveau de leur répartition autour de la pupille, et donc dans la modification de la forme de celle-ci. La proportion des différents récepteurs adrénérgiques des synapses neuromusculaires serait différente entre ces deux espèces. La sensibilité des muscles iridiens à certains médicaments pourrait donc être différente entre ces deux espèces.

Le muscle sphincter de l'iris est composé de fibres musculaires lisses, entourant la pupille et orientées horizontalement chez le cheval. Il est innervé par des fibres nerveuses parasympathiques, comme chez l'homme. Pour rappel, il permet la réduction de la taille de la pupille en se contractant, donnant un myosis (Gelatt et al., 2021).

Le muscle dilatateur de l'iris est aussi composé de fibres musculaires lisses orientées de façon radiale à la pupille comme chez l'homme. Elles sont innervées par des fibres nerveuses orthosympathiques également. Ce muscle est moins développé chez le cheval contrairement à d'autres espèces de mammifères. De plus, chez les espèces avec une pupille allongée, il est peu développé sur l'axe longitudinale notamment (Gelatt et al., 2021). Pour rappel, il permet la dilatation de la pupille en se contractant, entraînant une mydriase.

De fait, la dilatation et la constriction de la pupille seraient conséquentes en particulier à la mobilisation du bord dorsal et du bord ventral de la pupille chez le cheval.

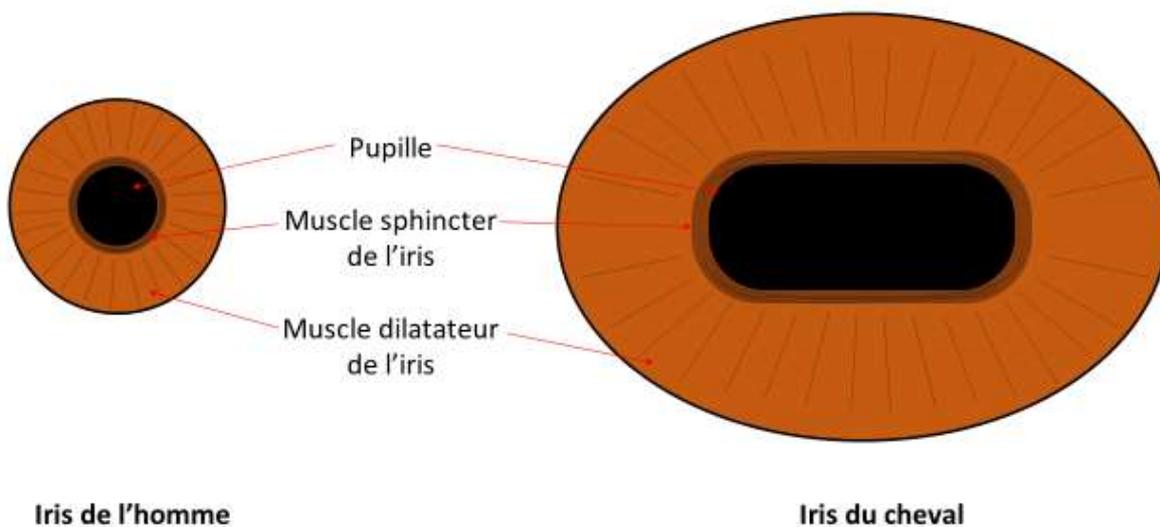


Figure 11: Schéma comparatif des muscles de l'iris de l'homme et du cheval.

Source : KARAR Sahra

Pour les récepteurs adrénérgiques des deux muscles de l'iris, l'homme possède une proportion équivalente de récepteurs α et β dans le muscle sphincter de l'iris et une majorité de récepteurs α dans le muscle dilatateur de l'iris, contrairement à d'autres espèces de mammifères comme le lapin, le singe, le chat et le chien. Ces différences sont résumées dans le tableau II de la page suivante.

Pour rappel, au niveau de l'iris de l'homme, ce sont majoritairement les récepteurs α 1-adrénergiques qui composent la synapse neuromusculaire du muscle dilatateur de l'iris et qui permettent la contraction du muscle qui provoque une mydriase (Larson et Berhends, 2015 ; Bouffard, 2019). Quant au sphincter de l'iris, ce sont en premier lieu des récepteurs muscariniques qui, lorsqu'ils sont activés, permettent la contraction du muscle et le myosis (Bouffard, 2019). Mais ce muscle possède également des récepteurs adrénergiques. La stimulation des récepteurs alpha entraîne une contraction du muscle tandis que la stimulation des récepteurs bêta entraîne une relaxation du sphincter iridien (Yoshitomi et al., 1988 ; Gelatt et al., 2021).

Tableau II : Répartition des récepteurs adrénergiques des muscles iridiens chez différentes espèces de mammifères. D'après Gelatt et al., 2021

Espèces	Récepteurs adrénergiques du muscle sphincter iridien	Récepteurs adrénergiques du muscle dilatateur de l'iris
Homme	Proportion équivalente de récepteurs α et β	Majorité de récepteurs α , très peu à absence de récepteurs β
Lapin	Majorité de récepteurs β , peu de récepteurs α	Majorité de récepteurs α , peu de récepteurs β
Singe	Majorité de récepteurs α , présence de récepteurs β incertaine	Majorité de récepteurs α , peu de récepteurs β
Chat	Majorité de récepteurs β , quelques récepteurs α	Majorité de récepteurs α , quelques récepteurs β
Chien	Récepteurs α et β en proportion semblable	Récepteurs α et β en proportion semblable

D'une espèce à l'autre, l'effet d'une même molécule sur la taille de la pupille peut être différent, à cause de la répartition différente de chaque type de récepteurs selon les espèces, mais aussi à cause des interactions différentes au niveau des boucles réflexes qui innervent ces muscles. Par exemple, la morphine entraîne un myosis chez le chien et une mydriase chez le chat. Chez le chien, la morphine excite des noyaux pupilloconstricteurs, ce qui entraîne un myosis. Chez le chat, la morphine entraîne le même effet, en plus d'une libération de catécholamines par les glandes surrénales. Cette libération de catécholamines va exciter le système sympathique, entraînent une mydriase chez le chat (Lee et Wang, 1975 ; Wallenstein, 1979 ; Gelatt et al., 2021).

À notre connaissance, aucune étude n'a montré la composition et la répartition de ces récepteurs dans l'iris du cheval. Chez cette espèce, le muscle sphincter de l'iris est bloqué par des antagonistes cholinergiques. Le cheval posséderait donc des récepteurs muscariniques sur le sphincter iridien, comme l'homme. Des agonistes adrénergiques entraînent une contraction du muscle dilatateur de l'iris chez le cheval. Comme les espèces citées précédemment, le cheval posséderait des récepteurs adrénergiques sur le muscle dilatateur de l'iris, mais la composition et la répartition des différents récepteurs ne seraient pas connues (MacKay, 2011 ; Knottenbelt et Malalana, 2014).

2. Les réflexes de l'iris du cheval

Le réflexe photomoteur et le réflexe d'accommodation sont aussi présents chez le cheval et d'autres espèces de mammifères.

En comparaison à d'autres espèces comme l'homme, le chien et le chat, la pupille du cheval répondrait plus lentement aux stimuli lumineux (Gelatt et al., 2021). Cette différence est liée à l'anatomie de l'œil du cheval. Il possède le plus grand œil des vertébrés terrestres. La surface de dilatation de sa pupille est six fois supérieure à celle de l'homme.

Sa pupille horizontale permet de balayer un champ de vision très large sur l'horizon. De fait, une grande quantité de rayons lumineux peuvent entrer dans l'œil du cheval et atteindre la rétine, qui possède beaucoup de photorécepteurs en comparaison avec les autres mammifères. Ce large champ de vision sur l'horizon confronte le cheval à recevoir une luminosité importante à la vue du ciel et faible à la vue du sol. L'adaptation de la sensibilité des photorécepteurs du cheval se met en place lentement, avant que la taille de la pupille se modifie pour s'adapter à la lumière. Ainsi, l'œil du cheval peut mettre jusqu'à 30 minutes pour s'adapter complètement à un changement de luminosité, notamment pour passer de l'exposition à une forte luminosité à une faible luminosité (Miller et Murphy, 2016).

À notre connaissance, aucune étude n'a montré ni l'existence d'un réflexe de dilatation pupillaire chez le cheval, ni la possibilité d'utiliser la pupillométrie chez cette espèce.

3. Le système nerveux autonome : comparaison anatomique et physiologique entre l'homme et le cheval

Les voies nerveuses qui commandent le RDP existent chez le cheval, cependant ce réflexe n'a pas été démontré.

Comme chez l'homme, la taille de la pupille du cheval dépend de l'équilibre des tonus sympathique et parasympathique, par respectivement la contraction et/ou le relâchement du muscle dilatateur de l'iris et du sphincter iridien.

Lors de la réalisation du RDP chez l'homme vigile, l'information nerveuse est transmise par différents centres en passant par trois neurones. Tout d'abord, l'hypothalamus reçoit les informations relatives à un stress aigu, une douleur, un stimulus nociceptif ou tout autre signal d'alerte depuis le thalamus. Le signal nerveux transite par le premier neurone vers le centre cilio-spinal situé dans la moelle épinière. Il passe par le deuxième neurone avant de rejoindre le ganglion cervical supérieur. Ensuite, le signal atteint le muscle dilatateur de l'iris par le troisième neurone puis les nerfs ciliaires longs. Le signal entraîne la contraction du muscle dilatateur de l'iris, ce qui provoque une mydriase (figure 12). En parallèle, une relaxation du sphincter iridien se produit (figure 12). Des neurones sympathiques provenant du centre de l'éveil, au niveau du thalamus, inhibent l'activité du noyau d'Edinger-Westphal (EW). L'activité de ce centre est responsable d'une contraction constante du muscle sphincter iridien, en dehors de toute autre stimulation extérieure. De fait, cette inhibition réduit l'activité parasympathique afférente au muscle sphincter de l'iris, qui se relâche. Ce relâchement soutient alors la mydriase induite par le système sympathique (Charier et al., 2017).

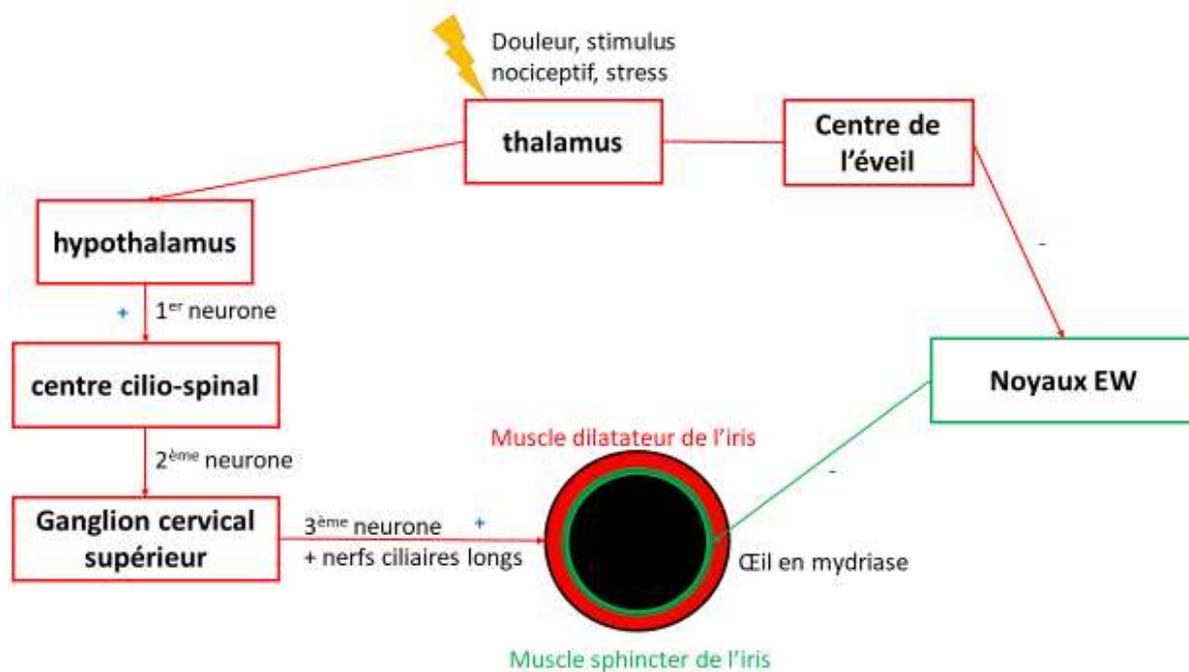


Figure 12 : Schéma du trajet nerveux impliqué dans la réalisation du RDP chez l'homme.
Source : KARAR Sahara

Quant à l'anatomie du cheval, elle présente quelques variations avec celle de l'homme. En plus d'une différence de taille, et parfois de relation avec les autres organes, quelques éléments varient. Le ganglion cervical supérieur de l'homme est nommé ganglion cervical crânial chez le cheval. De plus, après le troisième neurone, le signal nerveux emprunte des nerfs ciliaires courts chez le cheval qui innervent le muscle dilatateur de l'iris. En dehors de ces variations étymologiques, les centres nerveux et voies nerveuses impliqués dans le RDP chez l'homme sont également présents et sont, d'une manière semblable, reliés entre eux chez le cheval (MacKay, 2011 ; Bontemps, 2013).

Concernant la physiologie de la douleur et la nociception chez le cheval, il possède les mêmes nocicepteurs et les mêmes voies et mécanismes de transmission du signal nociceptif, du nocicepteur jusqu'au cerveau, que d'autres mammifères dont l'homme (Muir, 2010 ; Hernández-Avalos et al., 2021). Le cheval réagirait de manière semblable au traitement de la douleur que les autres mammifères, y compris l'homme (Muir, 2010).

Ainsi, ces comparaisons ne montrent pas d'incohérence avec notre hypothèse selon laquelle le RDP existerait chez le cheval suite à un stimulus douloureux ou nociceptif. De plus, il a été décrit que la douleur violente pourrait entraîner une mydriase chez le cheval (Barone, 2004).

II. Comment réagit la pupille du cheval suite à un stimulus douloureux ?

Nous ne savons donc pas si le cheval possède un réflexe pupillaire déclenché par la douleur, comme le RDP déjà étudié chez l'homme. Nous avons réalisé des premières mesures sur quelques chevaux afin d'observer la pupille en présence et en absence d'une stimulation douloureuse.

1. Utilisation de la photographie

Afin de mesurer la pupille, nous avons utilisé la photographie pour recueillir des images de l'œil de chaque cheval avec ou sans stimulation douloureuse. Nous disposons d'un appareil photographique Canon EOS 1300D équipé d'un objectif Canon EFS 18-55 mm qui permettait d'avoir une image de bonne qualité de l'œil du cheval, qui mesure moins de cinq centimètres de diamètre (Gelatt et al., 2021). Une image d'un œil de chaque cheval a été prise avant le stimulus douloureux, une deuxième image a été prise en présence du stimulus douloureux puis une troisième image a été prise après le retrait du stimulus douloureux. L'appareil photo était équipé d'un Photoolex M500, un flash permettant d'éclairer l'œil en continu et de la même manière avant, pendant et après chaque prise d'image.

La réalisation de ces photos nécessitait la présence d'un manipulateur et d'une aide qui tenait le cheval à l'aide d'une longe et d'un licol, afin de pouvoir prendre en photo l'œil sans mouvement de la tête du cheval.

2. Mesures de la pupille avec Mesurim

Afin de mesurer la longueur et la hauteur de la pupille sur chaque image, nous avons utilisé un logiciel d'analyse et de mesure sur image. Le logiciel *Mesurim Pro version 3.4 pour XP, Vista, W7, W8 [20/04/13]* a été choisi pour sa facilité d'utilisation et d'accès.

La mesure de la pupille a pu être réalisée par l'intermédiaire d'une mise à l'échelle. Maintenir une distance constante entre l'appareil photographique et l'œil du cheval n'était pas possible sur un individu vigile. Pour pallier à ce fait, un scotch blanc de longueur connu était placé sous l'œil mesuré du cheval, au niveau de la crête faciale. Ce scotch a servi d'échelle pour les mesures réalisées sur ce logiciel.

3. Recherche d'un stimulus douloureux utilisable chez le cheval

a. *Les stimuli nociceptifs utilisés sur le cheval à des fins de recherches scientifiques*

Afin d'obtenir ce réflexe, il était nécessaire d'induire un stimulus douloureux chez les chevaux. L'application de stimuli électrique, thermique ou mécanique sur la peau d'un membre du cheval ont été réalisées dans plusieurs études visant à évaluer et comparer l'effet analgésique d'une molécule donnée (Carregaro et al., 2007 ; Rohrbach et al., 2009 ; Love et al., 2012). Ces tests ont été validés comme stimuli douloureux utilisables chez le cheval afin notamment d'évaluer l'efficacité analgésique ou anesthésique de molécules données chez le cheval, ou le développement d'échelles de douleur (Luna et al., 2015).

Dans cette étude, le cheval était seul et détaché dans une salle lors de l'application des tests. La douleur et la nociception étaient considérées présentes lors de l'apparition d'une réponse d'aversion. Elle peut être une réponse de retrait du membre si le stimulus est appliqué sur un membre. Cette réponse se traduit par un levé du membre, une frappe du sol, du piétinement, flexion du membre ou un déplacement du cheval. Lorsque le stimulus est appliqué sur le thorax du cheval, la réponse d'aversion peut être un frémissement cutané ou un mouvement de la tête du cheval en direction de la zone stimulée (Luna et al., 2015).

Malgré le fait que le stimulus électrique soit également appliqué à l'homme lors d'évaluation pupillométrique de la nociception, nous n'avons pas retenu ces tests pour l'application d'un stimulus douloureux pour nos premières observations, ceci pour plusieurs raisons.

Pour mesurer la taille de la pupille, nous devions être proche de l'œil du cheval pour obtenir une image de bonne qualité, et nous avons besoin d'une aide pour tenir la tête du cheval à l'aide d'un licol. De plus, la stimulation était considérée comme douloureuse lorsque le cheval présentait une réponse de retrait du membre, englobant tout déplacement ou lever du membre stimulé. Ce comportement aurait pu s'avérer dangereux pour chaque personne placée à proximité du cheval, qui tiendrait le cheval par un licol et une longe ou qui prendrait une photo d'un œil.

De plus, le cheval présente des réactions d'évitement pour des stimulations électriques d'intensité inférieure à 10 mA (Rohrbach et al., 2009). La stimulation électrique induite lors de mesures pupillométriques chez l'homme a une intensité minimale de 10 mA (Wildemeersch et al., 2018a ; Sabourdin et al., 2019 ; Packiasabapathy et al., 2021). De fait, l'utilisation d'un stimulus électrique apparaissait alors difficile voire dangereuse pour la réalisation de nos premières mesures.

b. *Recherche d'un stimulus nociceptif utilisable pour nos premières mesures*

Afin d'appliquer un stimulus nociceptif au cheval tout en étant en sécurité pour prendre des photos de son œil, il était donc nécessaire d'utiliser un autre type de stimulus que ceux vus précédemment.

Une première idée a été d'appliquer un pincement cutané au cheval. Ce stimulus permettrait d'induire un stimulus douloureux sans provoquer de lésion. Des pincements de la peau avaient réussi à induire une dilatation pupillaire chez 30 chats (Lowenstein et Loewenfeld, 1950). Nous souhaitions standardiser ce stimulus pour appliquer la même force au pincement pour chaque cheval. L'utilisation d'une pince hémostatique aurait pu répondre à cette exigence. Nous avons appliqué ce stimulus à quatre chevaux et avons mesuré la taille de la pupille avant, pendant et après son application. Le manipulateur prenait des photos de l'œil pendant qu'une aide tenait le cheval avec un licol et une longe. La pince était placée au niveau de la pointe de l'épaule par une deuxième aide, afin de la placer facilement et de pouvoir la retirer rapidement en cas de réaction vive du cheval.

Aucune différence de taille de pupille entre les deux mesures sur chaque cheval n'a pu être mise en évidence. De plus, aucune différence comportementale n'a été observée avant et pendant l'application de la pince. Nous avons donc pensé que, soit ce type de stimulus appliqué à la pointe de l'épaule n'était pas douloureux ou pas suffisamment douloureux pour le cheval, soit que la douleur n'induisait pas de RDP. L'absence de modification comportementale des chevaux lors de l'application de la pince émet un doute sur la qualité douloureuse de ce stimulus.

Il nous fallait donc un autre outil capable d'induire une stimulation douloureuse. Cet outil devait également être applicable sur des chevaux hospitalisés. L'utilisation du tord-nez a alors été envisagée.

c. *Le tord-nez : un moyen de contention qui provoquerait une douleur ?*

i. Le tord-nez : un outil de contention du cheval dont les effets sont controversés

Le tord-nez est un outil communément utilisé comme moyen de contention chez le cheval. Il est constitué d'un manche en bois de plus de 50 centimètres de longueur et d'une corde de moins d'un centimètre de diamètre formant une boucle (figure 13). Le tord-nez s'applique sur la lèvre supérieure du cheval afin de l'immobiliser. Son application à l'oreille est également possible mais d'efficacité moindre. La lèvre est passée dans la boucle de la corde qui est ensuite enroulée par rotation du manche en bois sur lui-même. L'enroulement de la boucle resserre alors la corde autour de la lèvre.



Figure 13 : Photo du tord-nez utilisé dans notre étude. Source : KARAR Sahra

Le temps de pose du tord-nez ne doit pas excéder les cinq minutes consécutives pour éviter la nécrose ischémique car celui-ci coupe la circulation sanguine de la lèvre. Il ne doit également pas dépasser les 15 minutes car la douleur devenue majeure pourrait rendre le comportement du cheval violent et dangereux pour lui et les manipulateurs à proximité (Chedevergne, 2015).

Le mécanisme d'action du tord-nez est aujourd'hui toujours controversé. Il existe trois hypothèses principales pour expliquer son mode d'action :

- Le tord-nez pourrait être un moyen de distraction qui focaliserait l'attention du cheval sur sa lèvre supérieure.
- Le tord-nez aurait un effet dérivatif : la douleur induite à la lèvre supérieure augmenterait le seuil de douleur et de tolérance pour les manipulations ou soins appliqués sur le reste du corps (Le Brize, 1986 ; Fowler, 2008).
- Le tord-nez permettrait d'immobiliser le cheval par un effet analgésique consécutif à la libération d'endorphine endogène, ce qui augmenterait la tolérance du cheval pour le manipuler et le rendrait insensible à la douleur, comme la stimulation d'un point d'acupuncture (Lagerweij et al., 1984). Des chevaux peuvent pourtant avoir des comportements de défense lorsque le tord-nez est posé.

Une quatrième hypothèse moins souvent évoquée serait que le tord-nez a un effet dissuasif : le mouvement du cheval entraînerait une douleur au niveau de la lèvre ainsi serrée, ce qui le dissuaderait de réaliser tout nouveau mouvement (Karageorgis, 2003).

Il peut être étonnant que l'utilisation du tord-nez ait une action non douloureuse pour le cheval, d'autant plus qu'il est indiqué qu'une utilisation sur plus de 15 minutes consécutives peut limiter son action d'immobilisation du cheval à cause d'une douleur devenue majeure. Cependant, à notre connaissance, deux études suggèrent tout de même que le tord-nez a, en premier lieu, une action analgésique. Nous allons décrire ces études pour comprendre comment le tord-nez pourrait avoir un effet analgésique sur le cheval.

ii. Le tord-nez aurait des propriétés analgésiques

L'application du tord-nez entraînerait une libération de β -endorphines entraînant un effet analgésique.

La concentration plasmatique en β -endorphines a été mesurée avant, pendant et après l'application du tord-nez. Elle a augmenté de 81% en moyenne chez 9 chevaux après 3 minutes d'application du tord-nez, comparée à la concentration basale mesurée avant l'application du tord-nez. Ensuite, 30 minutes après le retrait du tord-nez, cette concentration a ensuite diminué jusqu'à des valeurs proches de la concentration basale à 2% près (Lagerweij et al., 1984).

La fréquence cardiaque a été mesurée pendant l'application du tord-nez à la lèvre supérieure chez 6 chevaux. L'évolution de la fréquence cardiaque a montré deux phases. Une phase précoce dans les 5 premières minutes d'application où la fréquence cardiaque montre une légère diminution mais une augmentation de sa variabilité. Une phase tardive après 5 minutes d'application où la fréquence cardiaque augmente de façon conséquente. Pour les auteurs, le tord-nez a donc en premier lieu un effet calmant, probablement dû à un effet analgésique (Lagerweij et al., 1984). Un mécanisme stressant et/ou douloureux est admis pour la phase tardive. Cet effet douloureux/stressant serait régulé par la libération d'endorphine en phase précoce qui ne se maintiendrait pas dans le temps de pose du tord-nez (Flakoll et al., 2017).

D'après des études récentes, il apparaît difficile de conclure que le tord-nez n'induirait qu'un effet analgésique en premier lieu par le seul argument d'une libération de β -endorphines. En effet, il a été montré que la libération de β -endorphines était une réponse à un stimulus douloureux ou stressant (Pillozzi et al., 2020). La concentration plasmatique en β -endorphines varie également en fonction de l'âge de l'individu. Une étude a montré une augmentation de la concentration plasmatique en β -endorphines après l'exercice chez le cheval, avec en plus une différence significative selon l'âge des individus (Malinowski et al., 2006). Les β -endorphines joueraient également un rôle dans les réponses immunitaires. De fait, nous ne pouvons exclure l'induction d'une stimulation douloureuse par l'application du tord-nez avec l'argument pour lequel le tord-nez induirait une libération de β -endorphines.

iii. Le tord-nez peut être utilisé comme stimulus nociceptif

Après s'être ainsi documenté, l'hypothèse a été faite, comme d'autres auteurs (Fowler, 2008), que le tord-nez induirait en premier-lieu une douleur au cheval.

Selon l'une des hypothèses faites sur son mécanisme et évoquée précédemment, il pourrait immobiliser le cheval par effet dérivatif. Le mécanisme du tord-nez pourrait s'expliquer par le principe des contrôles inhibiteurs diffus induits par stimulation nociceptive. Il est ainsi décrit : « une stimulation douloureuse intense dans une région du corps active un centre situé dans le bulbe rachidien pour inhiber en retour les [...] neurones à convergence. [...] Cette inhibition engendre une diminution des informations nociceptives issues des autres régions du corps. » (Le Bars et al., 1979). Cette diminution de la sensibilité nociceptive est ainsi médiée de façon endogène (Sprenger et al., 2015). Les endorphines endogènes pourraient participer à ce contrôle inhibiteur. Le tord-nez et sa libération de β -endorphines apparaissent imputables à ce principe. De fait, c'est une vive douleur qui serait induite en premier lieu. De plus, l'effet des endorphines ne s'appliquerait qu'après trois minutes de pose du tord-nez (Karageorgis, 2003).

Si l'on applique une évaluation de la douleur d'un cheval par grille faciale (voir ANNEXE 1) à un cheval aillant le tord-nez appliqué à sa lèvre supérieure, il apparaît également plausible que le tord-nez induise une douleur (figure 14).



Figure 14 : Photos comparatives d'une jument sans et avec un tord-nez appliqué sur la lèvre supérieure. Source : KARAR Sahra

Sur la première photo (figure 14), sans le tord-nez, on a un score de douleur de 1 avec des naseaux modérément élargis. Par contre, pour la seconde photo prise quelques secondes après l'application du tord-nez, on a un score de 7 avec des oreilles tournées sur le côté et asymétriques, avec les pointes qui s'écartent l'une de l'autre vers l'extérieur, les paupières fermées à plus de 50% de la taille de l'œil, les muscles de la mâchoires visibles et crispés, un élargissement modéré des naseaux et des lèvres serrées. Les résultats de cette évaluation confortent ainsi notre hypothèse pour laquelle le tord-nez provoque en premier lieu une douleur au cheval. On peut également voir que la jument lève la tête lors de l'application du tord-nez, comme pour s'y soustraire. Cette illustration n'est qu'un exemple pris sur un seul cheval. Cet argument a donc ses limites. Néanmoins, une attitude similaire s'est répétée chez la plupart des chevaux sur lesquels nous avons appliqué un tord-nez.

Le tord-nez est un moyen de contention utilisé par des cliniciens mais aussi des propriétaires de chevaux ou cavaliers. Il pourrait donc également avoir l'avantage d'être plus facilement accepté par les propriétaires des chevaux qui entreraient dans notre étude. Ainsi, le tord-nez a été choisi pour notre stimulus nociceptif.

4. Déroulement et résultats de notre pré-étude

Pour cette pré-étude, 10 chevaux et poneys ont été utilisés pour apprécier le comportement de la pupille du cheval en absence et en présence du tord-nez appliqué sur la lèvre supérieure. La pupille de certains chevaux a été mesurée plusieurs fois mais dans des états de conscience différents : vigile, tranquilisé ou anesthésié. Ainsi, 12 observations et mesures ont été réalisées selon le protocole représenté sur la figure 15.

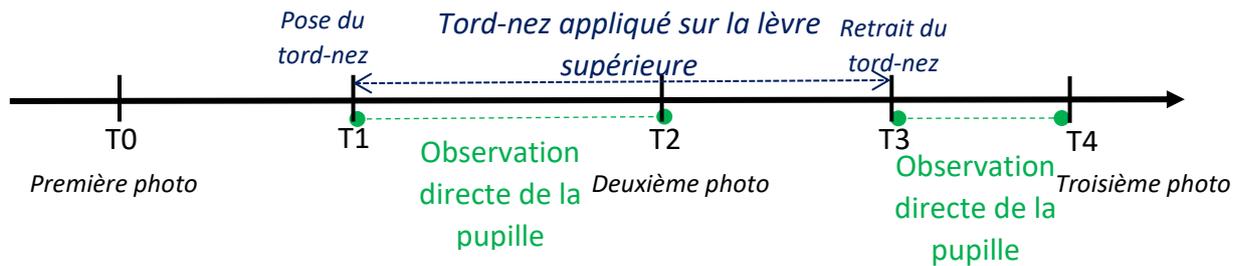


Figure 15 : Conception de la pré-étude. Source : KARAR Sahra

La manipulation n'a duré que quelques minutes pour chaque cheval. Il s'est écoulé moins d'une minute entre chaque temps.

Les pupilles prises en photos ont été mesurées avec le logiciel Mesurim. La longueur et la hauteur de la pupille ont été mesurées. Le scotch blanc de longueur connue a été, pour chaque photo, enregistré comme échelle de mesure. Pour réaliser la mesure, il est nécessaire de placer 2 points sur notre image et le logiciel indique la distance entre ces deux points. Pour augmenter la précision des mesures, une moyenne de 5 mesures a été réalisée pour chaque distance mesurée.

Au total, cinq mesures ont été réalisées sur chevaux vigiles, cinq sur chevaux tranquilisés et deux sur chevaux sous anesthésie générale (voir ANNEXE 2). Pour chaque cheval, le comportement de la pupille à l'œil nu a été observé en plus de la réalisation des photos.

Pour les chevaux vigiles (figures 16), quatre d'entre eux ont présenté une augmentation de la hauteur de la pupille d'en moyenne 0,5 mm suite à l'application du tord-nez, soit une dilatation moyenne de la pupille de 11%. Suite au retrait du tord-nez, trois chevaux ont présenté une diminution de la hauteur de la pupille (de 1,4 mm (25%), 0,2 mm (9%) et 0,7 mm (15%)).

Pour remarque, une augmentation de la hauteur de la pupille a pu être observée à l'œil nu et mesurée lorsque le tord-nez était posé chez quatre d'entre eux.

L'évolution de la longueur de la pupille est plus aléatoire (figure 17) : deux chevaux ont une longueur de pupille qui a augmenté (de 0,7 mm chacun, soit une dilatation moyenne de 5%), deux chevaux ont une longueur de pupille qui a diminué (de 1 mm et 0,8 mm, soit une diminution moyenne de 5%) et un cheval n'a pas eu de modification de la longueur de sa pupille suite à l'application du tord-nez. Suite au retrait du tord-nez, deux chevaux ont présenté une augmentation de la longueur de la pupille (de 1,9 mm et 0,9 mm, soit une dilatation moyenne de 8%). Deux chevaux n'ont pas présenté de variation de la longueur de leur pupille. Un cheval a présenté une diminution de 0,7 mm de la longueur de sa pupille, soit une diminution de 4%.

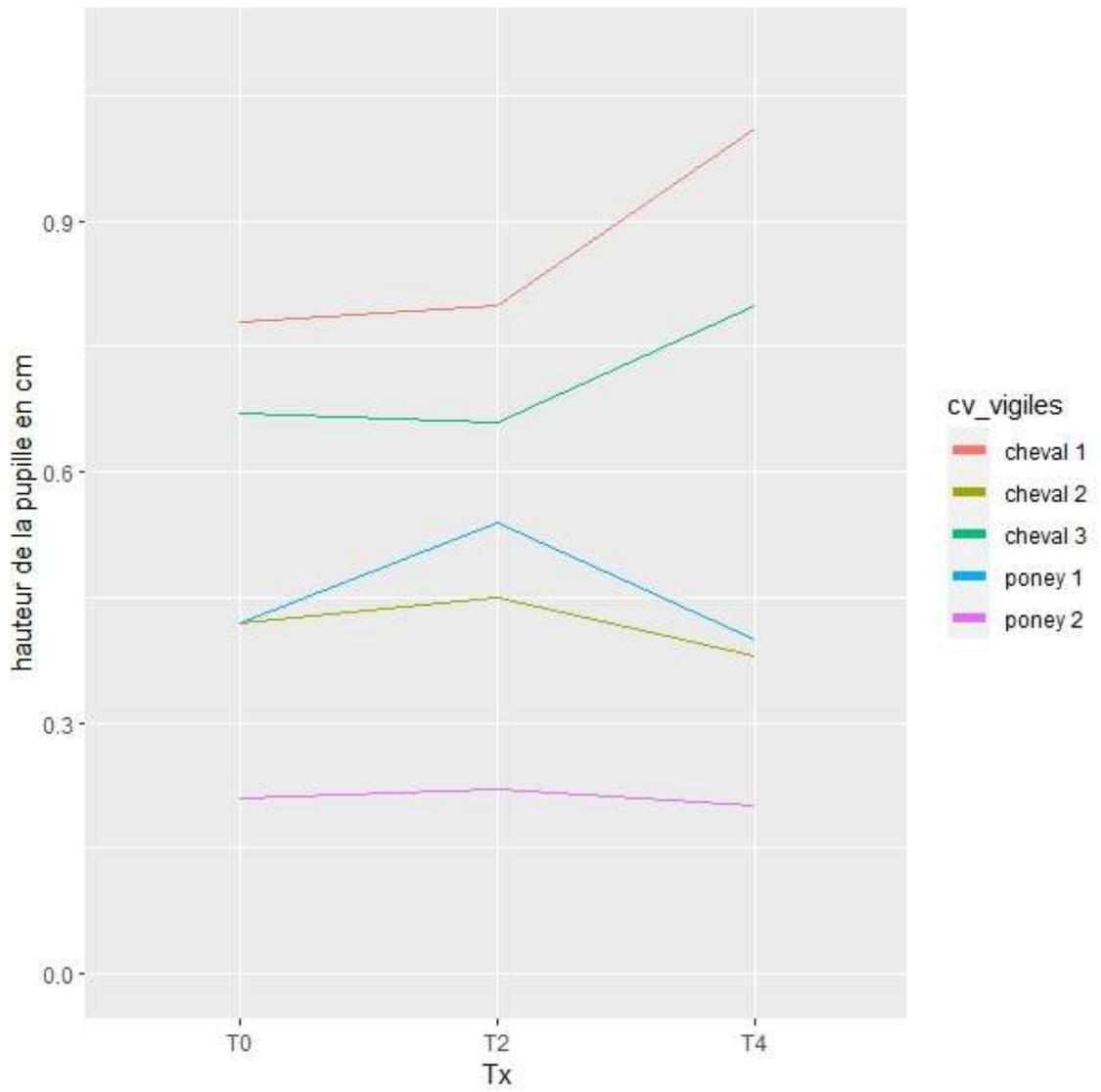


Figure 16 : Évolution de la hauteur de la pupille chez les chevaux vigiles.
Source : KARAR Sahra

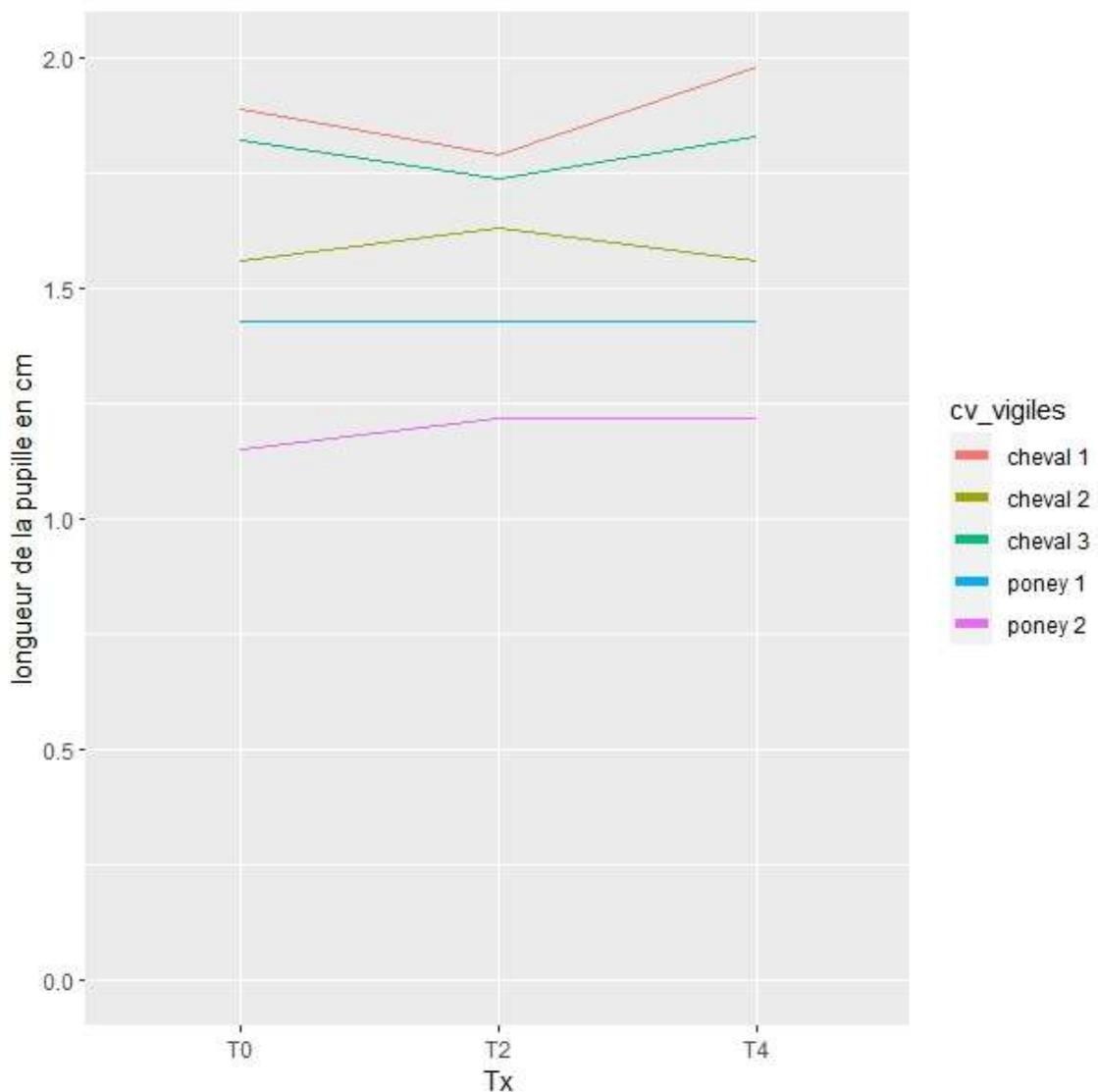


Figure 17 : Évolution de la longueur de la pupille chez les chevaux vigiles.
Source : KARAR Sahra

Cinq mesures ont été réalisées chez des chevaux tranquilisés. Deux chevaux avaient reçu de l'acépromazine (cheval 5 et cheval 6). Deux d'entre eux avait reçu de l'acépromazine, de la romifidine et de la morphine (cheval 4 et cheval 8). Un cheval avait reçu de l'acépromazine, de la romifidine et du butorphanol (cheval 7).

Le comportement du cheval 7 ne nous a pas permis de réaliser une photo avant la pose du tord-nez. Le cheval 4 fermait légèrement son œil, ce qui nous a empêché de mesurer la hauteur de la pupille car le bord supérieur de la pupille était sous la paupière supérieure. Deux chevaux ont présenté une augmentation de la hauteur de la pupille (figure 18) suite à la pose du tord-nez (de 0,3 mm et 0,2 mm [soit une dilatation de 2% pour chaque cheval]). Le cheval 6 a présenté une diminution de la hauteur de la pupille de 0,3 mm (soit une diminution de la

hauteur de 2%). Suite au retrait du tord-nez, trois chevaux ont présenté une augmentation de la hauteur de la pupille (de 0,8 mm, 2 mm et de 0,7 mm, soit une dilatation moyenne de 10%). Un cheval a présenté une diminution de la hauteur de la pupille de 0,1 mm (soit une diminution de la hauteur de la pupille de 0,6%).

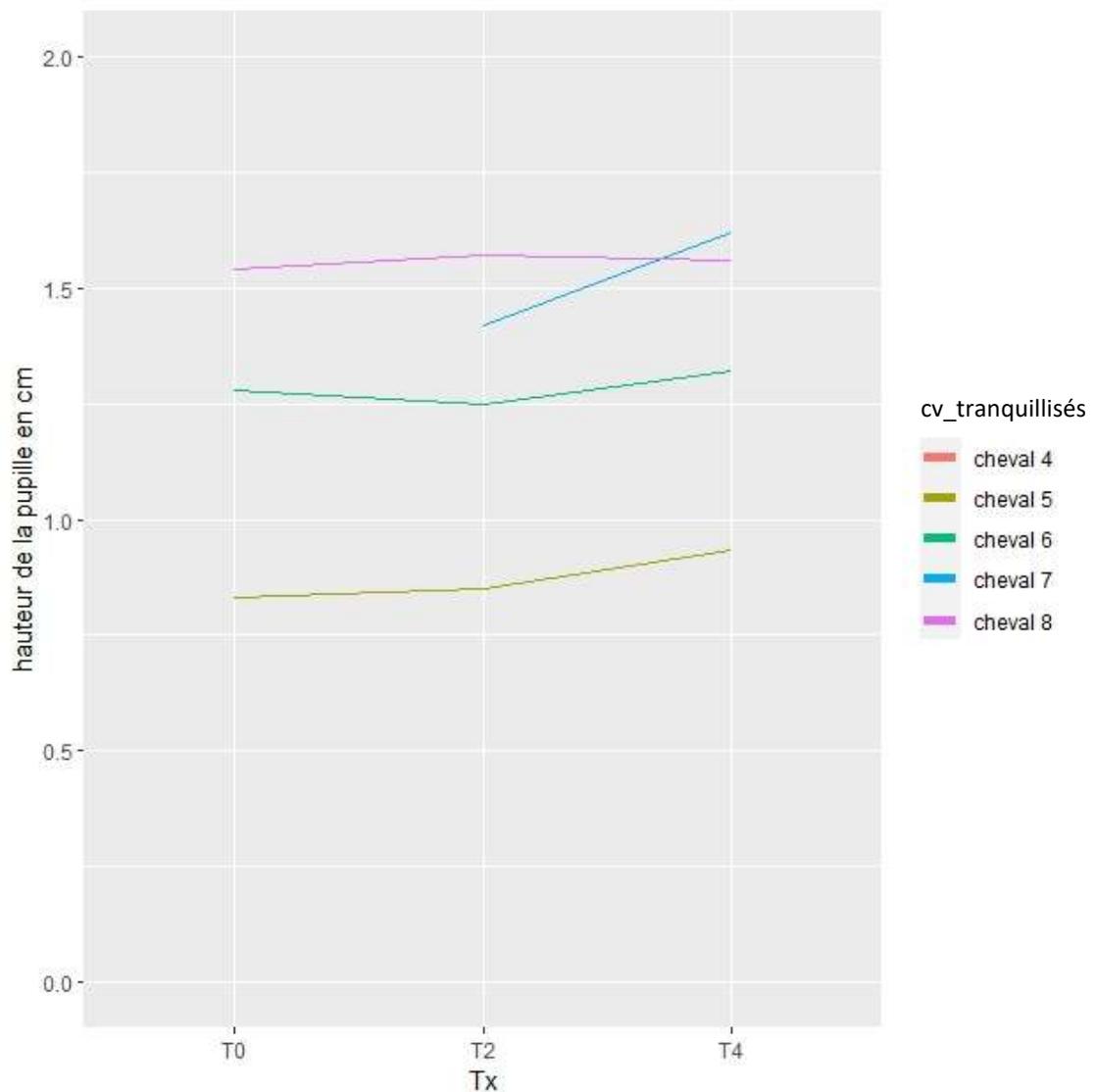


Figure 18 : Évolution de la hauteur de la pupille chez les chevaux tranquilisés.
Source : KARAR Sahra

La longueur de la pupille n'a pas pu être mesurée chez le cheval 8 qui regardait face à lui ce qui a masqué le bord médial de la pupille sous la paupière supérieure. La longueur de la pupille a augmenté chez deux chevaux (figure 19) suite à l'application du tord-nez (de 0,5 mm et 1 mm, soit des dilatations de 3% et 6%). Elle n'a pas changé de taille chez le cheval 5. Suite au retrait du tord-nez, trois chevaux ont présenté une augmentation de la longueur de la pupille (de 1,3 mm, 0,9 mm et 0,6 mm, soit des dilatations de 7%, 5% et 4%). La longueur de la pupille du cheval 4 a diminué (de 0,4 mm soit une diminution de la longueur de 2%).

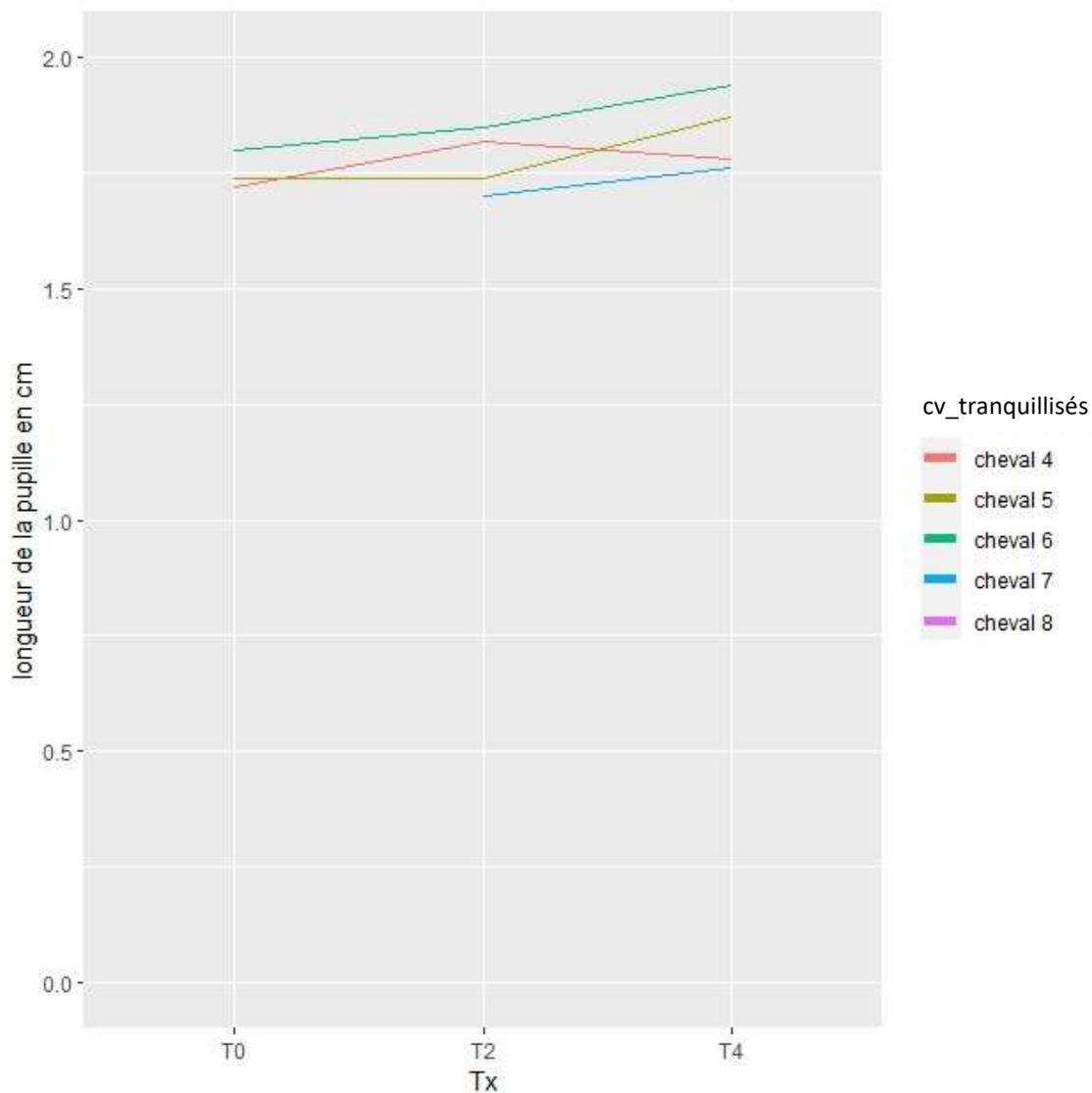


Figure 19 : Évolution de la longueur de la pupille chez les chevaux tranquilisés.
Source : KARAR Sahara

Enfin, la mesure de la pupille a été réalisée sur deux chevaux sous anesthésie générale, avec une fraction expirée en sévoflurane de 1,8%.

Nous avons mesuré une augmentation de la hauteur de la pupille (figure 20) lorsque le tord-nez était appliqué (de 0,7 mm et 0,3 mm, soit des dilatations de la pupille de 5% et 2%) en comparaison à avant l'application. Après le retrait du tord-nez, la hauteur de la pupille a diminué chez les deux chevaux (de 0,5 mm et 0,3 mm, soit des diminutions de la hauteur de 3% et 2%).

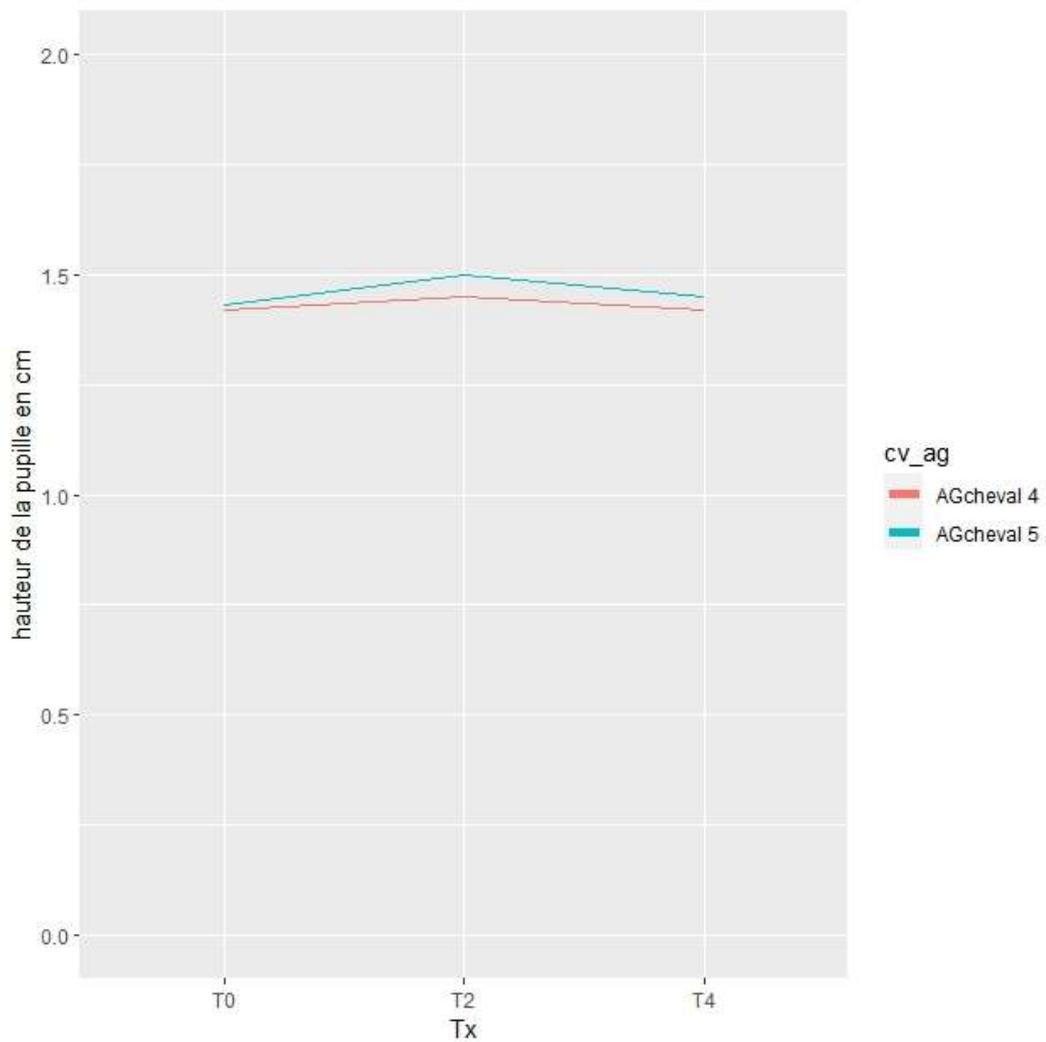


Figure 20 : Évolution de la hauteur de la pupille chez les chevaux sous anesthésie générale.
Source : KARAR Sahra

Quant à la longueur de la pupille (figure 21), elle a augmenté de 0,4 mm (2%) pour le cheval 5 suite à l'application du tord-nez. Elle a ensuite diminué de 0,2 mm (1%) suite au retrait du tord-nez. Chez le cheval 4, la longueur de la pupille n'a pas changé de taille suite à l'application et au retrait du tord-nez.

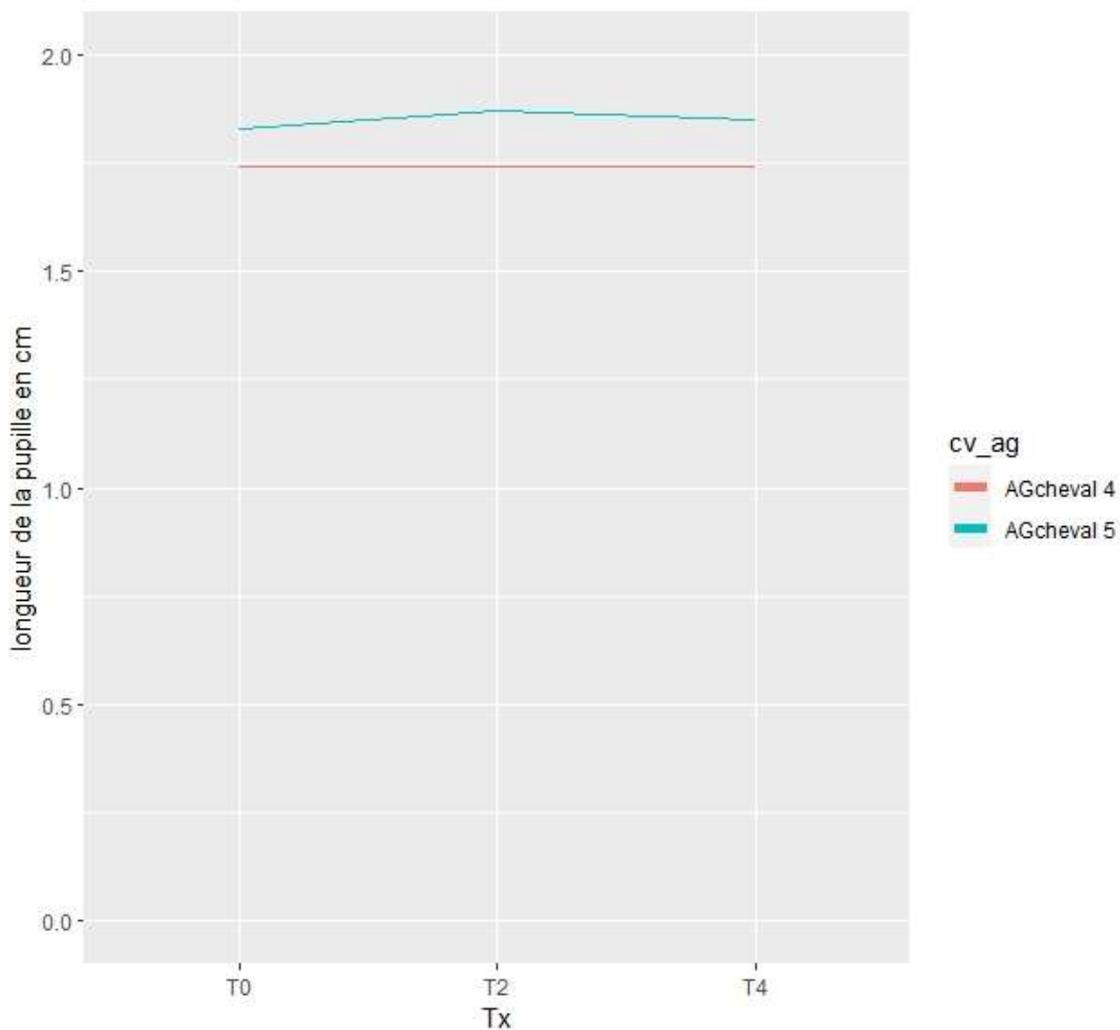


Figure 21 : Évolution de la longueur de la pupille chez les chevaux sous anesthésie générale.
Source : KARAR Sahara

Nos premières observations dans cette pré-étude comportent plusieurs limites.

En premier lieu, toutes les valeurs mesurées ne peuvent être transposées à la réalité en raison des différentes sources d'imprécision de la méthode utilisée : la distance entre l'appareil photo et l'œil du cheval ne pouvait pas être maintenue constante, notamment pour les chevaux vigiles. Même si les photos étaient de bonne qualité, leur utilisation sur le logiciel Mesurim pouvait entraîner une légère pixellisation de l'image lorsque la photo était zoomée sur la pupille dans le but de la mesurer. L'iris foncée de certains chevaux pouvait entraîner des imprécisions pour le placement des repères nécessaires au calcul de la taille de la pupille par le logiciel. Le scotch blanc qui servait d'échelle comme point de repère entre plusieurs mesures d'un même cheval, a permis de comparer les mesures de différentes tailles de pupille relatives à un même cheval sans donner de valeurs compatibles avec la taille réelle de la pupille pour chaque individu.

Également, le temps écoulé entre l'administration des différentes molécules et la réalisation des mesures n'a pas été pris en compte. Des mesures ont pu être réalisées alors que les tranquillisants et analgésiques administrés n'aient pu faire effet, ce qui limite l'interprétation des résultats.

Néanmoins, l'application du tord-nez semble impacter la taille de la pupille. Également, des dilatations pupillaires ont été mesurées et observées à l'œil nu, notamment chez les chevaux vigiles, **ce qui nous laisse maintenir l'hypothèse qu'un réflexe de dilatation pupillaire induit par la douleur existerait chez le cheval.**

La figure 22 de la page suivante est un exemple de photos prises lors de l'études. La pupille de chaque photo a été incluse dans un rectangle bleu. Chaque rectangle est disposé à droite de la photo correspondante pour mieux apprécier la différence de taille relative de la pupille aux différentes étapes de la manipulation. La surface de chaque rectangle a été calculée et indiquée au-dessus de ces derniers. On peut ici facilement apprécier l'augmentation de la taille de la pupille suite à l'application du tord-nez, qui diminue ensuite au retrait du tord-nez. Cette illustration ne présente qu'un seul individu. Des différences de tailles de pupilles similaires ont pu être observées chez d'autres individus, à la pose et au retrait du tord-nez.



T0 : Avant l'application du tord-nez.
Surface : 1,98 cm²



T2 : Après l'application du tord-nez.
Surface : 2,70 cm²



T4 : Après le retrait du tord-nez.
Surface : 2,18 cm²



Figure 22 : Photos de la pupille droite d'un poney vigile (poney 1) aux différentes étapes de la manipulation. Source : KARAR Sahra

Cette étude préliminaire identifie l'existence d'un RDP suite à un stimulus nociceptif chez le cheval. Cette constatation nous a encouragé à développer et étudier l'utilisation d'un pupillomètre adapté au cheval.

III. Adaptation d'un pupillomètre

Nous avons collaboré avec une entreprise française qui développe et commercialise un pupillomètre AlgiScan® (IDMED, Marseille, France) dédié à l'homme afin de l'adapter à l'œil du cheval. Nous allons expliquer dans cette partie les caractéristiques de l'AlgiScan, les modifications qu'il a fallu lui apporter pour pouvoir l'utiliser sur l'œil du cheval, et enfin les caractéristiques du prototype ainsi créé.

1. Les caractéristiques de l'AlgiScan

L'AlgiScan (figure 23) est un pupillomètre permettant de mesurer l'analgésie des patients en bloc opératoire et en réanimation. Il possède plusieurs modes d'utilisation. Il peut donner un score PPI (« Pupillary Pain Index », que nous avons traduit par Indice Pupillaire de Douleur (IPD)), donner la valeur du diamètre pupillaire et calculer le pourcentage de dilatation pupillaire. Il peut réaliser des enregistrements sur plusieurs secondes et donner un graphique présentant la taille de la pupille en fonction du temps. Il est capable de délivrer des stimulations électriques cutanées. Il possède un port permettant de brancher des électrodes cutanées. Ces électrodes sont ensuite placées sur la peau du patient afin de délivrer des stimulations électriques cutanées, pour calculer le score IPD notamment.



Figure 23 : Photo de l' AlgiScan® (IDMED, Marseille, France). Source : IDMED, 2016

Il est composé d'un manche contenant les composants électroniques de l'appareil. Il est équipé d'un écran tactile affichant les valeurs mesurées et permettant de commander l'appareil. Un étui opaque noir permet d'isoler l'œil mesuré de la lumière environnante et de conserver une luminosité réduite et constante. Dans cet étui se trouve des lentilles placées en avant d'une caméra infrarouge, permettant de filmer ou de prendre des photos de l'œil sans

influence lumineuse. Le logiciel installé dans l'appareil permet de distinguer sur ces images la pupille, matérialisée comme un disque noir et d'en mesurer le diamètre avant de calculer les valeurs précédemment citées.

2. Les modifications à apporter

Du fait des différences anatomiques entre l'œil du cheval et de l'homme, des modifications de cet appareil étaient nécessaires pour pouvoir l'utiliser sur le cheval.

En premier lieu, l'œil du cheval est deux fois plus grand que celui de l'homme. Il fallait donc modifier l'appareil pour qu'il puisse mesurer un œil de bien plus grande taille. Ensuite, la pupille de l'homme est ronde mais la pupille du cheval a une forme d'ellipse, voire une forme rectangulaire avec des angles arrondis. Ainsi, il était nécessaire de mesurer deux longueurs différentes pour apprécier au mieux le comportement de la pupille.

3. Les caractéristiques du prototype

Le prototype d'AlgiScan ainsi créé pour une utilisation sur le cheval a donc subi plusieurs modifications lui apportant de nouvelles caractéristiques (figure 24). Pour la taille de l'œil du cheval, l'étui opaque a notamment été agrandi relativement à la taille de l'appareil qui a également été augmentée. Pour le système optique, plusieurs lentilles ont été changées pour obtenir une image de l'œil réduite pour son analyse par l'appareil.



Figure 24 : Photos du prototype développé pour le cheval, vues de profil et de face.
Source : KARAR Saha

Pour le logiciel, les critères de forme de la pupille permettant sa détection ont été modifiés. Ainsi, l'appareil détecte une forme d'ellipse ou de rectangle contrairement à l'AlgiScan originel qui recherchait une forme circulaire. Ce prototype affiche donc une longueur et une hauteur de la pupille (figure 25), contrairement à l'AlgiScan originel qui ne donnait qu'un diamètre pupillaire.

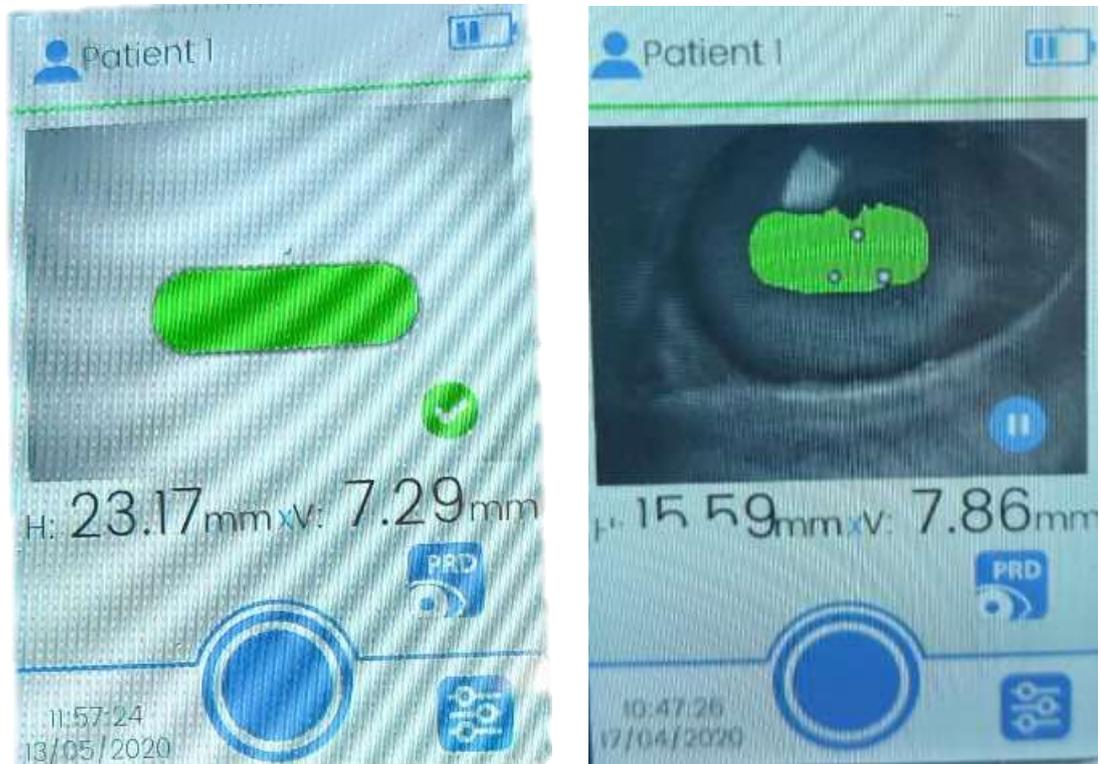


Figure 25 : Photos de l'écran du prototype mesurant une marque noire sur la photo de gauche et la pupille d'un cheval sur la photo de droite. Source : KARAR Saha

IV. Conclusion sur le développement d'un pupillomètre adapté au cheval

Nous avons ainsi décrit les différences anatomiques entre l'œil du cheval et celui de l'homme. La comparaison de l'anatomie de l'œil et de la physiologie de l'homme et du cheval ne contre-indique pas l'existence d'un RDP mesurable chez le cheval. Les résultats de notre pré-étude sont encourageants pour développer la pupillométrie dans cette espèce.

Les limites associées à cette pré-étude nous ont encouragés à trouver un autre moyen de mesurer la taille de la pupille du cheval. L'adaptation d'un pupillomètre humain pouvait répondre à nos critères. Un prototype d'AlgiScan adapté au cheval a donc été réalisé pour notre étude.

Nous allons par la suite présenter une étude expérimentale dans laquelle nous avons utilisé ce prototype sur le cheval, dans l'optique d'apprécier la possibilité de développer la pupillométrie dans cette espèce.

C. Troisième partie : étude expérimentale

I. Introduction

La douleur ne peut être exprimée que par des individus alertes et capables de parler. Elle est donc difficile à mesurer chez les bébés, les personnes démenties et anesthésiées. Chez les animaux, la douleur doit être évaluée par un observateur, ce qui entraîne un biais dans l'interprétation en raison de la sensibilité de l'observateur (Van Loon et Van Dierendonck, 2018).

La subjectivité de la perception de la douleur souligne le besoin d'outils objectifs pour l'évaluer, notamment chez les sujets non communicants. Des échelles de douleur fondées sur le comportement, les paramètres physiologiques ou l'expression faciale ont été élaborées, mais demeurent assujetties à l'interprétation subjective de l'observateur (Van Loon et Van Dierendonck, 2018).

Des dispositifs ont été mis au point pour mesurer la douleur consciente et inconsciente (nociception) chez l'homme et l'animal de façon plus objective. Ils enregistrent des variables physiologiques, qui sont ensuite intégrées par des algorithmes pour améliorer l'objectivité de la mesure de la douleur (Ledowski, 2019).

Parmi ces techniques, la pupillométrie s'est récemment révélée être un moniteur de nociception per- et postopératoire objectif et fiable chez l'homme, permettant de réduire l'administration d'opioïdes (Sabourdin et al., 2017 ; Ledowski, 2019). La pupillométrie a aussi été utilisée pour surveiller la douleur chez les patients vigiles (Aissou et al., 2012 ; Connelly et al., 2014 ; Vinclair et al., 2019). En outre, la pupillométrie présente de nombreux avantages. C'est une méthode non invasive, facile à appliquer, peu coûteuse à l'achat, ne nécessitant pas d'analyses avancées et reproductible. De plus, les données peuvent être obtenues en temps réel (Fischer et al., 2017).

La stimulation douloureuse provoque de façon fiable une dilatation des pupilles qui se produit simultanément aux changements de l'équilibre du système nerveux autonome. En effet, la régulation du diamètre pupillaire résulte de l'action des muscles antagonistes (le muscle sphincter et le muscle dilatateur) présents dans l'iris. La première est modulée par les fibres cholinergiques du système parasympathique et la seconde par les fibres adrénérgiques du système sympathique (Larson et al., 1996 ; Höfle et al., 2008 ; Larsen & Waters, 2018). L'amplitude du réflexe de dilatation pupillaire (RPD) est proportionnelle à l'intensité des stimuli nociceptifs. Cela peut être observé chez les patients éveillés et anesthésiés (Aissou et al., 2012 ; Connelly et al., 2014 ; Sabourdin et al., 2017).

Cependant certains médicaments peuvent affecter le RPD parce qu'ils modifient la réponse de la pupille à un stimulus douloureux (Larson et Behrends, 2015 ; Larsen & Waters, 2018). Les opioïdes augmentent l'activité parasympathique, ce qui provoque la contraction du sphincter circulaire de l'iris et induit ainsi un myosis chez l'homme. En cas de stimulus douloureux ou nociceptif, ils empêchent la transmission du signal nociceptif qui ne déclenchera pas le RPD (Larson et Behrends, 2015 ; Charier et al., 2017 ; Sabourdin et al., 2017).

À notre connaissance, la pupillométrie n'a pas encore été utilisée pour mesurer la douleur et la nociception par mesure du RDP chez les animaux.

Le fait que l'œil bascule pendant l'anesthésie générale empêche l'utilisation d'un pupillomètre peropératoire chez les espèces canine et féline. Son utilisation pourrait cependant être intéressante chez les chevaux, dont l'œil reste en position centrale au stade chirurgical de l'anesthésie générale, afin d'adapter l'analgésie peropératoire.

L'utilisation de la pupillométrie pour mesurer la douleur et la nociception pourrait avoir des intérêts communs à ceux attribués à son utilisation chez l'homme (voir parties A.IV et A.V). Notamment, elle permettrait une évaluation objective de la douleur et la nociception chez cet animal afin d'affiner l'analgésie. Une meilleure analgésie durant l'anesthésie serait d'autant plus intéressante chez cette espèce, qui présente un risque anesthésique important avec une mortalité moyenne associée à l'anesthésie de 1% contre 0,05 % à 0,001 % chez l'homme et 0,1 % chez les animaux de compagnie (les chiens et les chats) (Senior, 2013). La douleur peut entraîner des effets délétères sur l'organisme notamment pendant et après une anesthésie, comme l'iléus gastro-intestinal (Hernández-Avalos et al., 2021) De plus, elle affecte la qualité du réveil qui est la période la plus à risque de l'anesthésie du cheval (Johnston et al. 2002).

Si, comme chez l'homme, la pupillométrie permettait de réduire l'utilisation d'opioïde chez le cheval, son utilisation présenterait d'autant plus d'intérêt que les praticiens redoutent les effets secondaires possibles des opioïdes, comme l'excitabilité et la réduction du transit intestinal (Mackenzie, 2021 ; López-Sanromán et al., 2022).

Le but de cette étude est d'évaluer l'effet d'un stimulus douloureux sur le RDP chez les chevaux. L'effet des anesthésiques/analgésiques administrés pour la tranquillisation, la sédation et l'anesthésie générale sur le RDP a également été étudié.

Nous émettons l'hypothèse que le tord-nez induit un RDP chez le cheval éveillé, mais que ce réflexe est affecté par certaines molécules du protocole d'anesthésie générale.

II. Matériel et méthodes

1. Le cadre d'étude

Nous avons réalisé une étude expérimentale monocentrique non randomisée sans insu visant à évaluer l'effet de l'application du tord-nez à la lèvre supérieure du cheval sur la taille de la pupille de chevaux vigiles, tranquilisés, sous sédation et anesthésiés. Nous avons fait l'hypothèse que l'application du tord-nez était un stimulus douloureux. L'étude a été réalisée au sein de la Clinéquine (le centre hospitalier universitaire équin de Vetagro Sup).

Le comité d'éthique, consulté le 12 avril 2022, a donné un avis favorable pour cette étude enregistrée sous le numéro 2234. Un accord écrit a été obtenu par chaque propriétaire avant l'inclusion de son cheval à l'étude.

2. Population cible

La population cible était des chevaux de plus de 2 ans exempts de douleur aigüe ou chronique, admis à la Clinéquine pour une opération chirurgicale élektive réalisée sous anesthésie générale entre le 1^{er} mai 2022 et le 1^{er} mai 2023. Les chevaux devaient être exempts d'affections oculaires et ne pas être sous traitements médicamenteux lors de leur admission. Les chevaux devaient avoir un comportement permettant l'application du tord-nez sur la lèvre supérieure sans prendre de risque ni pour le cheval ni pour les manipulateurs.

3. Conception de l'étude

Notre étude a consisté à évaluer l'effet du tord-nez sur le RDP chez les chevaux éveillés mais aussi d'évaluer l'influence, sur ce réflexe, de chaque analgésique et anesthésique utilisé dans un protocole d'anesthésie générale appliqué au cheval.

Afin d'évaluer l'effet du tord-nez sur le RDP pour chaque situation, nous avons mesuré la taille de la pupille avec un pupillomètre préalablement modifié pour s'adapter à l'œil du cheval (AlgiScan[®], IDMED, Marseille, France). Pour chaque évaluation, deux mesures ont été réalisées. La première mesure a été réalisée avant l'application du tord-nez. Le tord-nez a ensuite été apposé sur la lèvre supérieure du cheval et dès lors, une deuxième mesure a été effectuée. Le tord-nez a ensuite été retiré. Ces deux mesures ont été comparées afin d'évaluer si l'application du tord-nez a entraîné une variation de la taille de la pupille. Le même tord-nez a été utilisé pour tous les chevaux inclus dans l'étude. Une aide a été nécessaire pour tenir le tord-nez et tenir les chevaux avec une longe et un licol, notamment lorsqu'ils étaient vigiles et tranquilisés.

Pour utiliser le pupillomètre, l'opérateur plaçait le cache opaque en appui sur la tête du cheval à l'aide d'une main, de manière à placer l'œil du cheval au centre du cache et de stabiliser l'appareil vis-à-vis de l'œil du cheval, en accompagnant les mouvements de la tête. Le positionnement de l'appareil est représenté sur les photos de la figure 26 ci-après. Dans certains cas, si le cheval fermait son œil suite au placement de l'appareil, l'opérateur plaçait 2 doigts sous le cache pour maintenir l'œil ouvert. Dans ce cas, les mesures réalisées avant et après l'application du tord-nez étaient prises de cette même manière. Avec sa deuxième main, l'opérateur maintenait le boîtier du pupillomètre pour observer l'écran. Il pouvait alors juger de la bonne distinction de la pupille par l'appareil. Une fois la pupille bien délimitée par l'appareil, l'opérateur touchait à l'aide de son pouce l'écran tactile, ce qui permettait de figer l'image mesurée et les valeurs associées. Il pouvait alors noter les valeurs puis débloquent l'écran par un nouveau toucher sur l'écran.



Figure 26 : Photos de l'évaluation du RDP d'un cheval dans son box d'hospitalisation. La photo de gauche illustre la mesure réalisée avant la pose du tord-nez. L'aide tient le cheval à l'aide d'une longe attachée au licol. La photo de droite illustre la mesure réalisée après la pose du tord-nez. L'aide maintient le tord-nez en plus de la longe pendant la mesure.

Source : KARAR Sahara

Ensuite, pour apprécier l'influence des anesthésiques et analgésiques utilisés sur le RDP, l'évaluation précédemment décrite a été répétée après l'administration et de délai d'action de chaque molécule du protocole anesthésique. De fait, chaque cheval, mesuré vigile, a été son propre témoin durant l'étude. Pour chaque cheval, le même œil a été mesuré pendant l'étude. Pour faciliter l'accès à l'œil, l'œil gauche a été préférentiellement choisi car pour l'induction, les chevaux ont été placés à gauche du mur du box d'induction pour assister le couchage, ce qui rendait l'accès à l'œil droit difficile. L'œil droit pouvait être choisi dans le cas où l'opération chirurgicale nécessitait de placer le cheval en décubitus latéral gauche sur la table d'opération, ce qui empêcherait l'accès à l'œil gauche.

Chaque évaluation du RDP a été réalisée lors de six temps précis de l'étude, nommés T_n avec n variant de 0 à 5. Le déroulé de l'étude est ainsi présenté sur la page suivante (figure 27).

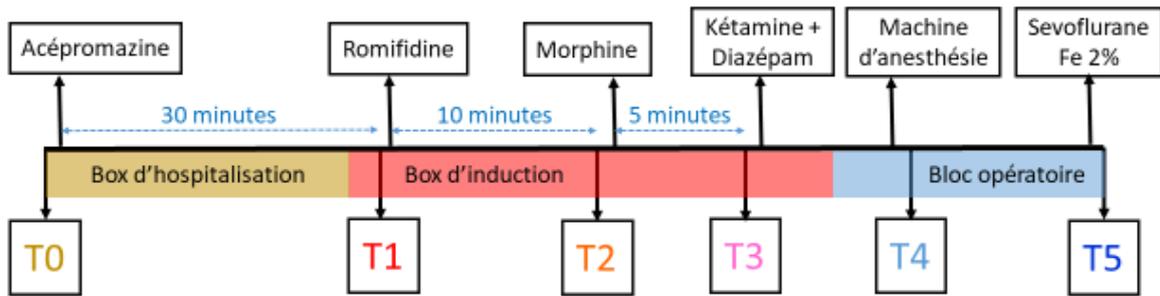


Figure 27 : Schéma du protocole de l'étude. L'évaluation du RDP a été réalisée à chaque temps Tn précisé sur ce schéma. Les temps Tn sont ici colorés pour faciliter la lecture des graphiques qui seront présentés dans les résultats. Source : KARAR Sahra

Le protocole anesthésique utilisé était adapté pour des opérations chirurgicales électives. Pour chaque cheval, un cathéter de calibre 14 (angiocathéter BD) a été placé dans la veine jugulaire. Une première évaluation a été réalisée sur cheval vigile (**T0**) dans son box d'hospitalisation. Puis, chaque cheval a été prémédiqué avec de l'acépromazine par voie intraveineuse (IV) ($0,04 \text{ mg.kg}^{-1}$). Trente minutes plus tard, les chevaux ont été amenés au box d'induction et une évaluation du RDP a été réalisée (**T1**). Les chevaux ont ensuite été mis sous sédation avec de la romifidine par voie intraveineuse ($0,04 \text{ mg.kg}^{-1}$). Dix minutes plus tard, une nouvelle évaluation du RDP a été réalisée (**T2**). Puis, la morphine ($0,1 \text{ mg.kg}^{-1}$ IV) a été administrée lentement. Cinq minutes après l'administration de la morphine, une évaluation du RDP a été réalisée (**T3**). L'induction a été provoquée par le diazépam ($0,05 \text{ mg.kg}^{-1}$ IV) et la kétamine ($2,2 \text{ mg.kg}^{-1}$ IV). Une fois les chevaux couchés, une intubation a été réalisée et les animaux ont été placés sur une table rembourrée et connectés à une machine d'anesthésie dans le bloc opératoire. Dès que le cheval a été connecté à la machine d'anesthésie gazeuse, une nouvelle évaluation du RDP a été réalisée (**T4**). La ventilation mécanique a été mise en marche immédiatement (6 respirations par minute, à un volume courant de 10 ml.kg^{-1} et une pression inspiratoire maximale de $30 \text{ cmH}_2\text{O}$) et adaptée pendant l'anesthésie pour maintenir une pression partielle de dioxyde de carbone expirée ($\text{PE}'\text{CO}_2$) entre 35 et 45 mmHg. Le sévoflurane (dans 100% d'oxygène) a été utilisé pour maintenir l'anesthésie sur un plan chirurgical. La fraction inspirée de sévoflurane (FiSEVO) a été ajustée pendant une période de stabilisation jusqu'à ce que la fraction expiratoire de sévoflurane (FeSEVO) atteigne 2 %. Dès lors, une dernière évaluation du RDP a été réalisée (**T5**). Le positionnement de l'appareil sur un cheval couché sur la table d'opération est représenté sur la figure 28 de la page suivante. Dès que la dernière mesure du RDP a été réalisée, une perfusion continue à débit constant de romifidine ($0,04 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$) a été administrée en concomitance avec le sévoflurane.



Figure 28 : Photos de l'évaluation du RDP d'un cheval anesthésié dans un bloc opératoire. La photo de gauche illustre la mesure réalisée avant la pose du tord-nez. L'aide décale la tête du cheval pour faciliter l'accès à l'œil pour l'opérateur. La photo de droite illustre la mesure réalisée après la pose du tord-nez. L'aide maintient le tord-nez pendant la mesure et une deuxième aide décale la tête du cheval. Le pupillomètre est retourné de façon à rester dans le même sens que l'œil du cheval comme lors des mesures effectuées sur cheval debout.

Source : KARAR Sahra

Des doses de kétamine ($0,5 \text{ mg.kg}^{-1} \text{ IV}$) ont été administrées si l'animal présentait un mouvement spontané ou un nystagmus. Les chevaux qui ont dû recevoir un bolus de kétamine pendant les enregistrements de la RDP ont été exclus de l'étude.

Le Ringer lactate a été administré par voie intraveineuse pendant l'anesthésie à raison de $10 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$.

Le suivi anesthésique comprenait la fréquence cardiaque (FC) et le rythme, la pression artérielle invasive (PA), mesurée au moyen d'un cathéter placé dans l'artère faciale, la fréquence respiratoire (FR), le volume courant (VT), l'oxymétrie de pouls, la $\text{PE}'\text{CO}_2$, la FeSEVO et la FiSESO . La profondeur de l'anesthésie a été contrôlée par l'évaluation des signes cliniques et l'absence de mouvement spontané. Après la dernière mesure, la dobutamine a été

administrée par voie intraveineuse à un taux de 2 à 8 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ à l'aide d'une pompe à seringue lorsque la PA est tombée sous 60 mmHg jusqu'à ce qu'une PA minimale de 60 mmHg soit rétablie. Les gaz sanguins artériels ont été analysés.

À la fin de l'intervention, les animaux ont été débranchés du circuit respiratoire, transférés dans le box de réveil et placés en décubitus latéral, le membre antérieur inférieur étant tiré vers l'avant. Les réveils n'ont pas été assistés. Les boli de romifidine (0,02 mg.kg^{-1} IV) étaient prêts à être administrés si l'anesthésiste appréhendait un risque grave de blessure pendant le réveil.

Durant l'étude, un tableau a été réalisé sur papier pour chaque cheval afin de noter les valeurs de la longueur (W) et de la hauteur (H) de la pupille mesurée à chaque temps T_n . Un tableau est disponible en ANNEXE 3. Il est complété avec les abréviations utilisées pour classer et utiliser les mesures réalisées durant cette étude. Les valeurs mesurées ont ensuite été reportées dans un tableau Excel. L'âge, le sexe, l'œil mesuré (gauche par convention, sinon droite) et la nature de l'intervention chirurgicale ont également été renseignés dans ce tableau Excel. Aussi, pour chaque mesure, une photo de l'écran de l'appareil a été réalisée afin d'apprécier la distinction de la pupille réalisée par l'appareil.

Les valeurs mesurées pour la hauteur (H) et la longueur (W), avant (Be) et après (Af) l'application du tord-nez à chaque étape de l'anesthésie (T_n) ont permis de calculer un pourcentage de variation de taille de la pupille, pour la longueur notée $DPWT_n$ et pour la hauteur notée $DPHT_n$, pour chaque temps T_n . Le pourcentage de variation de taille de la pupille a été calculé, par exemple pour la hauteur H, selon l'opération suivante :

$$DPHT_n = \frac{HT_n Af - HT_n Be}{HT_n Be} \times 100$$

4. Analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel R (version 2023.06.1-524). La normalité de nos données a été testée à l'aide de la distribution des différences pour chaque paire de données (avant et après l'application du tord-nez pour chaque temps T_n). Nos données ne suivaient pas une loi normale. Nous avons dû utiliser des tests non paramétriques pour comparer nos données. Les différences ont été considérées comme statistiquement significatives si p -value < 0,05. Les données chiffrées sont présentées, en dehors de l'âge qui est une donnée paramétrique, sous la forme : médiane [1^{er} quartile (Q1) ; 3^{ème} quartile (Q3)] de l'échantillon de données.

a. Calculs de puissance

Pour mieux correspondre aux données observées chez les chevaux, nous avons réalisé un calcul de puissance a posteriori pour calculer la variation de taille de pupille que l'étude peut mettre en évidence avec une puissance de 80%. Pour simplifier les calculs, nous avons appliqué la formule `power.t.test` correspondant au calcul de puissance la réalisation du test de student en fixant le nombre d'individu à 14 et l'écart type à l'écart type observé dans les

données. Ainsi, si les données avaient été distribuées selon une loi normale, nous aurions pu mettre en évidence une variation de 25% de la hauteur de la pupille et une variation de 15% de la longueur de la pupille.

b. Comparaison de la hauteur et la longueur de la pupille avant et après l'application du tord-nez

Pour chaque temps T_n , nous avons comparé la taille de la pupille avant et après l'application du tord-nez, en hauteur et en largeur par le test de Mann-Whitney-Wilcoxon pour données appariées. Les données ont été représentées sous la forme de diagrammes en boîte.

Les pourcentages de variations de la taille de la pupille en hauteur et en longueur pour un même temps T_n ont été comparées de cette même manière pour chaque temps T_n .

c. Comparaison des variations de taille en hauteur et en longueur de la pupille selon les différents temps T_n

Pour comparer l'effet des molécules sur la variation de taille de la pupille suite à l'application du tord-nez, nous avons comparé les pourcentages de variations de taille de pupille en hauteur $DPHT_n$ et en longueur $DPWT_n$ pour chacun des 6 temps T_n (T_0 , T_1 , T_2 , T_3 , T_4 et T_5) avec le test de Skillings-Mack qui est un équivalent du test de Friedman utilisable sur un échantillon présentant des données manquantes ou égales (Chatfield et Mander, 2009). Nous avons ensuite utilisé le test de Mann-Whitney-Wilcoxon pour données appariées pour réaliser des comparaisons deux à deux. Les données ont été représentées sous la forme de diagrammes en boîte.

III. Résultats

Nous avons recruté 14 chevaux, amenés à la Clinéquine pour diverses opérations chirurgicales électives : castration, arthroscopie, électrochimiothérapie, bursoscopie, retrait de fragments d'ostéochondrite disséquante ou de séquestres osseux. La cohorte de chevaux était composée de quatre juments, trois hongres (mâles castrés) et sept entiers (mâles non castrés) et avaient un âge moyen de 5,6 ($\pm 3,7$) ans [moyennes (\pm écart-type)].

Avant l'application du tord-nez et l'administration de toute molécule, la pupille faisait 17,09 [16,05 ; 19,67] mm de longueur (WT_0Be) et 11,73 [9,22 ; 13,91] de hauteur (HT_0Be).

1. Effet de l'application du tord-nez sur cheval vigile (T_0)

Sur les chevaux vigiles, la pose du tord-nez a induit une augmentation significative de la longueur de la pupille ($WT_0Be = 17,09$ [16,05 ; 19,67] mm vs $WT_0Af = 19,52$ [18,74 ; 21,40] mm, p -value = 0,004), tandis que la hauteur de la pupille a augmenté de façon non significative ($HT_0Be = 11,73$ [9,22 ; 13,91] mm vs $HT_0Af = 12,09$ [10,47 ; 14,52] mm, p -value = 0,14). Les résultats sont représentés sur la figure 29 de la page suivante.

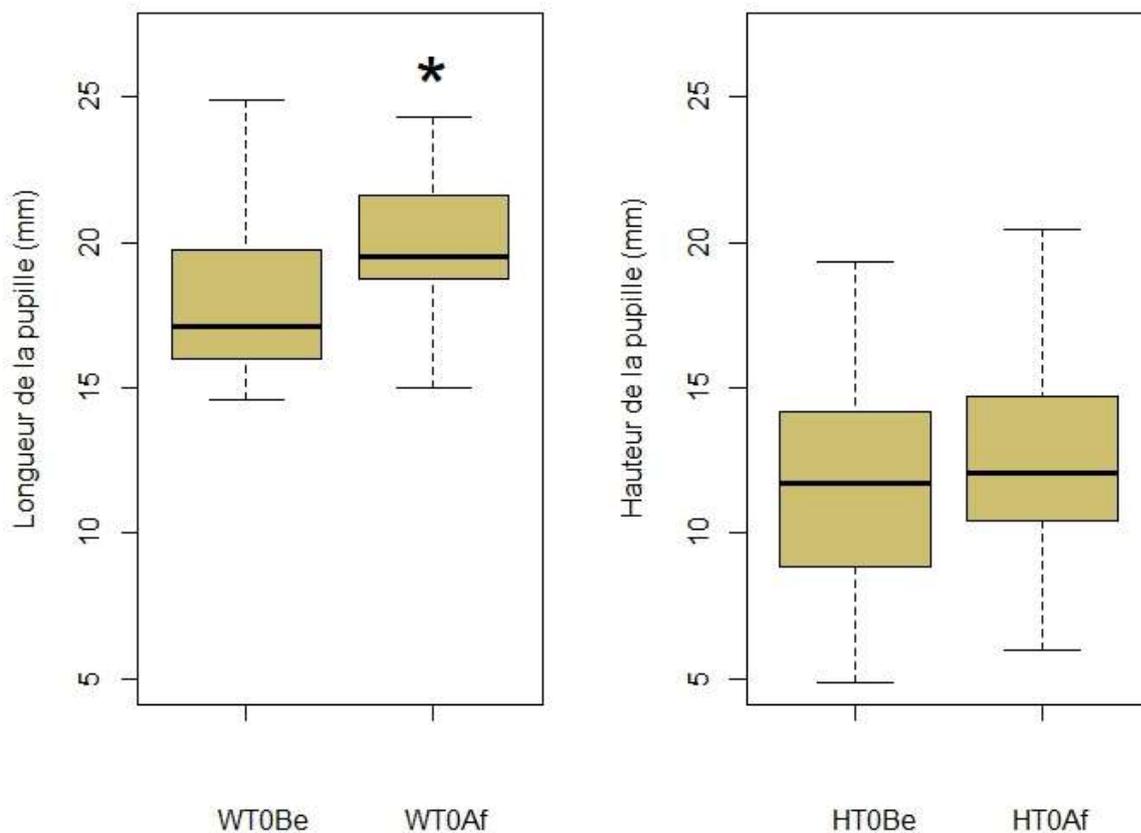


Figure 29 : Diagrammes en boîte des longueurs et hauteurs de la pupille avant et après l'application du tord-nez sur chevaux vigiles à T0. Source : KARAR Sahra

Pour la variation de la taille de la pupille, l'application du tord-nez sur les chevaux vigiles a entraîné une dilatation de la pupille dans le sens de la longueur et de la hauteur qui n'était pas significativement différente ($DPWT0 = 12,49 [3,23 ; 17,67] \%$ vs $DPHT0 = 6,48 [-5,98 ; 19,02] \%$, $p\text{-value} = 0,36$). Les résultats sont représentés sur la figure 30 de la page suivante.

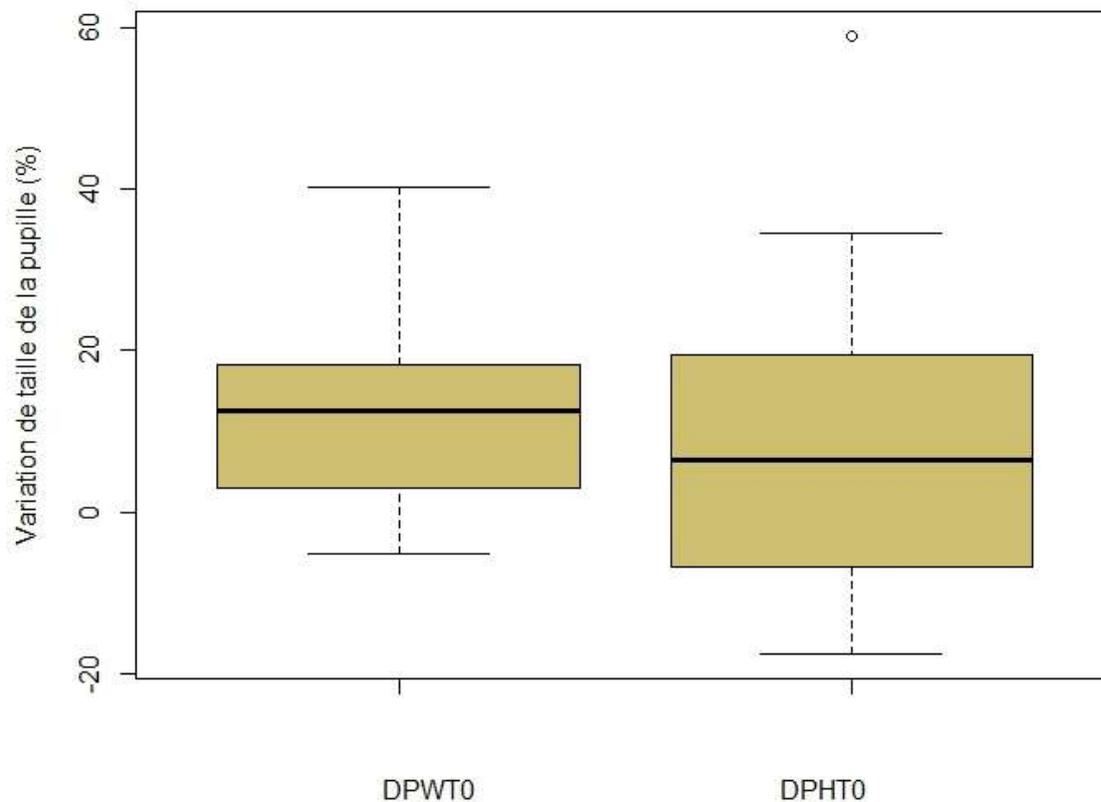


Figure 30 : Diagramme en boîte comparant la variation de taille en longueur et en hauteur de la pupille suite à l'application du tord-nez sur chevaux vigiles à T0. Source : KARAR Sahra

2. Effet de l'application du tord-nez sur cheval tranquilisé avec de l'acépromazine (T1)

Trente minute après l'administration de l'acépromazine, la longueur de la pupille a augmenté de façon significative (WT1Be = 16,45 [14,80 ; 18,66] mm vs WT1Af = 18,31 [17,20 ; 20,52] mm, p -value = 0,016), de même pour la hauteur de la pupille (HT1Be = 8,44 [5,68 ; 12,05] mm vs HT1Af = 11,09 [7,97 ; 14,3] mm, p -value = 0,0004). Les résultats sont représentés sur la figure 31 de la page suivante.

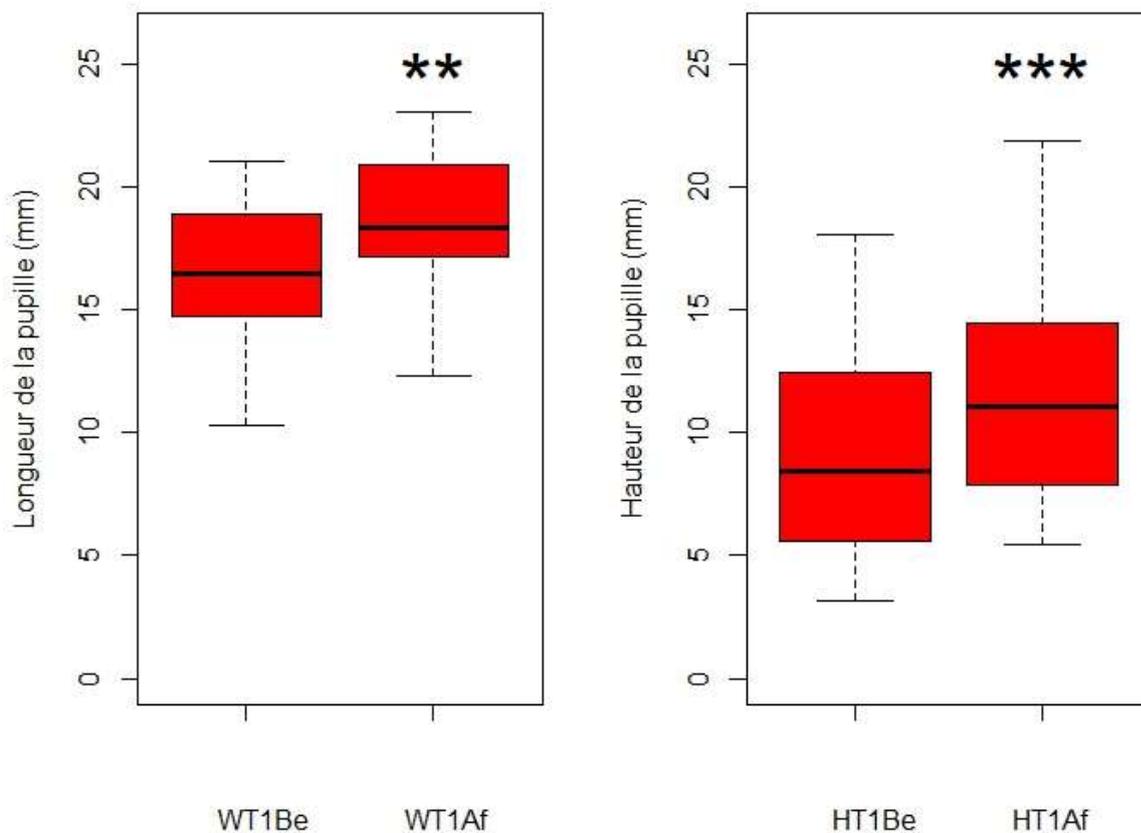


Figure 31 : Diagrammes en boîte des longueurs et hauteurs de la pupille avant et après l'application du tord-nez sur chevaux tranquilisés à T1. Source : KARAR Sahra

Pour la variation de la taille de la pupille, l'augmentation en hauteur de la pupille était significativement plus importante de celle en longueur (DPWT1 = 9,63 [4,88 ; 16,21] % vs DPHT1 = 38,79 [16,01 ; 47,09] %, p -value = 0,025). Les résultats sont représentés sur la figure 32 de la page suivante.

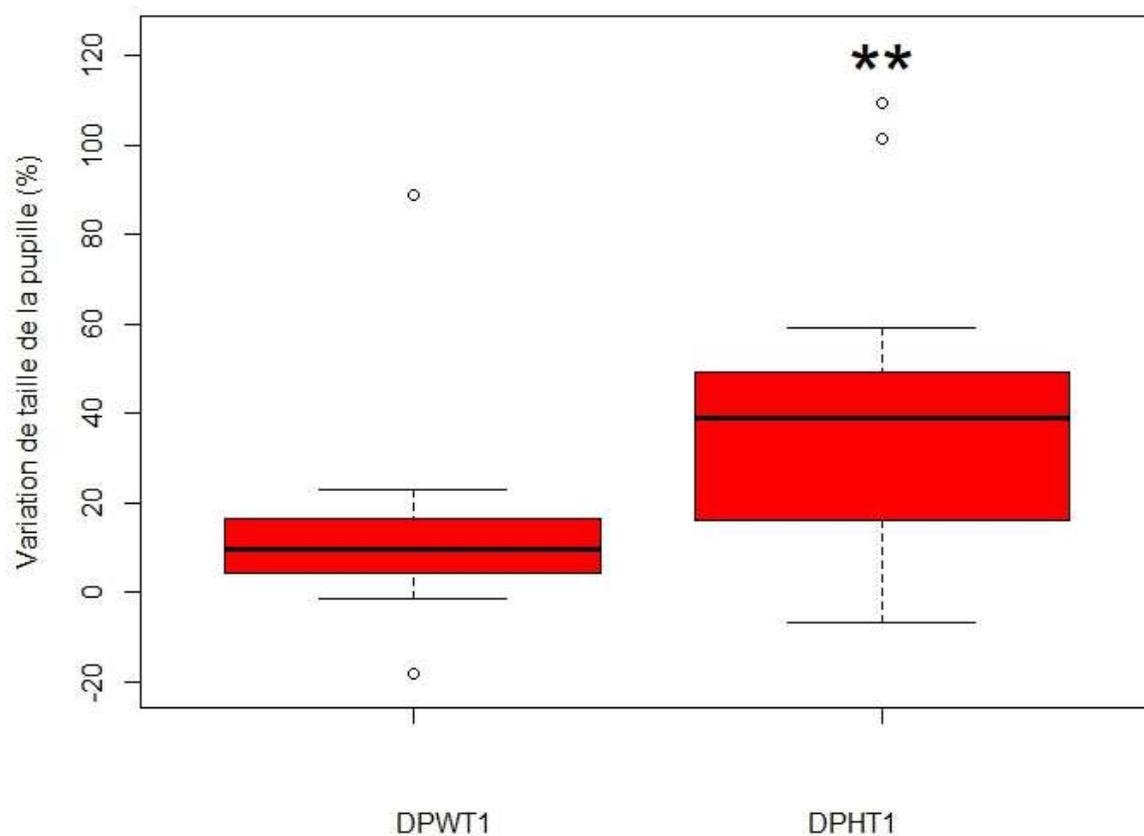


Figure 32 : Diagramme en boîte comparant la variation de taille en longueur et en hauteur de la pupille suite à l'application du tord-nez sur chevaux tranquillisés à T1.
Source : KARAR Saha

3. Effet de l'application du tord-nez au temps T2

Dix minutes après l'administration de romifidine, la longueur de la pupille n'a pas augmenté de façon significative (WT2Be = 19,66 [18,45 ; 20,41] mm vs WT2Af = 20,31 [19,34 ; 21,17] mm, p -value = 0,07), de même pour la hauteur de la pupille (HT2Be = 16,95 [14,73 ; 18,77] mm vs HT2Af = 17,73 [15,30 ; 19,13] mm, p -value = 0,13). Les résultats sont représentés sur la figure 33 de la page suivante.

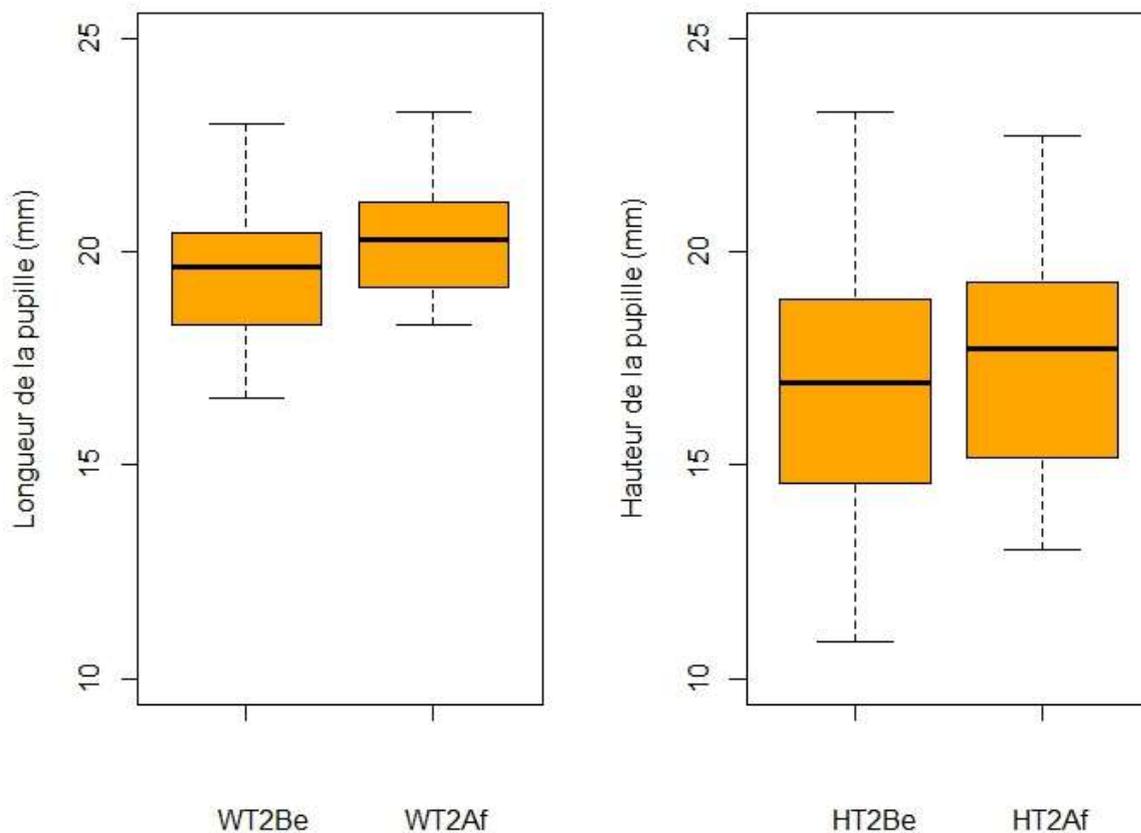


Figure 33 : Diagrammes en boîte des longueurs et hauteurs de la pupille avant et après l'application du tord-nez sur chevaux sous sédation à T2. Source : KARAR Saha

La variation en longueur de la pupille n'était pas significativement différente de celle en hauteur (DPWT2 = 3,38 [0,72 ; 7,8] % vs DPHT2 = 3,24 [0,2 ; 9,82] %, p -value = 0,58). Les résultats sont représentés sur la figure 34 de la page suivante.

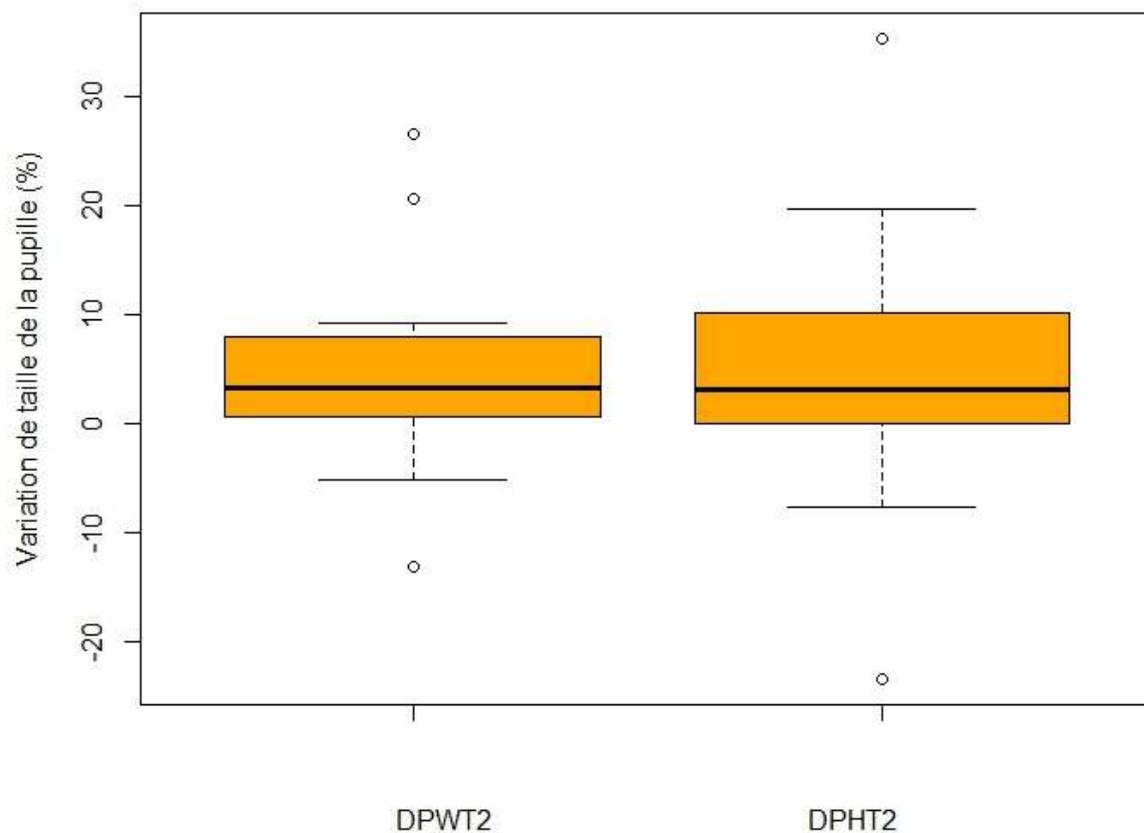


Figure 34 : Diagramme en boîte comparant la variation de taille en longueur et en hauteur de la pupille suite à l'application du tord-nez sur chevaux sous sédation à T2.

Source : KARAR Sahra

4. Effet de l'application du tord-nez au temps T3

Cinq minutes après l'administration de morphine, la longueur de la pupille n'a pas varié de façon significative (WT3Be = 19,09 [18,02 ; 20,99] mm vs WT3Af = 19,88 [19,20 ; 20,63] mm, p -value = 0,13), de même pour la hauteur de la pupille (HT3Be = 17,52 [16,02 ; 19,98] mm vs HT3Af = 17,16 [15,80 ; 19,59] mm, p -value = 0,78). Les résultats sont représentés sur la figure 35 de la page suivante.

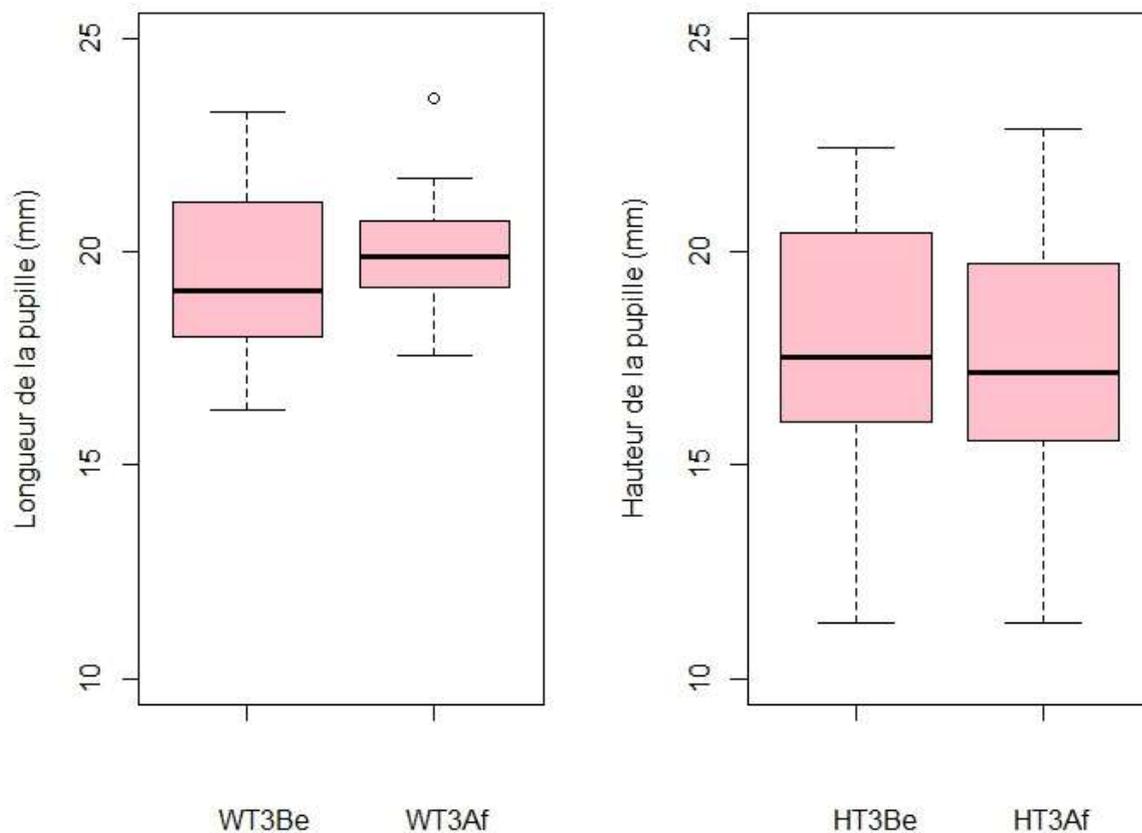


Figure 35 : Diagrammes en boîte des longueurs et hauteurs de la pupille avant et après l'application du tord-nez sur chevaux sous sédation à T3. Source : KARAR Saha

La variation en longueur de la pupille n'était pas significativement différente de celle en hauteur (DPWT3 = 1,02 [-0,48 ; 6,68] % vs DPHT3 = 0,82 [-2,88 ; 3,62] %, p -value = 0,19). Les résultats sont représentés sur la figure 36 de la page suivante.

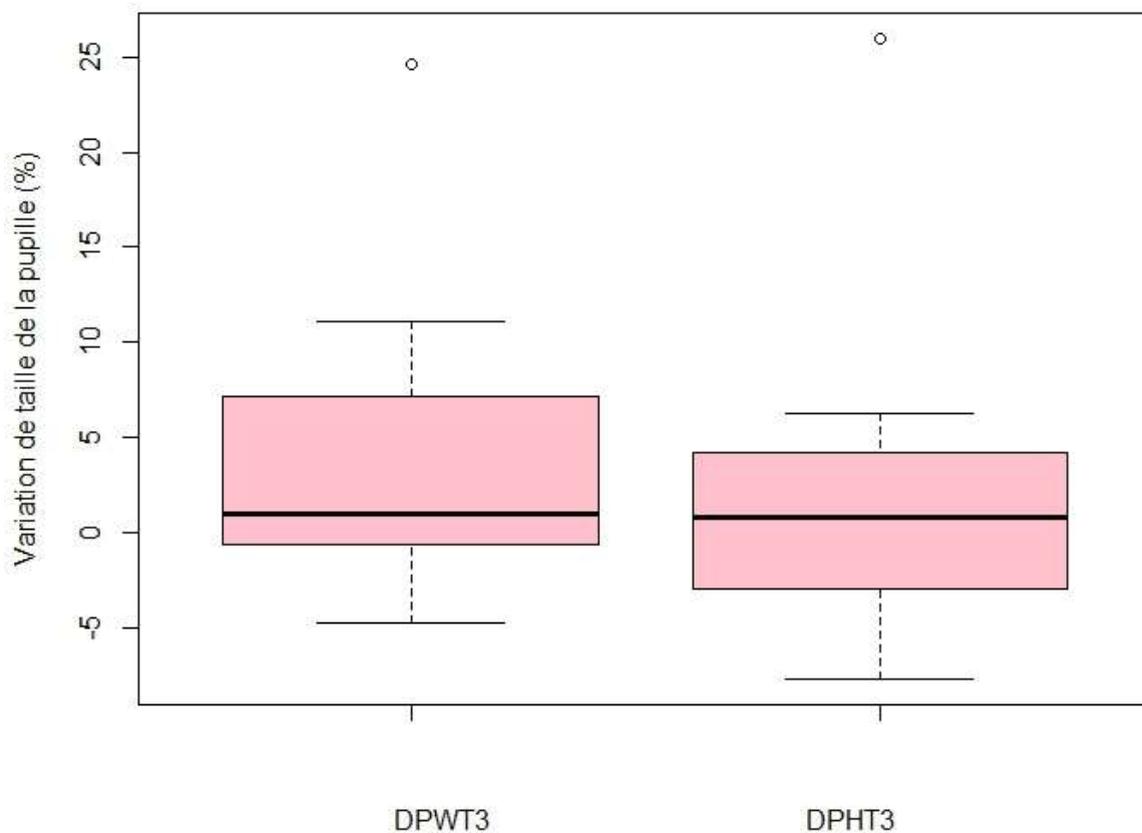


Figure 36 : Diagramme en boîte comparant la variation de taille en longueur et en hauteur de la pupille suite à l'application du tord-nez sur chevaux sous sédation à T3.
Source : KARAR Sahra

5. Effet de l'application du tord-nez au temps T4

Deux chevaux n'ont pas été mesurés juste après l'induction. L'installation de ces chevaux sur la table d'opération a nécessité un temps plus long. De fait, les chevaux avaient une fraction en sévoflurane expiré à 2% lors de la mesure. Ces mesures ont été prises en compte pour le temps T5. Les résultats décrits ci-après pour le temps T4 sont résumés sur un effectif de 12 chevaux au lieu de 14 chevaux initiaux.

Après l'induction, la longueur de la pupille n'a pas varié de façon significative (WT4Be = 17,88 [17,31 ; 19,45] mm vs WT4Af = 17,80 [17,02 ; 18,95] mm, p -value = 0,43), de même pour la hauteur de la pupille (HT4Be = 16,80 [16,45 ; 17,80] mm vs HT4Af = 17,30 [15,84 ; 18,16] mm, p -value = 0,96). Les résultats sont représentés sur la figure 37 de la page suivante.

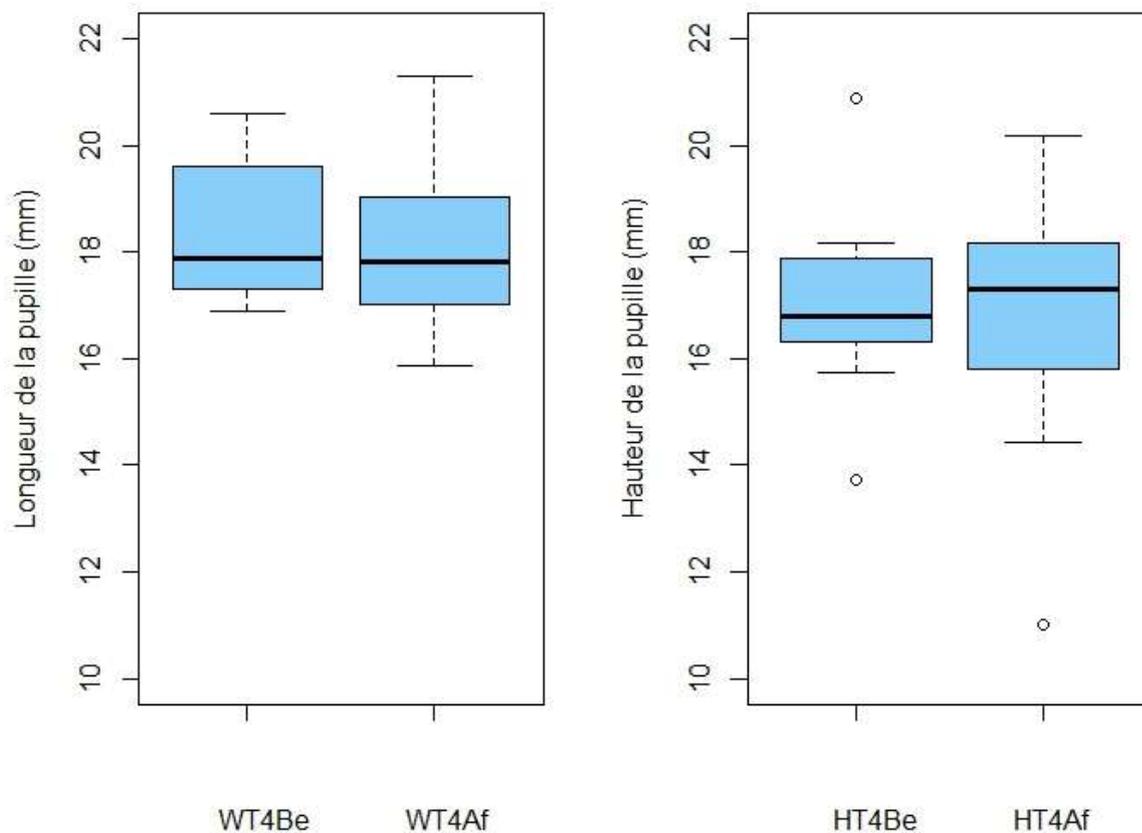


Figure 37 : Diagrammes en boîte des longueurs et hauteurs de la pupille avant et après l'application du tord-nez sur chevaux induits à T4. Source : KARAR Sahra

La variation en longueur de la pupille n'était pas significativement différente de celle en hauteur (DPWT4 = -1,19 [-4,46 ; 2,35] % vs DPHT4 = -0,47 [-3,75 ; 5,37] %, p -value = 0,73). Les résultats sont représentés sur la figure 38 de la page suivante.

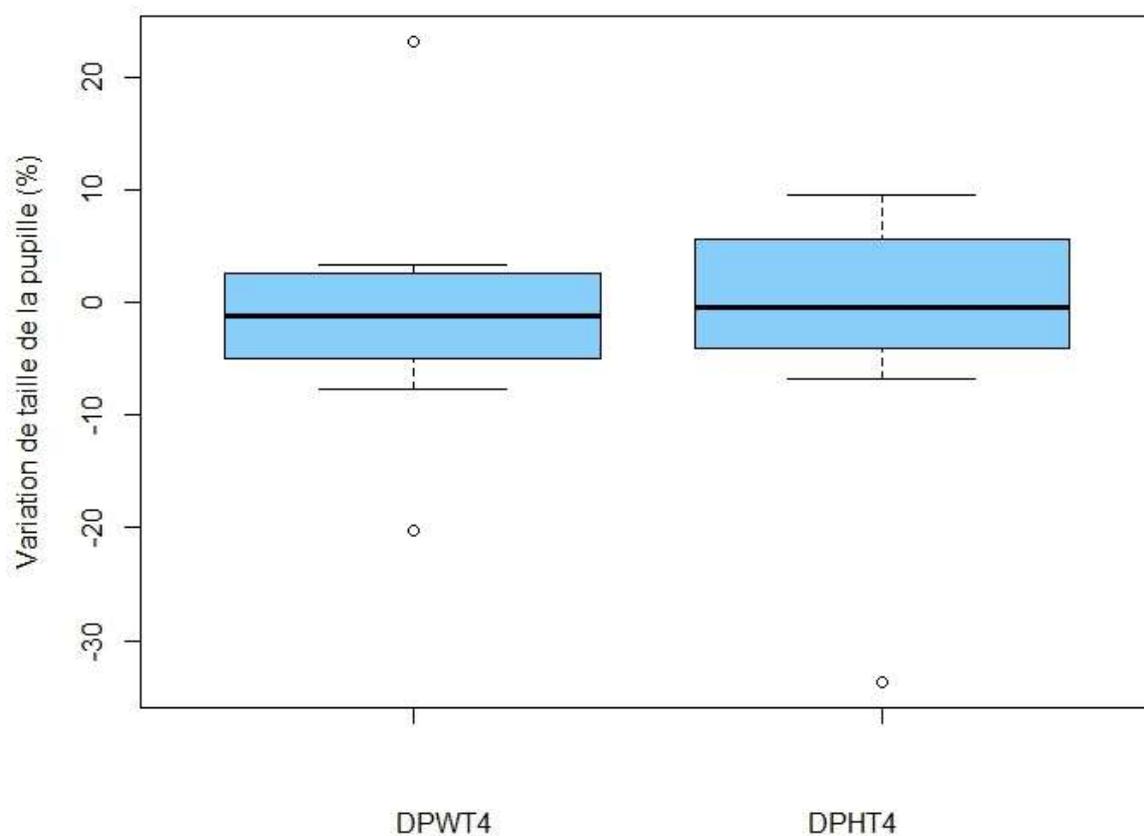


Figure 38 : Diagramme en boîte comparant la variation de taille en longueur et en hauteur de la pupille suite à l'application du tord-nez sur chevaux induits à T4. Source : KARAR Sahra

6. Effet de l'application du tord-nez au temps T5

Lorsque les chevaux étaient anesthésiés avec une fraction de sévoflurane expiré à 2%, la longueur de la pupille n'a pas varié de façon significative (WT5Be = 17,88 [16,30 ; 19,27] mm vs WT5Af = 18,16 [16,48 ; 20,02] mm, p -value = 0,59), de même pour la hauteur de la pupille (HT5Be = 16,02 [15,20 ; 18,63] mm vs HT5Af = 17,09 [14,80 ; 18,63] mm, p -value = 0,67). Les résultats sont représentés sur la figure 39 de la page suivante.

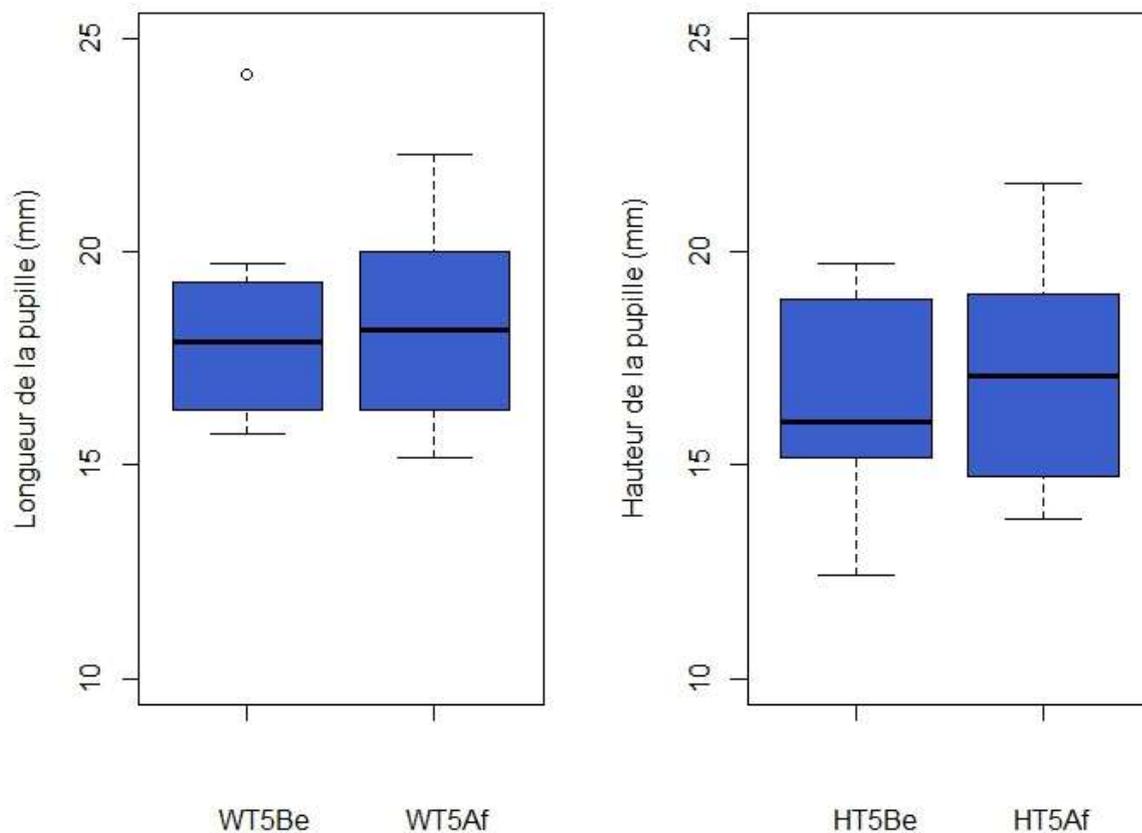


Figure 39 : Diagrammes en boîte des longueurs et hauteurs de la pupille avant et après l'application du tord-nez sur chevaux anesthésiés à T5. Source : KARAR Saha

La variation en longueur de la pupille n'était pas significativement différente de celle en hauteur (DPWT5 = 2,91 [-6,06 ; 7,4] % vs DPHT5 = 0,71 [-3,65 ; 6,16] %, p -value = 0,95). Les résultats sont représentés sur la figure 40 de la page suivante.

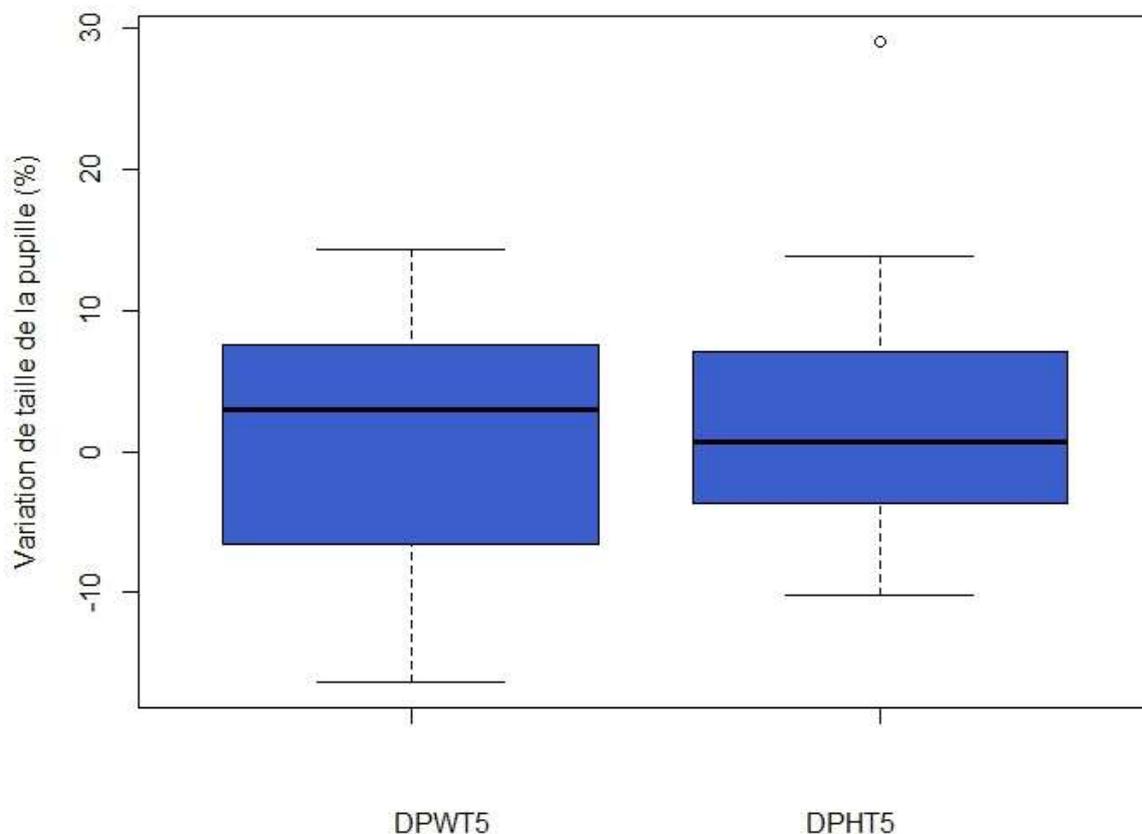


Figure 40 : Diagramme en boîte comparant la variation de taille en longueur et en hauteur de la pupille suite à l'application du tord-nez sur chevaux anesthésiés à T5.
Source : KARAR Sahara

7. Effet des molécules sur la variation de la taille de la pupille induite par l'application du tord-nez

Pour évaluer l'effet des différents anesthésiques et analgésiques utilisés et cumulés sur la variation de taille de la pupille suite à l'application du tord-nez, nous avons comparé les variations de taille de la pupille obtenues à chaque temps T_n, en longueur et en hauteur.

La variation de la longueur de la pupille était significativement différente entre les différents temps T_n (DPWT0 = 12,49 [3,23 ; 17,67] %, DPWT1 = 9,63 [4,88 ; 16,22] %, DPWT2 = 3,38 [0,72 ; 7,8] %, DPWT3 = 1,02 [-0,48 ; 6,68] %, DPWT4 = -1,19 [-4,46 ; 2,35] %, DPWT5 = 2,91 [-6,06 ; 7,4] %, *p*-value = 0,00492).

Également, la variation de la hauteur de la pupille était significativement différente entre les différents temps T_n (DPHT0 = 6,48 [-5,98 ; 19,02] %, DPHT1 = 38,79 [16,01 ; 47,09] %, DPHT2 = 3,24 [0,2 ; 9,82] %, DPHT3 = 0,82 [-2,88 ; 3,62] %, DPHT4 = -0,47 [-3,75 ; 5,37] %, DPHT5 = 0,71 [-3,65 ; 6,16] %, *p*-value = 0,00494).

Nous avons alors comparé deux-à-deux et par ordre chronologique les variations de la taille de la pupille obtenue entre les différentes étapes, afin d'identifier les étapes pour lesquelles la variation de la taille de la pupille était significativement différente de celles des autres étapes. Les résultats seront représentés sur les figures 41 et 42.

a. *Effet de l'acépromazine sur la variation de taille de la pupille provoquée par le tord-nez*

Tous d'abord, nous avons comparé la variation de la taille (en longueur et en hauteur) de la pupille des chevaux lorsqu'ils étaient vigiles (T0) et 30 minutes après l'administration de l'acépromazine (T1). La variation de longueur de la pupille n'était pas significativement différente entre T0 et T1 (DPWT0 = 12,49 [3,23 ; 17,67] % vs DPWT1 = 9,63 [4,88 ; 16,22] %, p -value = 1). En revanche, la variation de hauteur de la pupille était significativement plus importante à T1 qu'à T0 (DPHT0 = 6,48 [-5,98 ; 19,02] % vs DPHT1 = 38,79 [16,01 ; 47,09] %, p -value = 0,04).

b. *Effet de la romifidine sur la variation de taille de la pupille provoquée par le tord-nez*

Ensuite, nous avons comparé la variation de la taille de la pupille des chevaux lorsqu'ils étaient tranquilisés sous acépromazine (T1) et 10 minutes après l'administration de la romifidine (T2). La variation de longueur de la pupille n'était pas significativement différente entre T1 et T2 (DPWT1 = 9,63 [4,88 ; 16,22] % vs DPWT2 = 3,38 [0,72 ; 7,8] %, p -value = 0,24). En revanche, la variation de hauteur de la pupille était significativement plus importante à T1 qu'à T2 (DPHT1 = 38,79 [16,01 ; 47,09] % vs DPHT2 = 3,24 [0,2 ; 9,82] %, p -value = 0,0004).

c. *Effet de la morphine sur la variation de taille de la pupille provoquée par le tord-nez*

Par la suite, nous avons comparé la variation de la taille de la pupille des chevaux lorsqu'ils étaient tranquilisés avec l'acépromazine et la romifidine (T2) et 5 minutes après l'administration de la morphine (T3). La variation de longueur de la pupille n'était pas significativement différente entre T2 et T3 (DPWT2 = 3,38 [0,72 ; 7,8] % vs DPWT3 = 1,02 [-0,48 ; 6,68] %, p -value = 0,95). De même, la variation de hauteur de la pupille n'était pas significativement différente entre T2 et T3 (DPHT2 = 3,24 [0,2 ; 9,82] % vs DPHT3 = 0,82 [-2,88 ; 3,62] %, p -value = 0,35).

d. *Effet de l'induction sur la variation de taille de la pupille provoquée par le tord-nez*

Subséquentement, nous avons comparé la variation de la taille de la pupille des chevaux lorsqu'ils étaient prémédiqués avec de l'acépromazine, de la romifidine et de la morphine (T3) et après l'induction réalisée avec du diazépam et de la kétamine (T4). La variation de la

longueur de la pupille n'était pas significativement différente entre T3 et T4 (DPWT3 = 1,02 [-0,48 ; 6,68] %, vs DPWT4 = -1,19 [-4,46 ; 2,35] %, p -value = 0,2). De même, la variation de la hauteur de la pupille n'était pas significativement différente entre T3 et T4 (DPHT3 = 0,82 [-2,88 ; 3,62] % vs DPHT4 = -0,47 [-3,75 ; 5,37] %, p -value = 0,62).

e. *Effet de l'anesthésie gazeuse au sévoflurane sur la variation de taille de la pupille provoquée par le tord-nez*

Enfin, nous avons comparé la variation de la taille de la pupille des chevaux après l'induction (T4) et lorsqu'ils étaient connectés à la machine d'anesthésie avec une fraction en sévoflurane expirée à 2 % (T5). La variation de la longueur de la pupille n'était pas significativement différente entre T4 et T5 (DPWT4 = -1,19 [-4,46 ; 2,35] % vs DPWT5 = 2,91 [-6,06 ; 7,4] %, p -value = 0,42). De même, la variation de la hauteur de la pupille n'était pas significativement différente entre T4 et T5 (DPHT4 = -0,47 [-3,75 ; 5,37] %, DPHT5 = 0,71 [-3,65 ; 6,16] %, p -value = 0,97).

Remarque : Ces comparaisons 2 à 2 par ordre chronologique n'ont pas permis d'identifier de différence significative pour les variations de la longueur de la pupille entre les différentes étapes. Nous avons alors comparé les variations obtenues pour les étapes de T1 à T5 à la variation obtenue à T0 qui est l'étape témoin. Seules les variations de la longueur obtenues à T4 et à T5 sont significativement différentes de la variation de la longueur à T0 (DPWT0 = 12,49 [3,23 ; 17,67] % vs DPWT4 = -1,19 [-4,46 ; 2,35] %, p -value = 0,001 ; DPWT0 = 12,49 [3,23 ; 17,67] % vs DPWT5 = 2,91 [-6,06 ; 7,4] %, p -value = 0,03).

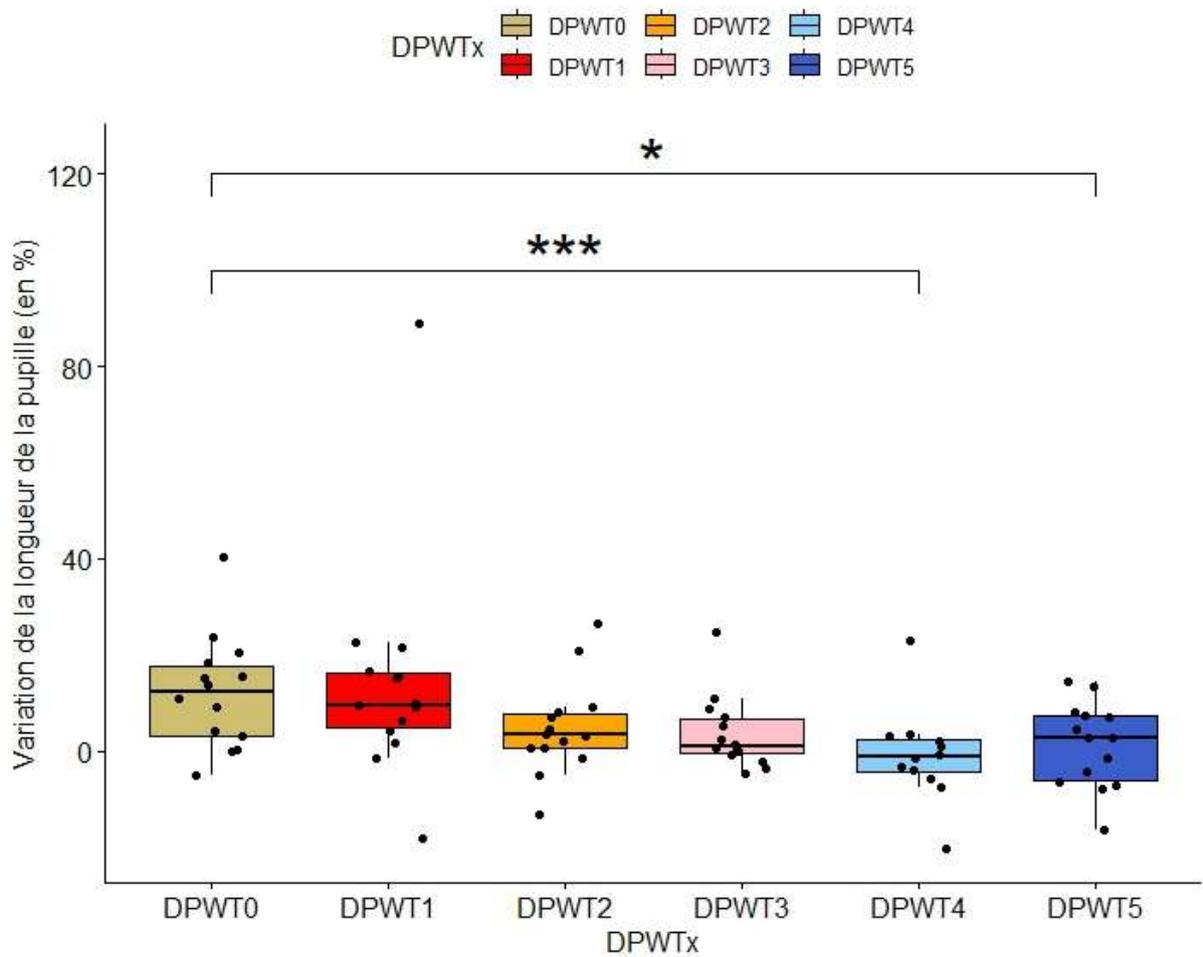


Figure 41 : Diagramme en boîte comparant la variation de la longueur de la pupille à tous les temps Tn suite à l'application dur tord-nez. Chaque point noir représente la variation de la pupille d'un cheval. Source : KARAR Sahra

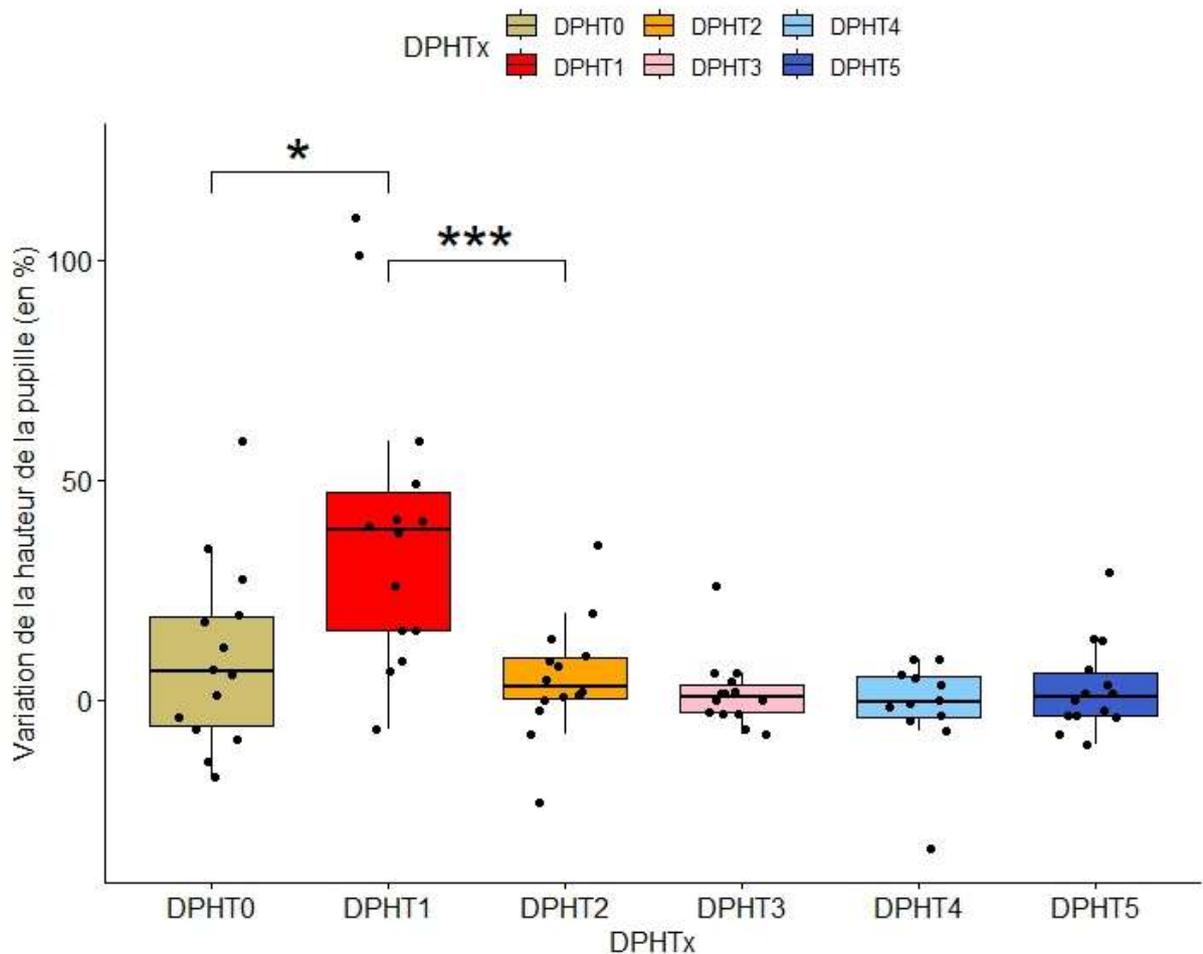


Figure 42 : Diagramme en boîte comparant la variation de la hauteur de la pupille à tous les temps Tn suite à l'application dur tord-nez. Chaque point noir représente la variation de la pupille d'un cheval. Source : KARAR Sahra

8. Évolution de la taille de la pupille aux différentes étapes du protocole

Les graphiques suivants représentent l'évolution de la taille de la pupille, en longueur (figure 43) et en hauteur (figure 44) pour les mesures réalisées avant l'application du tord-nez. On observe une diminution de la taille de la pupille, en longueur et en hauteur, après l'administration de l'acépromazine (ACP). Une mydriase a été mesurée suite à l'administration de la romifidine. L'évolution de la taille de la pupille est stable à partir de l'administration de la romifidine.

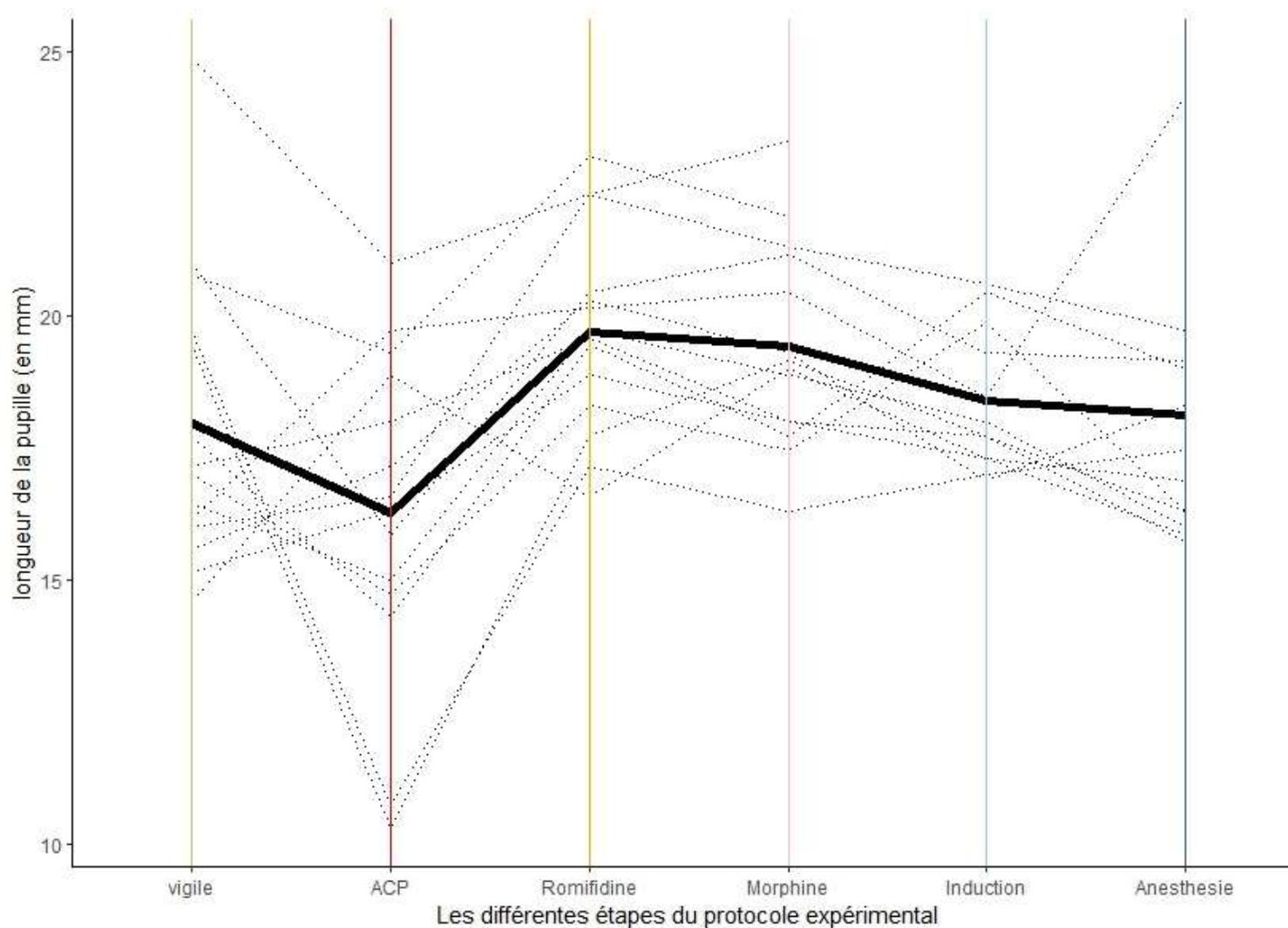


Figure 43 : Évolution de la longueur de la pupille au cours du protocole expérimental sans l'application du tord-nez. Chaque courbe tracée en pointillé représente l'évolution de la taille de pupille d'un cheval. La courbe tracée en gras représente la moyenne de l'évolution de la taille de la pupille de tous les chevaux. Source : KARAR Sahara

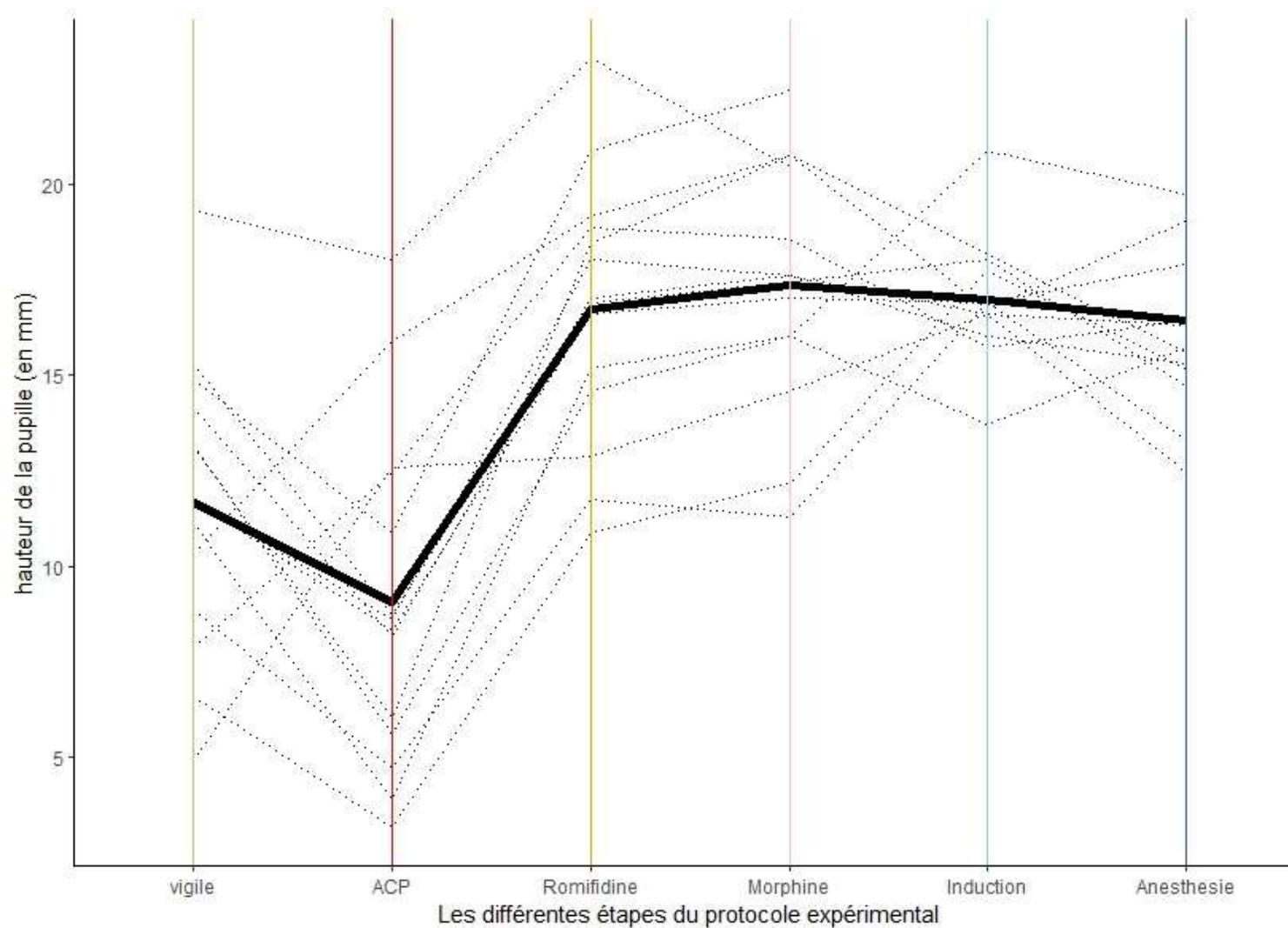


Figure 44 : Évolution de la hauteur de la pupille au cours du protocole expérimental sans l'application du tord-nez. Chaque courbe tracée en pointillé représente l'évolution de la taille de pupille d'un cheval. La courbe tracée en gras représente la moyenne de l'évolution de la taille de la pupille de tous les chevaux. Source : KARAR Saha

De même, les graphiques suivants représentent l'évolution de la taille de la pupille, en longueur (figure 45) et en hauteur (figure 46) pour les mesures réalisées avant mais aussi après l'application du tord-nez (TN). On observe une augmentation de la taille de la pupille, en longueur et en hauteur, chez les chevaux vigiles et tranquilisés avec de l'acépromazine suite à l'application du tord-nez. Après l'administration de la romifidine et après l'administration de la morphine, l'augmentation de la longueur de la pupille est moins importante. Cette longueur est stable après l'induction. Pour la hauteur de la pupille, elle semble ne plus varier sous l'effet du tord-nez après l'administration de la romifidine.

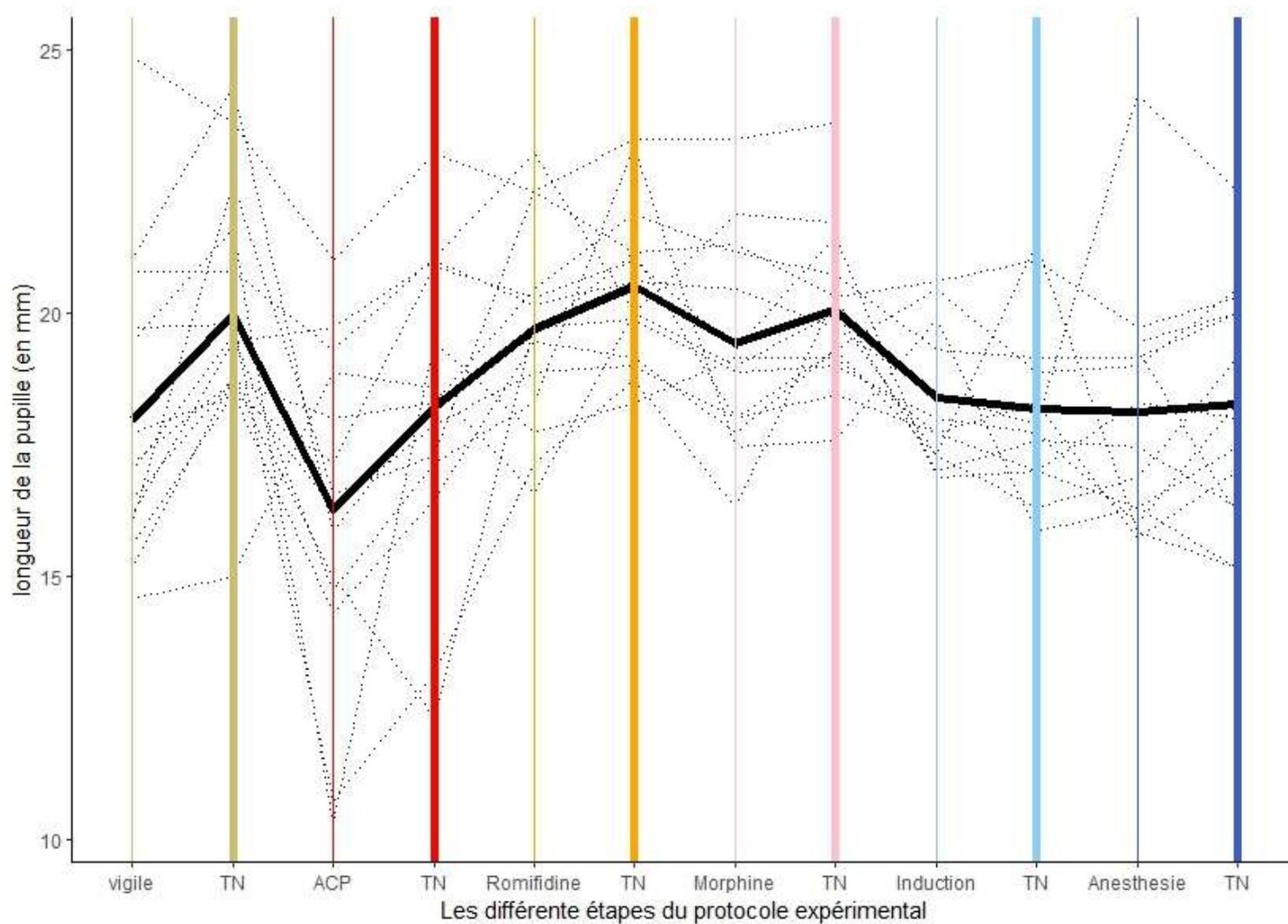


Figure 45 : Évolution de la longueur de la pupille au cours du protocole expérimental sans et avec l'application du tord-nez (TN). Chaque courbe tracée en pointillé représente l'évolution de la taille de pupille d'un cheval. La courbe tracée en gras représente la moyenne de l'évolution de la taille de la pupille de tous les chevaux. Source : KARAR Sahara

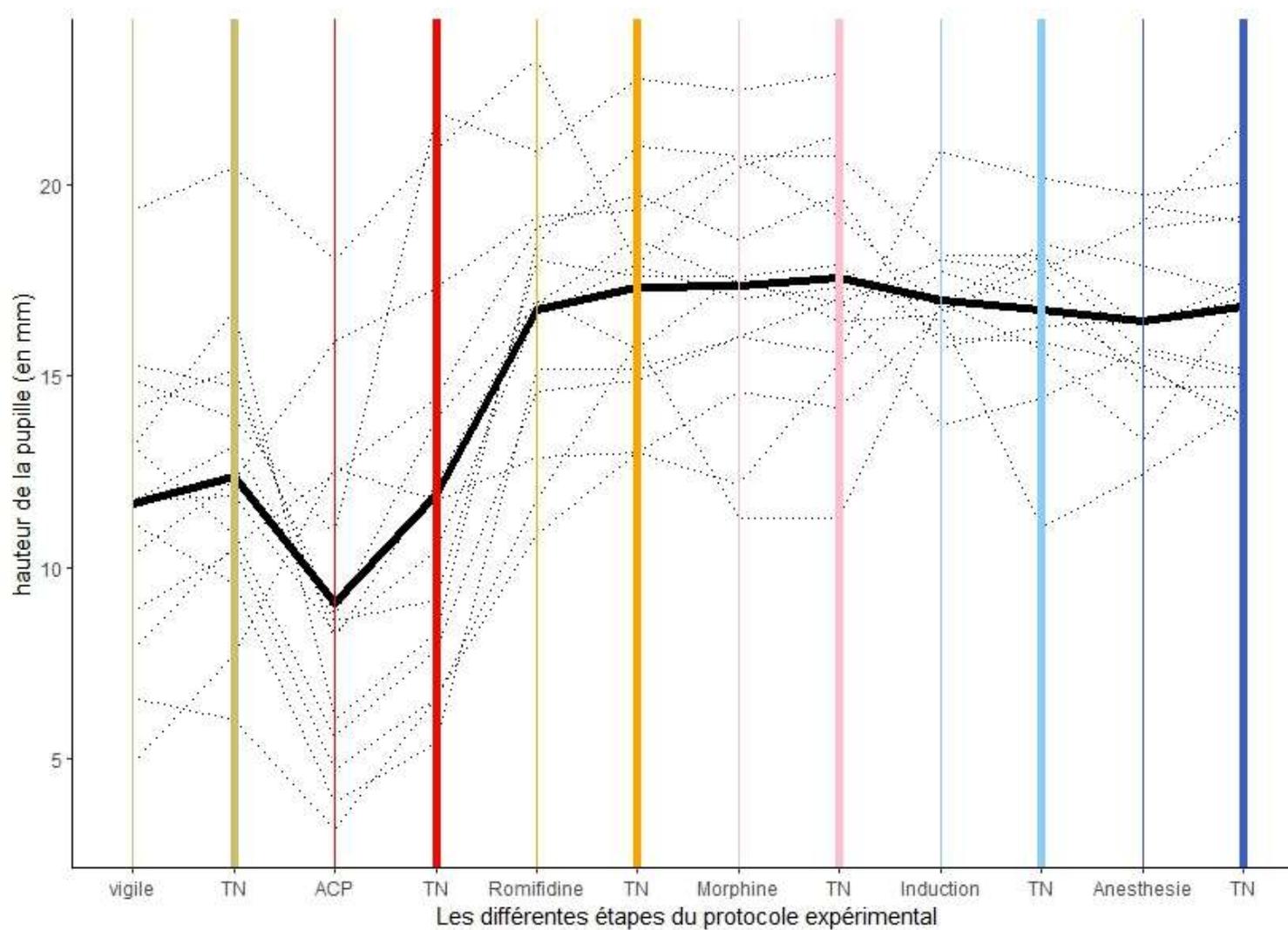


Figure 46 : Évolution de la hauteur de la pupille au cours du protocole expérimental sans et avec l'application du tord-nez (TN). Chaque courbe tracée en pointillé représente l'évolution de la taille de pupille d'un cheval. La courbe tracée en gras représente la moyenne de l'évolution de la taille de la pupille de tous les chevaux. Source : KARAR Sahara

III. Discussion

Les objectifs de cette étude expérimentale étaient :

- D'évaluer si l'application du tord-nez induisait un RDP chez le cheval mesurable par pupillométrie.
- En cas de réponse positive à cette question, de déterminer l'évolution du RDP induit par la pose du tord-nez au cours de l'administration de chaque molécule composant le protocole de prémédication, d'induction et de maintenance de l'anesthésie générale chez le cheval.

Notre étude expérimentale, réalisée sur un effectif de 14 chevaux, a mis en évidence que le tord-nez entraînait une augmentation de la taille de la pupille chez le cheval vigile et chez le cheval tranquilisé avec de l'acépromazine. Cette dilatation pupillaire peut être assimilée à la réalisation du RDP. Cette dilatation pupillaire ne semble pas être conservée à partir de l'administration et des effets de la romifidine, marquant le début de l'analgésie dans notre protocole.

De plus, nous avons pu observer qu'en dehors de l'application du tord-nez, les molécules du protocole anesthésique semblent avoir influé sur la taille de la pupille.

1. Effet du tord-nez sur la taille de la pupille chez le cheval vigile (T0)

Cette étude a montré que l'application du tord-nez entraîne une augmentation de la taille de la pupille chez le cheval vigile sans différence significative entre l'augmentation en hauteur et en longueur.

En faisant l'hypothèse que le tord-nez induit une douleur, le comportement de la pupille du cheval peut être rapproché de celui de la pupille de l'homme : un réflexe de dilatation pupillaire est induit par la douleur (Larson et Berhends, 2015). L'application du tord-nez déclencherait donc une dilatation pupillaire, significative en longueur, chez le cheval vigile. Ces résultats suggèrent que le cheval présenterait un RDP similaire à celui de l'homme. Néanmoins, même si le cheval présente une dilatation de la pupille suite au stimulus douloureux similaire à l'homme, nous attendions en priorité une augmentation de la hauteur de la pupille, puisque les fibres musculaires radiales sont plus développées sur l'axe verticale du muscle dilatateur de l'iris du cheval (Gelatt et al., 2021), ce qui n'est pas démontré par nos résultats. Le faible effectif étudié pourrait expliquer, malgré la tendance observée, que la hauteur ne soit pas significativement différente avant et après l'application du tord-nez. De plus, le stress du cheval suite au premier abord de l'opérateur a pu entraîner une augmentation de la taille de la pupille affectant la première mesure et donc l'amplitude de la différence induite par le stimulus douloureux. Également, nos mesures présentent une variabilité non négligeable qui pourrait s'expliquer par le stress individu-dépendant.

2. Effet de l'acépromazine (T1)

Trente minutes après l'administration de l'acépromazine, le stimulus douloureux a entraîné une augmentation de la taille de la pupille plus marquée en hauteur qu'en longueur. Ces résultats suggèrent que l'acépromazine n'inhibe pas le RDP. Administrée seule, cette molécule n'a pas montré d'effet analgésique chez le cheval (Love et al., 2012 ; Pilsworth et Dyson, 2015). En regard de l'utilisation de la pupillométrie en médecine humaine, la présence d'un tel réflexe est alors attendue après l'administration d'acépromazine seule, puisqu'elle ne présente pas de propriétés analgésiques, ce qui est le cas dans cette étude.

La dilatation de la pupille était significativement différente entre T0 (cheval mesuré vigile) et T1 (cheval mesuré 30 minutes après l'administration de l'acépromazine) dans le sens de la hauteur. Cette dilatation était plus grande après l'administration l'acépromazine que sur cheval vigile non tranquilisé. L'acépromazine semble donc potentialiser le RDP induit par une stimulation douloureuse. L'acépromazine est un inhibiteur des récepteurs adrénérgiques et dopaminérgiques (Barletta et al., 2023). Plusieurs espèces de mammifères possèdent des récepteurs adrénérgiques au niveau des synapses neuromusculaires du muscle dilatateur de l'iris (Gelatt et al., 2021). On peut faire l'hypothèse ici que l'acépromazine a inhibé les récepteurs adrénérgiques présents dans ces synapses, entraînant un relâchement du muscle dilatateur de l'iris. La taille de la pupille était alors uniquement dépendante du muscle sphincter iridien, dont le tonus a entraîné une diminution de la taille de la pupille initiale à la mesure du RDP comme chez le chien chez qui l'acépromazine provoque un myosis (Micieli et al. 2018). L'application du tord-nez aurait alors entraîné une dilatation plus conséquente puisque la taille initiale de la pupille était artificiellement diminuée par l'acépromazine. Sa taille était en effet plus petite à T1 par rapport à celle mesurée à T0 (cheval vigile).

De plus, les chevaux étant tranquilisés avec l'effet de l'acépromazine, ils étaient peu à pas soumis au stress suite à l'abord de l'opérateur, ce qui limite la dilatation pupillaire précoce qui a pu avoir lieu à T0 (mesures sur cheval vigile). Nous ne pouvons pas faire le parallèle des effets de cette molécule sur l'homme car elle n'est utilisée que chez les chevaux, les chats et les chiens principalement. Les cas reportés d'administration humaine sont accidentels ou datent d'essais cliniques ne visant pas à mesurer la taille de la pupille (Kamali et al., 2013)

3. Effet de la romifidine (T2)

La romifidine semble avoir inhibé le RDP en réponse au stimulus nociceptif. La romifidine est un $\alpha 2$ -agoniste utilisé chez le cheval pour ses propriétés sédatives et analgésiques (England et Clarke, 1996 ; Spadavecchia et al., 2005 ; Valverde, 2010). Ces résultats sont similaires à ceux observés chez l'homme. Les $\alpha 2$ -agonistes comme la clonidine ou la dexmédétomidine réduisent la taille de la pupille et inhibe le RDP chez l'homme (Daniel et al., 1995 ; Larson et Talke, 2001) même si un suivi de l'analgésie peropératoire par l'IPD serait possible chez l'homme lors d'une anesthésie avec une perfusion continue à débit constant de dexmédétomidine (Stefanini et al. 2023). Par contre, la clonidine entraîne une mydriase chez les animaux (Daniel et al., 1995). Quant à la dexmédétomidine, elle provoque un myosis chez le chien (Micieli et al., 2018) et une mydriase chez le chat (Wolfran et al., 2022).

Dans notre étude, la pupille du cheval se rapproche de celle du chat : l'injection intraveineuse de romifidine a entraîné une mydriase. De fait, cette mydriase déjà en place avant l'application du tord-nez a pu limiter le RDP consécutif à l'application du tord-nez.

4. Effet de la morphine (T3)

Cinq minutes après l'administration de la morphine, le stimulus douloureux n'a pas induit de RDP significatif. La morphine est un opioïde utilisé comme analgésique chez l'homme (Sverrisdóttir et al., 2015 ; Nafziger et Barkin, 2018) et chez le cheval (Sanchez et Robertson, 2014 ; López-Sanromán et al., 2022). Il a été montré que les opioïdes réduisent de manière dose-dépendante le RDP chez l'homme (Larson et al., 1997 ; Barvais et al., 2003). Cette réduction du RDP pour un même stimulus nociceptif donné a été obtenue dans les cinq minutes après administration d'un bolus d'opioïde chez l'homme anesthésié (Wildemeersch et al., 2018b). Néanmoins, nous ne pouvons exclure l'effet de la romifidine qui était encore présent et qui a pu inhiber le réflexe. De fait, nous ne pouvons conclure sur l'effet propre à la morphine sur le RDP du cheval, si ce n'est qu'elle n'a pas levé l'inhibition qui était déjà présente à cause de la romifidine.

5. Effet de l'induction au diazépam et à la kétamine (T4)

Ensuite, après l'induction des chevaux, la taille de la pupille n'était pas significativement différente avant et après l'application du tord-nez. Contrairement aux observations précédentes, la variation de la pupille a été inversée à T4 : nous avons mesuré une légère réduction de la taille de la pupille dans le sens de la longueur et de la hauteur. Cette variation n'était pas significativement différente de celle obtenue à T3.

Si on compare avec les observations faites chez l'homme : une seule étude s'est intéressée à la persistance du RDP suite à une induction à la kétamine, à notre connaissance. Cette étude a montré qu'une dilatation pupillaire était présente suite à une stimulation téτανique douloureuse sur un échantillon de 24 enfants dont l'anesthésie avait été induite par un bolus de kétamine (Sabourdin et al., 2018). Quant au diazépam, son influence sur le RDP n'a jamais été étudié à notre connaissance. Par contre, il semblerait qu'il n'influe pas sur le contrôle des muscles iridiens (Hou et al., 2007). On s'attendrait de fait à ce qu'il ne limite pas le RDP. De fait, nos résultats apparaissent contraires aux observations faites chez l'homme. Cette différence pourrait s'expliquer par le fait que les chevaux ont reçu, au préalable, des analgésiques : la romifidine et la morphine qui peut mettre du temps avant d'être totalement active (Sanchez et Robertson, 2014). De fait, l'action plus importante à T4 de la morphine administrée à T3 pourrait avoir d'autant plus inhibé le RDP à T4 et l'effet de la romifidine administrée à T2 était toujours présent à T4. On ne peut également exclure que le stimulus nociceptif provoqué par le tord-nez ne soit pas suffisant suite à l'analgésie aux opioïdes. Ces résultats ne nous permettent pas de conclure sur l'effet de l'induction à la kétamine et au diazépam sur le RDP dans notre étude.

6. Effet de l'anesthésie gazeuse au sévoflurane (T5)

Enfin, la taille de la pupille n'était pas significativement différente avant et après l'application du tord-nez chez les chevaux anesthésiés avec une fraction de sévoflurane expiré à 2%. La variation de la taille de la pupille était à nouveau positive, Elle n'était pas significativement différente de celle obtenue à T4.

L'effet nociceptif du tord-nez peut également être remis en cause ici. Chez l'homme, la pupillométrie a permis de mesurer la dilatation pupillaire du RDP chez des patients sous anesthésie gazeuse au sévoflurane (Sabourdin et al., 2019). Toutefois, il a été récemment décrit que la réactivité de la pupille pouvait être réduite lors d'une anesthésie volatile au sévoflurane, comparée à une anesthésie intraveineuse au propofol (Kang et al., 2023). Également, nous ne pouvons exclure l'effet de la romifidine et de la morphine au temps T5.

Remarque : seules les variations en longueur à T4 et T5 étaient significativement différentes de la variation en longueur à T0. On peut penser que la narcose a eu un effet sur le RDP induit par le tord-nez. Nous ne pouvons donc exclure que le tord-nez ne soit pas un stimulus nociceptif suffisant pour stimuler les chevaux ayant perdu conscience.

7. Validation du modèle d'étude

a. L'échantillon d'animaux

Il a été choisi de travailler sur des chevaux non douloureux admis pour opération chirurgicale élective. Ce point permettait d'exclure la présence de douleur avant la première mesure à T0, et de n'avoir que l'application du tord-nez comme seule stimulation supposée comme douloureuse et nociceptive. Nos résultats s'appliquent donc qu'à des chevaux initialement non douloureux. Sur des chevaux présentant une douleur à T0, une dilatation aurait pu être présente avant l'application du tord-nez et limiter le RDP mesuré.

Les chevaux inclus dans l'étude ne devaient pas être sous traitement médicamenteux avant l'opération chirurgicale. Ce critère permettait de limiter toute influence de molécules autres que celles de notre protocole anesthésique. Seule une administration d'antibiotique (benzylpénicilline par voie intramusculaire ± gentamicine par voie intraveineuse) en prévention de la chirurgie a été réalisée avant nos mesures. Aucune influence de ces antibiotiques, administrés par voie systémique, sur la pupille, les muscles iridiens et les réflexes pupillaires n'a été décrit à notre connaissance. L'administration d'anti-inflammatoire non-stéroïdiens a été réalisée après notre étude.

L'étude a été réalisée sur des chevaux exempts d'affections oculaires et nerveuses connues. Ce point permettait de ne pas réaliser de mesures de la taille de la pupille sur des individus qui pourraient avoir une réactivité altérée de la pupille, notamment face aux variations des tonus sympathique et parasympathique.

b. Le protocole anesthésique

Le protocole anesthésique utilisé comprenait des molécules administrées à des doses couramment utilisées en anesthésie (que ce soit pour la prémédication, l'induction et la maintenance sous anesthésie gazeuse) et en analgésie équine (Barletta et al., 2023). Le protocole choisi est celui qui est régulièrement appliqué aux chevaux présentés pour une opération chirurgicale électorive à la Clinéquine. Aucun cheval inclus dans l'étude n'a présenté de complication suite à l'anesthésie.

c. Choix des temps de prises de mesures

La première mesure a été réalisée à T0 (cheval vigile). Cette mesure servait de témoin pour observer la présence ou non d'une dilatation pupillaire après l'administration des différents analgésiques et anesthésiques de notre protocole.

La mesure à T1 a été réalisée 30 minutes après l'administration de l'acépromazine. L'effet de l'acépromazine serait paroxystique 15 minutes après son administration par voie intraveineuse et pourrait se prolonger jusqu'à deux heures après l'injection (Knych et al., 2018). Les trente minutes d'écart entre d'administration d'amépromazine et la mesure à T1 permettent de réaliser ces mesures sous l'action de l'acépromazine, en s'affranchissant des variabilités individuelles.

La mesure à T2 a été réalisée dix minutes après l'administration de la romifidine. Il a été décrit que ses effets apparaissent entre 5 et 15 minutes après son administration (England et al., 1992). Les mesures de T2 réalisées 10 minutes après l'administration de la romifidine permettaient d'évaluer son effet sur le RDP cumulé à celui de l'acépromazine.

La mesure à T3 a été réalisée 5 minutes après l'administration de la morphine. L'effet analgésique de la morphine s'installe rapidement dans les 10 minutes suivant son administration intraveineuse (Hamamoto-Hardman et al. 2019) et dure longtemps (Sanchez et Robertson, 2014) chez le cheval. On ne peut exclure que les mesures à T3 ne soient pas également sous l'influence de la romifidine, ni que les mesures à T4 et T5 soit sous l'influence de la morphine et de la romifidine cumulées dont les effets ont eu plus de temps pour agir.

De plus, pour éviter toute autre stimulation nociceptive parasite, les dernières mesures ont été réalisées à T5 avant le début de l'opération chirurgicale.

d. Puissance de l'étude

Nos calculs de puissance indiquaient que, dans le cas où nos données suivaient une loi normale, notre effectif de 14 chevaux permettrait de mettre en évidence de manière significative des dilatations de 25% en hauteur et de 15% en longueur dans 80% des études. De telles dilatations sont supérieures à celle utilisée chez l'homme pour le calcul de l'IPD, qui est de 13% (Wildemeersch et al., 2018a ; Sabourdin et al., 2019 ; Packiasabapathy et al., 2021). Nous avons effectivement mesuré des dilatations aussi importantes sur plusieurs chevaux,

notamment aux temps T0 et T1. Des dilatations inférieures à ces valeurs se sont également révélées significatives. De fait, ces éléments sont encourageants pour réaliser de nouvelles études afin de développer cette méthode chez le cheval.

8. Les limites de l'étude

a. Effectif, âge et caractère des animaux de l'étude

L'étude n'a concerné que 14 chevaux. Les conclusions tirées de nos résultats ne peuvent donc pas être généralisées. Des études ultérieures réalisées sur des effectifs plus importants sont ainsi nécessaires pour généraliser ou non nos observations. Néanmoins, notre calcul de puissance réalisé a posteriori montre que cette étude peut confirmer des dilatations pupillaires non négligeables.

Également, l'échantillon de chevaux comprenait une grande partie de jeunes chevaux. La moyenne d'âge des chevaux de l'étude était de 5,6 ($\pm 3,7$) ans [moyennes (\pm écart-type)]. Sur les 14 chevaux de l'étude, six d'entre eux avaient entre deux et trois ans. De fait, il est fort probable que ces jeunes chevaux n'étaient pas encore débourrés (n'ont pas appris à travailler avec l'homme et à être manipuler par l'homme) (Ducellier, 1996). Ainsi, l'approche de l'opérateur et les manipulations réalisées à T0 ont pu être stressantes pour ces jeunes chevaux. Le stress, élevant alors le tonus sympathique, a pu entraîner une dilatation de la pupille avant l'application du tord-nez. De fait, nos variations de taille de pupille mesurées ont pu être sous-estimées, notamment pour la différence de hauteur de pupille. Elle n'était pas significative à T0 mais l'était à T1 (30 minutes après l'acépromazine). On peut alors supposer que la sous-estimation faite à T0 ne s'est pas reproduite à T1, car l'effet de l'acépromazine a rendu les chevaux indifférents à leur environnement.

De plus, la moitié des chevaux étudiés ont été admis pour une castration. Dans la majorité des cas, la motivation est d'ordre comportementale pour décider de castrer un cheval (Meunier, 2000). Les chevaux de l'étude admis pour castration pouvaient donc être très sensibles et présenter un comportement les rendant difficiles à la manipulation de l'homme. De fait, ces chevaux pouvaient être plus enclins à être affectés par nos manipulations. L'effet ainsi engendré sur nos mesures peut ainsi être le même que celui engendré par le stress dans le paragraphe précédent.

b. Influences de facteurs extérieurs à l'étude

Les facteurs variants choisis dans notre étude étaient l'effet des différents anesthésiques et analgésiques administrés, ainsi que l'application ou non du tord-nez. Or, des facteurs environnementaux ont également varié.

Les mesures ont été réalisées dans trois salles différentes (le box d'hospitalisation, le box d'induction et le bloc opératoire). Même si, pour rappel, la lumière ambiante n'affecte pas le RDP chez l'homme (Höfle et al., 2008), les chevaux n'ont pas été soumis à la même

luminosité pendant les mesures, puisque le deuxième œil du cheval n'était pas caché pendant nos mesures. De plus, entre le box d'hospitalisation et le box d'induction, les chevaux ont dû marcher à l'extérieur, à la lumière du jour, qui pouvait être vive. L'adaptation de l'œil du cheval à une nouvelle luminosité pouvant prendre plusieurs minutes (Miller et Murphy, 2016), ces éléments non contrôlés ont pu faire varier la taille de la pupille. La mesure sans tord-nez réalisée à chaque temps T_n permet de réduire cette influence pour la mesure de nos variations pupillaires.

Comme expliqué précédemment, les chevaux ont pu être stressés pendant l'étude puisqu'ils ne connaissaient ni le prototype, ni l'opérateur, ni les manipulations réalisées. Les lieux étaient également inconnus pour ces chevaux. Les chevaux hospitalisés la veille de l'opération et donc la veille de nos mesures ont été soumis à diverses sources de stress (Petitgand, 2015).

c. Utilisation de notre prototype

Le prototype utilisé a été créé pour cette étude. Nous n'avons donc aucun recul sur son utilisation. Aucune autre étude n'a utilisé un appareil similaire pour mesurer la taille de la pupille du cheval à notre connaissance. Néanmoins, les valeurs de taille de pupille mesurées dans notre étude sont compatibles avec les mesures pupillométriques obtenues par photographie lors d'une étude visant à évaluer l'effet mydriatique du tropicamide 1% sur l'œil du cheval (McMullen Jr et al., 2014). En outre, nous n'avons noté aucune affection oculaire après notre protocole chez les chevaux ayant participé à cette étude.

Lors de nos mesures, il est arrivé que le pupillomètre distingue des éléments autres de la pupille. Ces artefacts sont dus à des éléments très foncés visibles par l'appareil (figure 47), comme des parties plus sombres de l'iris. Après discussion avec le concepteur du pupillomètre suite à nos premiers essais, nous avons été avertis que ces artefacts étaient compris dans la mesure seulement à condition qu'ils soient en contact avec la tache verte matérialisant la pupille. De fait, l'opérateur devait vérifier l'absence d'artefacts liés à la pupille sur l'écran, ce qui a pu allonger le temps de mesure dans quelques cas. Ces éléments pourraient ainsi être améliorés pour la conception d'un pupillomètre adapté au cheval.

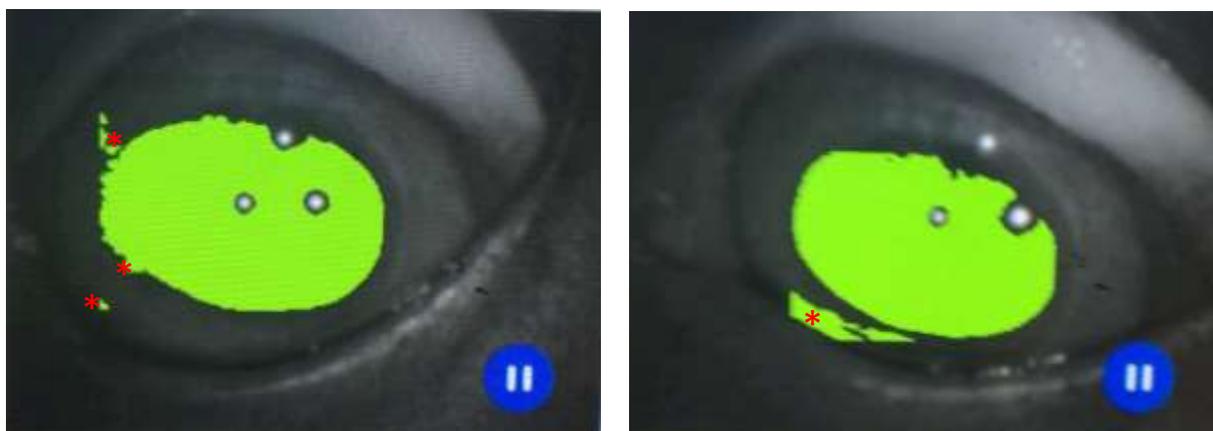


Figure 47 : Photos d'exemples d'artefacts distingués par le pupillomètre. Les artefacts sont les éléments verts situés en dehors de la pupille. Ils sont ici marqués par un astérisque rouge. Source : KARAR Sahara

L'utilisation du pupillomètre a pu présenter des biais sur nos mesures. Nous avons approché un objet proche de l'œil du cheval, ce qui a pu déclencher une contraction de la pupille avec le réflexe d'accommodation (Gelatt et al., 2021) et un stress chez les chevaux qui a pu dilater la pupille. De plus, selon la taille des chevaux, la forme de leur crâne et la présence ou non des doigts de l'opérateur pour maintenir les paupières ouvertes, nous ne pouvons confirmer que la distance entre l'appareil et l'œil du cheval fut constante sur toute la durée de l'étude, ce qui a pu entraîner des biais dans les mesures entre les différents chevaux. Ainsi, des améliorations sont donc à envisager pour la conception de l'appareil pour une utilisation chez cette espèce, même si ici, nos mesures sont compatibles avec la réalité.

Aussi, nous avons réalisé des mesures prises sur photos pour mesurer l'amplitude d'un réflexe. Le réflexe évoluant dans le temps, il est possible que le maximum de dilatation n'ait pas pu être mesuré. Le choix de travailler sur photos a été fait car nous travaillons avec des animaux vigiles, qui pouvaient se déplacer et notre prototype pouvait mesurer des artefacts. Prendre des mesures sur vidéos n'était, de fait, pas réalisable avec ce prototype.

d. Stimulus nociceptif choisi

Nous avons utilisé le tord-nez en faisant l'hypothèse qu'il était un stimulus nociceptif. Le mécanisme du tord-nez est toujours controversé aujourd'hui et il ne fait pas partie des stimuli nociceptifs validés pour une utilisation chez le cheval. Nous ne pouvons donc pas confirmer que son effet était effectivement et suffisamment nociceptif lors de notre étude.

e. Effet cumulé des molécules administrées

Dans notre étude, la romifidine administrée à T2 a entraîné une mydriase. Des dilatations pupillaires n'ont pas été observées après T2. La durée d'action de la romifidine est d'environ une heure (Moens et al., 2003). Il ne s'est écoulé que trente minutes entre T2 et T5. De fait, nous ne pouvons conclure à l'effet propre à chaque molécule administrée entre T3 et T5 inclus, qui a pu être masqué par l'effet mydriatique de la romifidine.

9. Études ultérieures

Suite à cette première étude visant à évaluer l'existence du RDP chez le cheval et la possibilité de développer la pupillométrie pour évaluer la douleur et la nociception chez cette espèce, des études ultérieures sont ainsi nécessaires.

Pour ces études, des effectifs de chevaux plus importants seraient nécessaires avec des âges plus avancés notamment. Il serait pratique que les chevaux connaissent l'opérateur, les lieux et l'appareil avant de commencer les mesures pour limiter l'influence du stress.

L'utilisation d'un stimulus nociceptif validé chez le cheval serait également nécessaire. Pour cela, il faudrait alors que le cheval soit placé dans une salle seul pour limiter les risques pour l'opérateur. Cela nécessite que le pupillomètre soit fixé sur le cheval. De fait, la forme du

pupillomètre pourrait également être revisitée. Des lunettes, un bonnet ou un casque fixé à la tête du cheval seraient ainsi intéressants, en plaçant la caméra face à un des deux yeux et en rendant opaque la coque entourant chaque œil. Diverses formes pourraient être utilisés comme les exemples de la figure 48.



Figure 48 : Exemples de modifications possibles de la forme du pupillomètre adapté au cheval. La première photo (en haut à gauche) est un pupillomètre humain sous forme de lunettes opaques. Source : Charier et al., 2017. La deuxième photo (en haut à droite) est une paire de lunettes anti-UV commercialisée pour les chevaux. Source : Le Paturon. La troisième photo (en bas à gauche) est un masque de protection pour l'œil du cheval, utilisé en centre hospitalier notamment. Source : Cheval-Energy. La dernière photo (en bas à droite) est un bonnet utilisé pour les chevaux de courses. Source : Finntack.

De plus, cela pourrait limiter l'influence de l'environnement. Par exemple, cette forme de pupillomètre pourrait annuler l'effet du réflexe d'accommodation et le stress dû à l'approche de l'appareil, et aussi fixer la distance entre la caméra du pupillomètre et l'œil du cheval. Si ce casque place l'œil controlatéral dans l'obscurité, les déplacements du cheval qui

pourraient l'exposer à une lumière plus vive n'influeraient pas sur la taille de la pupille. Également, cette forme permettrait de mesurer la pupille par vidéo et donc d'apprécier le réflexe dans le temps, afin de déterminer son amplitude, sa latence et sa durée.

Les études futures seraient à réaliser pour les différentes molécules qui pourraient être administrées individuellement, pour éviter que l'effet d'une molécule masque l'effet de la molécule suivante comme à partir de T2 dans notre étude. Il serait intéressant de mesurer le RDP chez des chevaux sous sédation avec d'autres α 2-agoniste, comme la détomidine et la xylazine, et à des doses différentes. Des chevaux utilisés pour l'expérimentation animale seraient ainsi nécessaires. Ces études pourraient ainsi confirmer ou non la présence d'un RDP chez le cheval vigile, tranquilisé, sous sédation et anesthésié.

Il pourrait être possible de réaliser un IPD adapté au cheval également. Ce score permettrait de rendre les mesures objectives et sans nécessité de connaissances particulières de la part de l'opérateur. Pour le réaliser, l'utilisation de l'algorithme utilisé chez l'homme pourrait être faite dans un premier temps, avec une dilatation de 13% en valeur de référence et des stimulations électriques cutanées variant de 10 à 60mA augmentant par palier de 10mA (Wildemeersch et al., 2018a ; Sabourdin et al., 2019 ; Packiasabapathy et al., 2021). Il faudrait évaluer si le score IPD diminue effectivement après l'administration d'analgésique, et si des anesthésies avec des scores IPD faibles précèdent une période postopératoire confortable et sans complication pour le cheval. Dans le cas contraire, des valeurs de références adaptées au cheval seraient à rechercher.

IV. Conclusion de la partie expérimentale

Cette étude expérimentale a mis en évidence une variation de la taille de la pupille suite à l'application du tord-nez, chez les chevaux vigiles et tranquilisés avec de l'acépromazine. Cette variation semble avoir été bloquée par l'effet de la romifidine, première molécule ayant des propriétés analgésiques utilisée dans la séquence de notre protocole d'anesthésie générale. Ces éléments mettent en évidence qu'une dilatation pupillaire réflexe, en réponse à une stimulation considérée comme douloureuse, existerait chez le cheval. La mise en parallèle de ces résultats avec les observations faites chez l'homme offre un argument en faveur d'une possibilité de développer la pupillométrie chez le cheval. Des études ultérieures sont nécessaires pour confirmer ou infirmer nos résultats, et évaluer l'effet propre à chaque molécule utilisée, dans le cadre du développement de la pupillométrie chez le cheval.

CONCLUSION

Ce travail a permis, dans un premier temps, de développer un pupillomètre (appareil de mesure de la taille de la pupille) adapté à l'anatomie de l'œil du cheval. Puis l'utilisation de la pupillométrie pour mesurer la douleur et la nociception de manière objective dans cette espèce a été évaluée. L'évaluation objective de la douleur est importante pour pouvoir adapter les traitements antalgiques.

L'étude bibliographique a permis de comprendre sur quels principes anatomiques et physiologiques s'appuyait la pupillométrie pour mesurer la douleur et la nociception chez l'homme. Elle se base sur le réflexe de dilatation pupillaire, mettant en jeu le système nerveux autonome et les muscles de l'iris. Ce réflexe est déclenché par un stimulus douloureux, nociceptif ou stressant. Il peut aussi être influencé par des paramètres internes et externes à l'individu. L'étude a montré différents avantages à l'utilisation de la pupillométrie, d'abord chez l'homme anesthésié mais aussi chez l'homme vigile parfois privé de communication verbale.

Avant de réaliser un prototype de pupillomètre adapté au cheval, des comparaisons anatomiques de l'œil et du système nerveux autonome ont été réalisées entre l'homme et le cheval. Les différences rencontrées ont été isolées pour adapter le pupillomètre en conséquence. Les similitudes ont encouragé notre hypothèse selon laquelle la pupillométrie pourrait être applicable au cheval. Une étude préliminaire a été réalisée afin de voir si la pupille du cheval se comportait de façon similaire à celle de l'homme. Le stimulus utilisé était l'application d'un tord-nez. Nous avons fait l'hypothèse que le tord-nez était un stimulus douloureux. Les résultats obtenus n'ont pas contredit cette hypothèse, ce qui a motivé la réalisation du prototype.

L'étude expérimentale a été réalisée sur des chevaux admis à la Clinéquine pour des opérations chirurgicales électives. La variation de taille de la pupille a été évaluée à l'aide du prototype réalisé. L'évaluation a consisté en une mesure de la taille de la pupille avant et après l'application d'un tord-nez. Pour chaque cheval, cette évaluation a été répétée à plusieurs moments, chacun séparé par l'administration des différentes molécules du protocole anesthésique utilisé, au cours de la prémédication et du début d'anesthésie. Ces mesures ont permis d'apprécier l'effet des différentes molécules sur le réflexe de dilatation pupillaire. Les résultats obtenus secondent l'hypothèse que la pupillométrie serait applicable au cheval. De nouvelles adaptations du pupillomètre pourraient faciliter son utilisation.

Plusieurs études seront nécessaires pour confirmer ou infirmer les résultats de cette première étude concernant l'application d'un pupillomètre au cheval pour mesurer la douleur et la nociception.

BIBLIOGRAPHIE

- Aissou, Mourad, Aurelie Snauwaert, Claire Dupuis, Arthur Atchabahian, Frederic Aubrun, et Marc Beaussier. 2012. « Objective Assessment of the Immediate Postoperative Analgesia Using Pupillary Reflex Measurement: A Prospective and Observational Study » [en ligne]. *Anesthesiology* 116 (5): 1006-12. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e318251d1fb>. [consulté le 17 mars 2023]
- Barletta, Michele, Jane Quandt, et Rachel Reed. 2023. *Equine anesthesia and pain management. A color Handbook*. CRC Press Taylor & Francis, 271 p.
- Barone, R. 2004. *Anatomie comparée des mammifères domestiques. Tome 6. Neurologie I. Système nerveux central*. Vigot, 652 p.
- . 2010. *Anatomie comparée des mammifères domestiques. Tome 7. Neurologie II. Système nerveux périphérique, glandes endocrines, esthésiologie*. Vigot, 838 p.
- Barvais, L., E. Engelman, J. M. Eba, E. Coussaert, F. Cantraine, et G. N. Kenny. 2003. « Effect Site Concentrations of Remifentanyl and Pupil Response to Noxious Stimulation » [en ligne]. *British Journal of Anaesthesia* 91 (3): 347-52. <https://doi.org/10.1093/bja/aeg178>. [consulté le 27 juin 2023]
- Berthoud, Vivien, Maxime Nguyen, Anouck Appriou, Omar Ellouze, Mohamed Radhouani, Tiberiu Constandache, Sandrine Grosjean, et al. 2020. « Pupillometry Pain Index Decreases Intraoperative Sufentanyl Administration in Cardiac Surgery: A Prospective Randomized Study » [en ligne]. *Scientific Reports* 10 (1): 21056. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-78221-5>. [consulté le 1^{er} mai 2023]
- Bitsios, P., E. Szabadi, et C. M. Bradshaw. 1998. « Sensitivity of the Fear-Inhibited Light Reflex to Diazepam » [en ligne]. *Psychopharmacology* 135 (1): 93-98. <https://doi.org/10.1007/s002130050489>. [consulté le 6 juin 2023]
- Bontemps, Justine. 2013. « Anatomie du système nerveux autonome du cheval, illustration à l'aide d'un cédérom ». Oniris - Ecole nationale vétérinaire de Nantes, 104p.
- Bouffard, Marc A. 2019. « The Pupil » [en ligne]. *Continuum (Minneapolis, Minn.)* 25 (5): 1194-1214. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000771>. [consulté le 19 avril 2023]
- Carregaro, Adriano B., Stelio P. L. Luna, Maria Isabel Mataqueiro, et Antonio de Queiroz-Neto. 2007. « Effects of Buprenorphine on Nociception and Spontaneous Locomotor Activity in Horses » [en ligne]. *American Journal of Veterinary Research* 68 (3): 246-50. <https://doi.org/10.2460/ajvr.68.3.246>. [consulté le 16 juin 2023]
- Chapman, C. Richard, Shunichi Oka, David H. Bradshaw, Robert C. Jacobson, et Gary W. Donaldson. 1999. « Phasic Pupil Dilation Response to Noxious Stimulation in Normal Volunteers: Relationship to Brain Evoked Potentials and Pain Report » [en ligne]. *Psychophysiology* 36 (1): 44-52. <https://doi.org/10.1017/S0048577299970373>. [consulté le 17 mars 2023]
- Charier, David, Cyril Bertheaux, Daniel Zantour, Frédéric Roche, et Serge Molliex. 2017. « Intérêt de la pupillométrie pour l'évaluation de la douleur » [en ligne]. *Douleurs : Évaluation -*

Diagnostic - Traitement 18 (5): 213-22. <https://doi.org/10.1016/j.douler.2017.08.001>. [consulté le 18 juin 2023]

Charier, David, Marie-Charlotte Vogler, Daniel Zantour, Vincent Pichot, Alexandre Martins-Baltar, Marjolaine Courbon, Frédéric Roche, François Vassal, et Serge Molliex. 2019. « Assessing pain in the postoperative period: Analgesia Nociception Index™ versus pupillometry » [en ligne]. *BJA: British Journal of Anaesthesia* 123 (2): e322-27. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2018.09.031>. [consulté le 2 mai 2023]

Chatfield, Mark, et Adrian Mander. 2009. « The Skillings–Mack test (Friedman test when there are missing data) » [en ligne]. *The Stata journal* 9 (2): 299-305. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2761045/> [consulté le 14 juin 2023]

Chedevergne, S. 2015. « Évolution de la contention physique chez les chevaux en lien avec la féminisation du métier de vétérinaire équin ». Thèse de Doctorat Vétérinaire (Maisons-Alfort). 138 p.

Cheval-Energy. Kruise Masque Protège Oeil Equivet [en ligne]. URL : https://www.cheval-energy.com/fr/masque-protège-oeil-equivet-kruise.html?ipa=1418&bt_product_attribute=1418&gclid=Cj0KCQjw6KunBhDxARIsAKFUGs9zxiMBwUqA6CVIF2ovXB_1N0TZxSuejBYvORwcrwrtP9z5I0hHW8I0aAmdKEALw_wcB# [consulté le 8 juin 2023]

Connelly, Mark A., Jacob T. Brown, Gregory L. Kearns, Rawni A. Anderson, Shawn D. St Peter, et Kathleen A Neville. 2014. « Pupillometry: a Non-Invasive Technique for Pain Assessment in Paediatric Patients » [en ligne]. *Archives of disease in childhood* 99 (12): 1125-31. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2014-306286>. [consulté le 2 mai 2023]

Constant, I., M. -C. Nghe, L. Boudet, J. Berniere, S. Schroyer, R. Seeman, et I. Murat. 2006. « Reflex Pupillary Dilatation in Response to Skin Incision and Alfentanil in Children Anaesthetized with Sevoflurane: A More Sensitive Measure of Noxious Stimulation than the Commonly Used Variables » [en ligne]. *British Journal of Anaesthesia* 96 (5): 614-19. <https://doi.org/10.1093/bja/ael073>. [consulté le 19 juin 2023]

Cullen, David J., Edmond I. Eger, Wendell C. Stevens, N Ty Smith, Thomas H. Cromwell, Bruce F. Cullen, George A. Gregory, et al. 1972. « Clinical Signs of Anesthesia » [en ligne]. *Anesthesiology* 36 (1): 21-36. <https://doi.org/10.1097/00000542-197201000-00005>. [consulté le 9 mai 2023]

Daglish, Jodie, et Khursheed R. Mama. 2016. « Pain: Its Diagnosis and Management in the Rehabilitation of Horses » [en ligne]. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice, Rehabilitation of the Equine Athlete*, 32 (1): 13-29. <https://doi.org/10.1016/j.cveq.2015.12.005>. [consulté le 18 juin 2023]

Dai, Francesca, Matthew Leach, Amelia Mari MacRae, Michela Minero, et Emanuela Dalla Costa. 2020. « Does Thirty-Minute Standardised Training Improve the Inter-Observer Reliability of the Horse Grimace Scale (HGS)? A Case Study » [en ligne]. *Animals* 10 (5): 781. <https://doi.org/10.3390/ani10050781>. [consulté le 19 juin 2023]

- Daniel, Malcolm, Merlin D. Larson, Edmond I. Eger II, Marian Noorani, et Richard B. Weiskopf. 1995. « Fentanyl, Clonidine, and Repeated Increases in Desflurane Concentration, but Not Nitrous Oxide or Esmolol, Block the Transient Mydriasis Caused by Rapid Increases in Desflurane Concentration » [en ligne]. *Anesthesia & Analgesia* 81 (2): 372. [consulté le 27 avril 2023]
- Drummond, Peter D., et Katie J. R. Clark. 2023. « The Sensory and Affective Components of Pain Differentially Shape Pupillary Dilatation during Cold Pressor Tests » [en ligne]. *Autonomic Neuroscience* 246 (mai): 103084. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2023.103084>. [consulté le 9 mai 2023]
- Ducellier, K. 1996. « Le débouillage du cheval ». Thèse, Thèse de Doctorat Vétérinaire (Lyon). 98 p.
- Ellermeier, Wolfgang, et Wolfgang Westphal. 1995. « Gender Differences in Pain Ratings and Pupil Reactions to Painful Pressure Stimuli » [en ligne]. *PAIN* 61 (3): 435. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(94\)00203-Q](https://doi.org/10.1016/0304-3959(94)00203-Q). [consulté le 22 juin 2023]
- England, G. C., et K. W. Clarke. 1996. « Alpha 2 Adrenoceptor Agonists in the Horse--a Review » [en ligne]. *The British Veterinary Journal* 152 (6): 641-57. [https://doi.org/10.1016/s0007-1935\(96\)80118-7](https://doi.org/10.1016/s0007-1935(96)80118-7). [consulté le 17 juin 2023]
- England, G. C. W., K. W. Clarke, et L. Goossens. 1992. « A Comparison of the Sedative Effects of Three α_2 -Adrenoceptor Agonists (Romifidine, Detomidine and Xylazine) in the Horse » [en ligne]. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 15 (2): 194-201. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.1992.tb01007.x>. [consulté le 21 juin 2023]
- Finntack. Bonnet de course Zilco [en ligne]. URL : <https://finntack.com/fr/pour-le-cheval/bonnet-de-course-zilco-filet-cupules-et-oreilles> [consulté le 8 juin 2023]
- Fischer, Iben W., Tine M. Hansen, Dina Lelic, Anne Brokjaer, Jens Frøkjær, Lona L. Christrup, et Anne E. Olesen. 2017. « Objective Methods for the Assessment of the Spinal and Supraspinal Effects of Opioids » [en ligne]. *Scandinavian Journal of Pain* 14 (1): 15-24. <https://doi.org/10.1016/j.sjpain.2016.10.001>. [consulté le 6 avril 2022]
- Flakoll, Benjamin, Ahmed B. Ali, et Carl Y. Saab. 2017. « Twitching in Veterinary Procedures: How Does This Technique Subdue Horses? » [en ligne] *Journal of Veterinary Behavior* 18 (mars): 23-28. <https://doi.org/10.1016/j.jveb.2016.12.004>. [consulté le 28 septembre 2022]
- Fowler, Murray E. 2008. *Restraint and Handling of Wild and Domestic Animals 3rd Edition*. Wiley Blackwell. 470p.
- Gelatt, K. N., Brian C. Gilger, et T.J Kern. 2021. *Veterinary ophthalmology. 6th edition. Volume 1 & 2*. Wiley-Blackwell. 2752p.
- Graubner, C., V. Gerber, M. Doherr, et C. Spadavecchia. 2011. « Clinical application and reliability of a post abdominal surgery pain assessment scale (PASPAS) in horses » [en ligne]. *The Veterinary Journal* 188 (2): 178-83. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2010.04.029>. [consulté le 20 juin 2023]
- Guglielminotti, Jean, France Mentré, Johann Gaillard, Mohamed Ghalayini, Philippe Montravers, et Dan Longrois. 2013. « Assessment of pain during labor with pupillometry: a prospective

- observational study » [en ligne]. *Anesthesia and Analgesia* 116 (5): 1057-62. <https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e31828a7218>. [consulté le 1^{er} mai 2023]
- Hayreh, S. S., R. H. Kardon, D. L. McAllister, et P. J. Fleury. 1991. « Acepromazine. Effects on Intraocular Pressure » [en ligne]. *Archives of Ophthalmology (Chicago, Ill.: 1960)* 109 (1): 119-24. <https://doi.org/10.1001/archopht.1991.01080010121043>. [consulté le 5 juin 2023]
- Hernández-Avalos, I., D. Mota-Rojas, J. E. Mendoza-Flores, A. Casas-Alvarado, K. Flores-Padilla, A. E. Miranda-Cortes, F. Torres-Bernal, J. Gómez-Prado, et P. Mora-Medina. 2021. « Nociceptive pain and anxiety in equines: Physiological and behavioral alterations » [en ligne]. *Veterinary World* 14 (11): 2984-95. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2021.2984-2995>. [consulté le 28 mai 2023]
- Höfle, Marion, Ramona Kenntner-Mabiala, Paul Pauli, et Georg W. Alpers. 2008. « You Can See Pain in the Eye: Pupillometry as an Index of Pain Intensity under Different Luminance Conditions » [en ligne]. *International Journal of Psychophysiology* 70 (3): 171-75. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2008.06.008>. [consulté le 5 avril 2022]
- Hou, R. H., E. R. Samuels, R. W. Langley, E. Szabadi, et C. M. Bradshaw. 2007. « Arousal and the Pupil: Why Diazepam-Induced Sedation Is Not Accompanied by Miosis » [en ligne]. *Psychopharmacology* 195 (1): 41-59. <https://doi.org/10.1007/s00213-007-0884-y>. [consulté le 20 juin 2023]
- Huybrechts, Isabelle, Luc Barvais, Anne Ducart, Edgard Engelman, Denis Schmartz, et Marc Koch. 2006. « Assessment of Thoracic Epidural Analgesia During General Anesthesia Using Pupillary Reflex Dilation: A Preliminary Study » [en ligne]. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 20 (5): 664-67. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2006.04.004>. [consulté le 1^{er} mai 2023]
- IDMED. 2016. Analgésie – AlgiScan I IDMED [en ligne]. URL : <https://www.idmed.fr/analgesie-algiscan-2/> [consulté le 28 mars 2023]
- Isnardon, Sylvain, Marc Vinclair, Celine Genty, Amelie Hebrard, Pierre Albaladejo, et Jean-Francois Payen. 2013. « Pupillometry to Detect Pain Response during General Anaesthesia Following Unilateral Popliteal Sciatic Nerve Block: A Prospective, Observational Study » [en ligne]. *European Journal of Anaesthesiology | EJA* 30 (7): 429. <https://doi.org/10.1097/EJA.0b013e32835f0030>. [consulté le 17 mars 2023]
- Johnston, Gm, Jk Eastment, Jln Wood, et Pm Taylor. 2002. « The Confidential Enquiry into Perioperative Equine Fatalities (CEPEF): Mortality Results of Phases 1 and 2 » [en ligne]. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 29 (4): 159-70. <https://doi.org/10.1046/j.1467-2995.2002.00106.x>. [consulté le 15 juin 2023]
- Kamali, Michael F., Anwar C. Wilson, Nicole M. Acquisto, Linda Spillane, et Sandra M. Schneider. 2013. « Acute Encephalopathy with Concurrent Respiratory and Metabolic Disturbances in First Known Parenteral Human Administration of Flunixin Meglumine and Acepromazine Maleate » [en ligne]. *The Journal of Emergency Medicine* 45 (2): 206-9. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2012.11.088>. [consulté le 20 juin 2023]

- Kang, Pyoyoon, Sang-Hwan Ji, Jung-bin Park, Young-Eun Jang, Eun-Hee Kim, Ji-Hyun Lee, Jin-Tae Kim, et Hee-Soo Kim. 2023. « Comparison of Effects of Volatile and Intravenous Anesthetics on Pupillary Function during General Anesthesia in Children: A Prospective Observational Study » [en ligne]. *Pediatric Anesthesia* 33 (7): 562-70. <https://doi.org/10.1111/pan.14671>. [consulté le 20 juin 2023]
- Karageorgis, Antigone. 2003. « L'abord du cheval : contention physique et dressage ». ENVT : Thèse de doctorat vétérinaire, Université Paul Sabatier, Toulouse, 126p.
- Kels, Barry D., Andrzej Grzybowski, et Jane M. Grant-Kels. 2015. « Human Ocular Anatomy » [en ligne]. *Clinics in Dermatology, Eye and Skin Disorders: Part 1*, 33 (2): 140-46. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2014.10.006>. [consulté le 18 avril 2023]
- Knottenbelt, Derek C, et Fernando Malalana. 2014. « Saunders Equine Formulary, 2nd Edition » [en ligne]. <https://vetbooks.ir/saunders-equine-formulary-2nd-edition/>. [consulté le 12 avril 2023]
- Knych, H. K., K. Seminoff, D. S. McKemie, et P. H. Kass. 2018. « Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Metabolism of Acepromazine Following Intravenous, Oral, and Sublingual Administration to Exercised Thoroughbred Horses » [en ligne]. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 41 (4): 522-35. <https://doi.org/10.1111/jvp.12494>. [consulté le 20 juin 2023]
- Koss, Michael C. 1981. « Analysis of Pupillary Dilation Produced by Analogs of Clonidine » [en ligne]. *European Journal of Pharmacology* 74 (4): 303-9. [https://doi.org/10.1016/0014-2999\(81\)90049-2](https://doi.org/10.1016/0014-2999(81)90049-2). [consulté le 5 juin 2023]
- Kovalcuka, Liga, Edite Birgele, Dace Bandere, et David L. Williams. 2013. « The Effects of Ketamine Hydrochloride and Diazepam on the Intraocular Pressure and Pupil Diameter of the Dog's Eye » [en ligne]. *Veterinary Ophthalmology* 16 (1): 29-34. <https://doi.org/10.1111/j.1463-5224.2012.01015.x>. [consulté le 6 juin 2023]
- Lagerweij, Evert, Pieter C. Nelis, Victor M. Wiegant, et Jan M. Van Ree. 1984. « The Twitch in Horses: A Variant of Acupuncture » [en ligne]. *Science* 225 (4667): 1172-74. <https://doi.org/10.1126/science.6089344>. [consulté le 23 mai 2023]
- Larsen, Rylan S., et Jack Waters. 2018. « Neuromodulatory Correlates of Pupil Dilation » [en ligne]. *Frontiers in Neural Circuits* 12 (mars): 21. <https://doi.org/10.3389/fncir.2018.00021>. [consulté le 6 avril 2022]
- Larson, Merlin D. 2003. « The Effect of Antiemetics on Pupillary Reflex Dilation During Epidural/General Anesthesia » [en ligne]. *Anesthesia & Analgesia* 97 (6): 1652. <https://doi.org/10.1213/01.ANE.0000090011.19809.93>. [consulté le 27 mai 2023]
- Larson, Merlin D, et Pekka O Talke. 2001. « Effect of dexmedetomidine, an α 2-adrenoceptor agonist, on human pupillary reflexes during general anaesthesia » [en ligne]. *British Journal of Clinical Pharmacology* 51 (1): 27-33. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2125.2001.01311.x>. [consulté le 27 mai 2023]

- Larson, Merlin D., et Matthias Behrends. 2015. « Portable Infrared Pupillometry: A Review » [en ligne]. *Anesthesia & Analgesia* 120 (6): 1242. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000000314>. [consulté le 17 mars 2023]
- Larson, Merlin D., Daniel I. Sessler, Denna E. Washington, Benjamin R. Merrifield, James A. Hynson, et Joseph McGuire. 1993. « Pupillary Response to Noxious Stimulation During Isoflurane and Propofol Anesthesia » [en ligne]. *Anesthesia & Analgesia* 76 (5): 1072. https://journals.lww.com/anesthesia-analgesia/Abstract/1993/05000/Pupillary_Response_to_Noxious_Stimulation_During.28.aspx [consulté le 1^{er} mai 2023]
- Larson, Merlin D., Farzin Tayefeh, Daniel I. Sessler, Malcolm Daniel, et Mimi Noorani. 1996. « Sympathetic Nervous System Does Not Mediate Reflex Pupillary Dilation during Desflurane Anesthesia » [en ligne]. *Anesthesiology* 85 (4): 748-54. <https://doi.org/10.1097/00000542-199610000-00009>. [consulté le 6 avril 2022]
- Larson, Merlin D., Andrea Kurz, Daniel I. Sessler, Martha Dechert, Andrew R. Bjorksten, et Farzin Tayefeh. 1997. « Alfentanil Blocks Reflex Pupillary Dilation in Response to Noxious Stimulation But Does Not Diminish the Light Reflex » [en ligne]. *Anesthesiology* 87 (4): 849-55. <https://doi.org/10.1097/00000542-199710000-00019>. [consulté le 17 mars 2023]
- Le Bars, Daniel, Anthony H. Dickenson, et Jean-Marie Besson. 1979. « Diffuse Noxious Inhibitory Controls (DNIC). I. Effects on Dorsal Horn Convergent Neurones in the Rat » [en ligne] : *Pain* 6 (3): 283-304. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(79\)90049-6](https://doi.org/10.1016/0304-3959(79)90049-6). [consulté le 29 mai 2023]
- Le Brize, Pascal. 1986. « Contribution à l'étude des blocs chirurgicaux pour grands animaux ». Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort, 135 p.
- Ledowski, Thomas. 2019. « Objective monitoring of nociception: a review of current commercial solutions » [en ligne]. *BJA: British Journal of Anaesthesia* 123 (2): e312-21. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2019.03.024>. [consulté le 6 avril 2022]
- Lee, H. K., et S. C. Wang. 1975. « Mechanism of Morphine-Induced Miosis in the Dog. » [en ligne] *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 192 (2): 415-31. <https://jpet.aspetjournals.org/content/192/2/415> [consulté le 10 mai 2023]
- Le Paturon. Lunette cheval eVysor eQuick [en ligne]. URL : <https://www.lepaturon.com/therapeutique-cheval/10441-masque-lunettes-evysor-protection-cheval-equick.html> [consulté le 8 juin 2023]
- Li, Denise, Christine Miaskowski, Daniel Burkhardt, et Kathleen Puntillo. 2009. « Evaluations of Physiologic Reactivity and Reflexive Behaviors during Noxious Procedures in Sedated Critically Ill Patients » [en ligne]. *Journal of Critical Care* 24 (3): 472.e9-472.e13. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2008.07.005>. [consulté le 11 mai 2023]
- Loewenfeld, Irene E. 1958. « Mechanisms of Reflex Dilatation of the Pupil » [en ligne]. *Documenta Ophthalmologica* 12 (1): 185-448. <https://doi.org/10.1007/BF00913471>. [consulté le 9 mai 2023]

- López-Sanromán, F. Javier, G. Montes Freilich, D. Gómez-Cisneros, J. Izquierdo-Moreno, M. Varela del Arco, et G. Manso-Díaz. 2022. « Morphine with or without Acepromazine in Horses: A Kinematic Evaluation » [en ligne]. *Animals : an Open Access Journal from MDPI* 12 (9): 1193. <https://doi.org/10.3390/ani12091193>. [consulté le 12 juin 2023]
- Love, E. J., P. M. Taylor, J. Murrell, et H. R. Whay. 2012. « Effects of Acepromazine, Butorphanol and Buprenorphine on Thermal and Mechanical Nociceptive Thresholds in Horses » [en ligne]. *Equine Veterinary Journal* 44 (2): 221-25. <https://doi.org/10.1111/j.2042-3306.2011.00412.x>. [consulté le 12 juin 2023]
- Lowenstein, Otto M, et Irene E. Loewenfeld. 1950. « ROLE OF SYMPATHETIC AND PARASYMPATHETIC SYSTEMS IN REFLEX DILATATION OF THE PUPIL: Pupillographic Studies » [en ligne]. *Archives of Neurology & Psychiatry* 64 (3): 313-40. <https://doi.org/10.1001/archneurpsyc.1950.02310270002001>. [consulté le 9 avril 2023]
- Luna, S. P. L., C. Lopes, A. C. Rosa, F. A. Oliveira, N. Crosignani, P. M. Taylor, et J. C. Pantoja. 2015. « Validation of Mechanical, Electrical and Thermal Nociceptive Stimulation Methods in Horses » [en ligne]. *Equine Veterinary Journal* 47 (5): 609-14. <https://doi.org/10.1111/evj.12332>. [consulté le 16 mars 2022]
- Ly-Liu, D., et F. Reinoso-Barbero. 2015. « Immediate Postoperative Pain Can Also Be Predicted by Pupillary Pain Index in Children » [en ligne]. *British Journal of Anaesthesia* 114 (2): 345-46. <https://doi.org/10.1093/bja/aeu473>. [consulté le 27 avril 2023]
- MacKay, Robert J. 2011. « Diseases of the Brainstem and Cranial Nerves of the Horse: Relevant Examination Techniques and Illustrative Video Segments » [en ligne]. <https://aaep.org/sites/default/files/issues/proceedings-11proceedings-353.PDF> [consulté le 23 avril 2023]
- Mackenzie, Catriona. 2021. « Clinical Insights: Equine Analgesia » [en ligne]. *Equine Veterinary Journal* 53 (3): 407-9. <https://doi.org/10.1111/evj.13421>. [consulté le 23 mai 2023]
- Malalana, Fernando, Amira Stylianides, et Catherine McGowan. 2015. « Equine Recurrent Uveitis: Human and Equine Perspectives » [en ligne]. *The Veterinary Journal* 206 (1): 22-29. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2015.06.017>. [consulté le 19 mai 2023]
- Malinowski, K., E. J. Shock, P. Rochelle, C. F. Kearns, P. D. Guirnalda, et K. H. McKEEVER. 2006. « Plasma β -Endorphin, Cortisol and Immune Responses to Acute Exercise Are Altered by Age and Exercise Training in Horses » [en ligne]. *Equine Veterinary Journal* 38 (S36): 267-73. <https://doi.org/10.1111/j.2042-3306.2006.tb05551.x>. [consulté le 24 mai 2023]
- Maulave, Julie, Carlota Mascaró Tiedo, et Karine Portier. 2022. « Evaluation of the Practical Clinical Use of the Horse Grimace Scale Translated into French » [en ligne]. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 49 (6): 615-23. <https://doi.org/10.1016/j.vaa.2022.07.003>. [consulté le 28 mai 2023]
- McMullen Jr., Richard J., Michael G. Davidson, et Brian C. Gilger. 2014. « The Effect of 1% Tropicamide-Induced Mydriasis and Cycloplegia on Spherical Refraction of the Adult Horse »

- [en ligne]. *Veterinary Ophthalmology* 17 (2): 120-25. <https://doi.org/10.1111/vop.12055>. [consulté le 23 janvier 2023]
- Meunier, J. C. 2000. « Évaluation des facteurs de risques liés à la castration chez le cheval ». Thèse de Doctorat Vétérinaire (Lyon). 147 p.
- Mieli, Fabiana, Ludovica Chiavaccini, Barbara Lamagna, Giancarlo Vesce, et Bruna Santangelo. 2018. « Comparison of Intraocular Pressure and Pupil Diameter after Sedation with Either Acepromazine or Dexmedetomidine in Healthy Dogs » [en ligne]. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 45 (5): 667-72. <https://doi.org/10.1016/j.vaa.2018.05.003>. [consulté le 15 juin 2023]
- Miller, Paul E., et Christopher J. Murphy. 2016. « Equine Vision » [en ligne]. In *Equine Ophthalmology*, 508-44. John Wiley & Sons, Ltd. <https://doi.org/10.1002/9781119047919.ch12>. [consulté le 10 mai 2023]
- Moens, Yves, Francisca Lanz, Marcus G. Doherr, et Urs Schatzmann. 2003. « A Comparison of the Antinociceptive Effects of Xylazine, Detomidine and Romifidine on Experimental Pain in Horses » [en ligne]. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 30 (3): 183-90. <https://doi.org/10.1046/j.1467-2995.2003.00105.x>. [consulté le 18 mai 2023]
- Muir, William W. 2010. « Pain: Mechanisms and Management in Horses » [en ligne]. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice, Pain in Horses: Physiology, Pathophysiology and Therapeutic Implications*, 26 (3): 467-80. <https://doi.org/10.1016/j.cveq.2010.07.008>. [consulté le 18 mai 2023]
- Nafziger, Anne N., et Robert L. Barkin. 2018. « Opioid Therapy in Acute and Chronic Pain » [en ligne]. *The Journal of Clinical Pharmacology* 58 (9): 1111-22. <https://doi.org/10.1002/jcph.1276>. [consulté le 20 mai 2023]
- Navarro, Audrey. 2012. « Anatomie et physiologie de l'œil » [en ligne]. Sion. https://pldo.hug.ch/sites/pldo/files/documents/2012_anatomie_physiologie_oeil_sion_navarro.pdf [consulté le 11 avril 2023]
- Oka, Shunichi, C. Richard Chapman, Barkhwa Kim, Ichiro Nakajima, Osamu Shimizu, et Yoshiyuki Oi. 2007. « Pupil Dilation Response to Noxious Stimulation: Effect of Varying Nitrous Oxide Concentration » [en ligne]. *Clinical Neurophysiology* 118 (9): 2016-24. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2007.04.023>. [consulté le 27 mai 2023]
- Packiasabapathy, Senthil, Valluvan Rangasamy, et Senthilkumar Sadhasivam. 2021. « Pupillometry in Perioperative Medicine: A Narrative Review » [en ligne]. *Canadian Journal of Anaesthesia = Journal Canadien d'anesthésie* 68 (4): 566. <https://doi.org/10.1007/s12630-020-01905-z>. [consulté le 2 mai 2023]
- Paulus, Jerome, Antoine Roquilly, Hélène Beloeil, Julien Théraud, Karim Asehnoune, et Corinne Lejus. 2013. « Pupillary reflex measurement predicts insufficient analgesia before endotracheal suctioning in critically ill patients » [en ligne]. *Critical Care* 17 (4): R161. <https://doi.org/10.1186/cc12840>. [consulté le 11 mai 2023]

- Payen, J. -F., S. Isnardon, J. Lavolaine, P. Bouzat, M. Vinclair, et G. Francony. 2012. « La pupillométrie en anesthésie-réanimation » [en ligne]. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* 31 (6): e155-59. <https://doi.org/10.1016/j.annfar.2012.04.020>. [consulté le 19 mars 2022]
- Petitgand, L. 2015. « Prise en considération et prise en charge du stress chez les chevaux hospitalisés ». Thèse de Doctorat Vétérinaire (Lyon). 152 p.
- Pilozzi, Alexander, Caitlin Carro, et Xudong Huang. 2020. « Roles of β -Endorphin in Stress, Behavior, Neuroinflammation, and Brain Energy Metabolism » [en ligne]. *International Journal of Molecular Sciences* 22 (1): 338. <https://doi.org/10.3390/ijms22010338>. [consulté le 24 mai 2023]
- Pilsworth, R., et S. Dyson. 2015. « Where Does It Hurt? Problems with Interpretation of Regional and Intra-Synovial Diagnostic Analgesia » [en ligne]. *Equine Veterinary Education* 27 (11): 595-603. <https://doi.org/10.1111/eve.12392>. [consulté le 17 mai 2023]
- Rohrbach, Helene, Toni Korpivaara, Urs Schatzmann, et Claudia Spadavecchia. 2009. « Comparison of the Effects of the Alpha-2 Agonists Detomidine, Romifidine and Xylazine on Nociceptive Withdrawal Reflex and Temporal Summation in Horses » [en ligne]. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 36 (4): 384-95. <https://doi.org/10.1111/j.1467-2995.2009.00466.x>. [consulté le 14 avril 2023]
- Sabourdin, Nada, Jérôme Barrois, Nicolas Louvet, Agnès Rigouzzo, Marie-Laurence Guye, Christophe Dadure, et Isabelle Constant. 2017. « Pupillometry-guided Intraoperative Remifentanil Administration versus Standard Practice Influences Opioid Use: A Randomized Study » [en ligne]. *Anesthesiology* 127 (2): 284-92. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000001705>. [consulté le 2 avril 2022]
- Sabourdin, Nada, Thomas Giral, Risa Wolk, Nicolas Louvet, et Isabelle Constant. 2018. « Pupillary Reflex Dilation in Response to Incremental Nociceptive Stimuli in Patients Receiving Intravenous Ketamine » [en ligne]. *Journal of Clinical Monitoring and Computing* 32 (5): 921-28. <https://doi.org/10.1007/s10877-017-0072-5>. [consulté le 3 mars 2023]
- Sabourdin, Nada, Coumba Diarra, Risa Wolk, Véronique Piat, Nicolas Louvet, et Isabelle Constant. 2019. « Pupillary Pain Index Changes After a Standardized Bolus of Alfentanil Under Sevoflurane Anesthesia: First Evaluation of a New Pupillometric Index to Assess the Level of Analgesia During General Anesthesia » [en ligne]. *Anesthesia & Analgesia* 128 (3): 467. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000003681>. [consulté le 3 mars 2023]
- Sanchez, L. C., et S. A. Robertson. 2014. « Pain Control in Horses: What Do We Really Know? » [en ligne] *Equine Veterinary Journal* 46 (4): 517-23. <https://doi.org/10.1111/evj.12265>. [consulté le 17 mai 2023]
- Senior, Jonathan Mark. 2013. « Morbidity, Mortality, and Risk of General Anesthesia in Horses » [en ligne]. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice, Topics in Equine Anesthesia*, 29 (1): 1-18. <https://doi.org/10.1016/j.cveq.2012.11.007>. [consulté le 23 avril 2023]

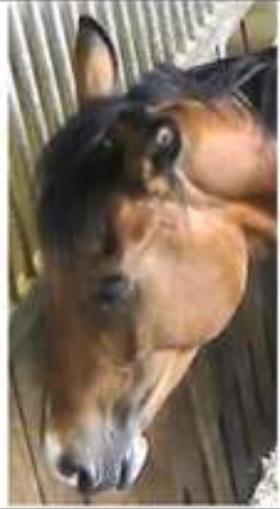
- Sng, Chelvin C. A., et Keith Barton. 2015. « Mechanism and Management of Angle Closure in Uveitis » [en ligne]. *Current Opinion in Ophthalmology* 26 (2): 121. <https://doi.org/10.1097/ICU.0000000000000136>. [consulté le 27 mai 2023]
- Spadavecchia, Claudia, Lars Arendt-Nielsen, Ole K. Andersen, Luciano Spadavecchia, et Urs Schatzmann. 2005. « Effect of Romifidine on the Nociceptive Withdrawal Reflex and Temporal Summation in Conscious Horses » [en ligne]. *American Journal of Veterinary Research* 66 (11): 1992-98. <https://doi.org/10.2460/ajvr.2005.66.1992>. [consulté le 17 mai 2023]
- Sprenger, C., A. May, C. Büchel, et L. Gozlan. 2015. « Douleur contre douleur : le principe des contrôles inhibiteurs diffus induits par stimulation nociceptive » [en ligne]. *Douleur et Analgésie* 28 (4): 206-11. <https://doi.org/10.1007/s11724-015-0406-3>. [consulté le 28 mai 2023]
- Stefanini, Martino, Elena Cagnazzi, Stefano Calza, Nicola Latronico, et Francesco A. Rasulo. 2023. « Feasibility of the Pupillary Pain Index as a Guide for Depth of Analgesia during Opioid-Sparing Anesthesia with Continuous Infusion of Dexmedetomidine » [en ligne]. *Journal of Anesthesia, Analgesia and Critical Care (Online)* 3 (1): 27. <https://doi.org/10.1186/s44158-023-00112-8>. [consulté le 15 août 2023]
- Stephan, Deborah D., W. A. Vestre, Jean Stiles, et Sheryl Krohne. 2003. « Changes in Intraocular Pressure and Pupil Size Following Intramuscular Administration of Hydromorphone Hydrochloride and Acepromazine in Clinically Normal Dogs » [en ligne]. *Veterinary Ophthalmology* 6 (1): 73-76. <https://doi.org/10.1046/j.1463-5224.2003.00273.x>. [consulté le 6 juin 2023]
- Sutton, Gila Abells, Ora Paltiel, Menashe Soffer, et Dan Turner. 2013. « Validation of two behaviour-based pain scales for horses with acute colic » [en ligne]. *The Veterinary Journal* 197 (3): 646-50. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2013.04.007>. [consulté le 22 juin 2023]
- Sverrisdóttir, Eva, Trine Meldgaard Lund, Anne Estrup Olesen, Asbjørn Mohr Drewes, Lona Lourcing Christrup, et Mads Kreilgaard. 2015. « A Review of Morphine and Morphine-6-Glucuronide's Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Relationships in Experimental and Clinical Pain » [en ligne]. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 74 (juillet): 45-62. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2015.03.020>. [consulté le 20 juin 2023]
- Valverde, Alexander. 2010. « Alpha-2 Agonists as Pain Therapy in Horses » [en ligne]. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice, Pain in Horses: Physiology, Pathophysiology and Therapeutic Implications*, 26 (3): 515-32. <https://doi.org/10.1016/j.cveq.2010.07.003>. [consulté le 17 juin 2023]
- Van Loon, J. P. A. M., et M. C. Van Dierendonck. 2018. « Objective Pain Assessment in Horses (2014–2018) » [en ligne]. *The Veterinary Journal* 242 (décembre): 1-7. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2018.10.001>. [consulté le 3 avril 2022]
- Vinclair, Marc, Clotilde Schilte, Florian Roudaud, Julien Lavolaine, Gilles Francony, Pierre Bouzat, Jean-Luc Bosson, et Jean-Francois Payen. 2019. « Using Pupillary Pain Index to Assess

- Nociception in Sedated Critically Ill Patients » [en ligne]. *Anesthesia & Analgesia* 129 (6): 1540. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000004173>. [consulté le 17 mars 2023]
- Wallenstein, M. C., et S. C. Wang. 1979. « Mechanism of morphine-induced mydriasis in the cat » [en ligne]. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 236 (5): R292-96. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.1979.236.5.R292>. [consulté le 10 juin 2023]
- Wildemeersch, D., N. Peeters, V. Saldien, M. Vercauteren, et G. Hans. 2018a. « Pain Assessment by Pupil Dilation Reflex in Response to Noxious Stimulation in Anaesthetized Adults » [en ligne]. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 62 (8): 1050-56. <https://doi.org/10.1111/aas.13129>. [consulté le 2 mai 2023]
- Wildemeersch, Davina, Michiel Baeten, Natasja Peeters, Vera Saldien, Marcel Vercauteren, et Guy Hans. 2018b. « Pupillary dilation reflex and pupillary pain index evaluation during general anaesthesia: a pilot study » [en ligne]. *Romanian Journal of Anaesthesia and Intensive Care* 25 (1): 19-23. <https://doi.org/10.21454/rjaic.7518.251.wil>. [consulté le 2 mai 2023]
- Yoshitomi, T., Y. Ito, et H. Inomata. 1988. « Functional Innervation and Contractile Properties of the Human Iris Sphincter Muscle » [en ligne]. *Experimental Eye Research* 46 (6): 979-86. [https://doi.org/10.1016/s0014-4835\(88\)80049-6](https://doi.org/10.1016/s0014-4835(88)80049-6). [consulté le 10 juin 2023]
- Zehden, Jason, Claudia Prospero Ponce, Ashwini Kini, Bayan Al Othman, Francisco Samaniego, et Amanda D Henderson. 2023. « Reflexes and the Eye » [en ligne]. *Australian and New Zealand Journal of Ophthalmology* 22 (3): 153-153. <https://doi.org/10.1111/j.1442-9071.1994.tb01709.x>. [consulté le 19 avril 2023]

ANNEXE 1 : « Horce Grimace Scale » traduite en français. Source : Maulave et al., 2022

Partie à observer Part to observe	Images Images	Dessin Design	DESCRIPTIF Description	SCORE
Oreilles Ears			Oreilles droites pointées vers l'avant Ears straight and pointing forward	0
			Oreilles tournées sur le côté et asymétriques. Pointes des oreilles s'écartent l'une de l'autre vers l'extérieur Ears turned to the side and asymmetrical. Tips of ears pointing outwards away from each other.	1
			Oreilles tombantes et tournées vers l'arrière Ears drooping and turned backwards	2

Paupières Eyelids			<p>Paupières/yeux ouvert(e)s Regard vif Open eyelids/eyes Bright eyes</p>	0
			<p>Paupières semi fermée (30 à 50% de la taille de l'œil) Semi-closed eyelids (30 to 50% of the eye size)</p>	1
			<p>Paupières fermées (>50% taille de l'œil) Closed eyelids (> 50% eye size)</p>	2

Contours de l'œil Eye contours			Regard relâché, attentif Relaxed, attentive gaze	0
			Contraction du muscle (m.levator anguli oculi medialis) Angulation modérée de la paupière supérieure Contraction of the muscle (m.levator anguli oculi medialis) Moderate angulation of the upper eyelid	1
			Contraction du muscle (m.levator anguli oculi medialis en rose) Angulation marquée de la paupière supérieure Contraction of the muscle (m.levator anguli oculi medialis in pink) Marked angulation of the upper eyelid	2

			<p>Décontractés Casual</p>	<p>0</p>
<p>Muscles de la mâchoire Jaw muscles</p>			<p>Contraction modérée des muscles de la mâchoire (« serre les dents ») Moderate contraction of jaw muscles ("clenching")</p>	<p>1</p>
			<p>Proéminence des muscles de la mâchoire qui sont visible sur la ganache, crispé (mâchoires serrées) Prominent jaw muscles visible on the caudolateral aspect of the mandible, tight (clenched jaws)</p>	<p>2</p>

			<p>Naseaux de forme normale en ovale allongé Nostrils of normal shape in elongated oval</p>	0
<p>Naseaux Nostrils</p>			<p>Élargissement latéral modéré des naseaux, ovale irrégulier Moderate lateral widening of nostrils, irregular oval</p>	1
			<p>Naseaux dilatés en forme de carré (élargis latéralement) Square shaped dilated nostrils (laterally widened)</p>	2

			<p>Lèvres posées, non tendues Lips set, not stretched</p>	<p>0</p>
<p>Lèvres Lips</p>			<p>Lèvres serrées, bout du nez tendu Lips tight, tip of nose taut</p>	<p>1</p>
			<p>Rétraction de la lèvre supérieure, menton prononcé Retracted upper lip, pronounced chin</p>	<p>2</p>

ANNEXE 2 : Tableau de valeurs de la pré-étude. Source : KARAR Sahra

Equidé	état	molécules administrées	Mesures de la pupille (en cm)					
			Avant pose TN (T0)		TN posé (T2)		TN retiré (T4)	
			Longueur	Hauteur	Longueur	Hauteur	Longueur	Hauteur
poney 1	vigile		1,43	0,42	1,43	0,54	1,43	0,4
poney 2	vigile		1,15	0,21	1,22	0,22	1,22	0,2
cheval 1	vigile		1,89	0,78	1,79	0,8	1,98	1,01
cheval 2	vigile		1,56	0,42	1,63	0,45	1,56	0,38
cheval 3	vigile		1,82	0,67	1,74	0,66	1,83	0,8
cheval 4	tranquillisé	ACP/romifidine/morphine	1,72	1,72	1,82	NA	1,78	NA
cheval 4	AG	ACP/romifidine/morphine/kétamine/diazépam/sévoflurane	1,74	1,42	1,74	1,45	1,74	1,42
cheval 5	tranquillisé	ACP	1,74	0,831	1,74	0,851	1,87	0,933
cheval 5	AG	ACP/romifidine/morphine/kétamine/diazépam/sévoflurane	1,83	1,43	1,87	1,5	1,85	1,45
cheval 6	tranquillisé	ACP	1,8	1,28	1,85	1,25	1,94	1,32
cheval 7	tranquillisé	ACP/romifidine/butorphanol	NA	NA	1,7	1,42	1,76	1,62
cheval 8	tranquillisé	ACP/romifidine/morphine	NA	1,54	NA	1,57	NA	1,56

ANNEXE 3 : Tableau utilisé pour relever les valeurs de nos mesures de pupille, réalisé sur papier pour chaque cheval, complété ici avec les abréviations correspondant à chaque valeur renseignée ensuite dans notre tableau de valeurs Excel. Source : KARAR Sahra

Date de mesure : xx/xx/xx	N° de dossier du cheval : Lxx-xxxx	Œil mesuré : (œil gauche ou œil droit)
T0 (cheval vigile)	WT0Be	HT0Be
	WT0Af	HT0Af
T1 (30 min après l'administration d'ACP)	WT1Be	HT1Be
	WT1Af	HT1Af
T2 (10 min après l'administration de la romifidine)	WT2Be	HT2Be
	WT2Af	HT2Af
T3 (5 min après l'administration de la morphine)	WT3Be	HT3Be
	WT3Af	HT3Af
T4 (Après l'induction)	WT4Be	HT4Be
	WT4Af	HT4Af
T5 (Cheval stable avec une FeSEVO = 2%)	WT5Be	HT5Be
	WT5Af	HT5Af

DÉVELOPPEMENT D'UN PUPILLOMÈTRE POUR MESURER LA DOULEUR ET LA NOCICEPTION CHEZ LE CHEVAL

Auteur

KARAR Sahra

Résumé

Cette thèse s'est intéressée au développement de la pupillométrie chez le cheval.

D'abord, l'anatomie de la pupille de l'homme a été présentée avant d'étudier le réflexe de dilatation pupillaire. La pupillométrie s'appuie sur ce réflexe pour mesurer la douleur et la nociception. Les pupillomètres permettent de mesurer le diamètre de la pupille. Chez l'homme, la pupillométrie a permis de mesurer la douleur des patients. Elle permet également d'évaluer la nociception lors d'opérations chirurgicales sous anesthésie générale.

Ensuite, l'anatomie et la physiologie de l'œil et du système nerveux autonome de l'homme et du cheval ont été comparées. Une pré-étude a été réalisée afin d'apprécier le comportement de la pupille suite à un stimulus douloureux matérialisé par la pose d'un tord-nez. Un réflexe de dilatation pupillaire a pu être identifié. En collaboration avec une entreprise qui commercialise un pupillomètre, nous avons apporté des modifications au modèle humain afin de l'adapter au cheval pour réaliser un prototype.

Enfin, notre étude expérimentale a été présentée. Quatorze chevaux ont été inclus. Les objectifs étaient d'évaluer si l'application du tord-nez provoquait un réflexe mesurable par notre prototype et de caractériser l'évolution de ce réflexe à la suite de l'administration de chaque molécule de notre protocole d'anesthésie. Nos résultats ont montré une dilatation de la pupille mesurable chez le cheval vigile et tranquilisé avec de l'acépromazine. Cette dilatation n'était plus identifiable après l'administration de romifidine. La romifidine représente la première molécule à effet analgésique dans la séquence de notre protocole d'anesthésie. Ces éléments sont en faveur de l'existence d'un réflexe de dilatation pupillaire à la douleur chez le cheval. C'est une première étude qui s'intéresse au développement de la pupillométrie chez le cheval. Des études ultérieures ciblant les points discutés sont nécessaires pour développer ce moyen diagnostique.

Mots-clés

ANESTHÉSIE, CHEVAL, DOULEUR, NOCICEPTION, PUPILLOMÉTRIE, DÉVELOPPEMENT

Jury

Président du jury : **Pr AUBRUN Frédéric**
Directeur de thèse : **Pr PORTIER Karine**
2ème assesseur : **Pr CADORÉ Jean-Luc**