



## Open Archive TOULOUSE Archive Ouverte (OATAO)

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

This is an author-deposited version published in : <http://oatao.univ-toulouse.fr/>  
Eprints ID : 14425

**To cite this version :**

Grillot, Aure-Eline. *Effets de l'administration intramusculaire du butorphanol et de l'instillation oculaire du tropicamide sur l'ouverture pupillaire et la pression intraoculaire chez le chien.*  
Thèse d'exercice, Médecine vétérinaire, Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse - ENVT, 2015, 54 p.

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

ANNEE 2015 THESE : 2015 – TOU 3 – 4059

---

# **EFFETS DE L'ADMINISTRATION INTRAMUSCULAIRE DU BUTORPHANOL ET DE L'INSTILLATION OCULAIRE DU TROPICAMIDE SUR L'OUVERTURE PUPILLAIRE ET LA PRESSION INTRAOCULAIRE CHEZ LE CHIEN**

---

THESE  
pour obtenir le grade de  
DOCTEUR VETERINAIRE

DIPLOME D'ETAT

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

*par*

**GRILLOT Aure-Eline**  
Née, le 20 octobre 1990 à Orsay (91)

---

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

## **JURY**

**PRESIDENT :**  
**M. Pierre FOURNIE**

Professeur à l'Université Paul-Sabatier de TOULOUSE

**ASSESEURS :**  
**M. Alain REGNIER**  
**M. Claude PETIT**

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



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

**Directrice** : **Madame Isabelle CHMITELIN**

**PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE**

- M. **AUTEFAGE André**, *Pathologie chirurgicale*
- Mme **CLAUW Martine**, *Pharmacie-Toxicologie*
- M. **CONCORDET Didier**, *Mathématiques, Statistiques, Modélisation*
- M. **DELVERDIER Maxence**, *Anatomie Pathologique*
- M. **ENJALBERT Francis**, *Alimentation*
- M. **FRANC Michel**, *Parasitologie et Maladies parasitaires*
- M. **MARTINEAU Guy**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*
- M. **PETIT Claude**, *Pharmacie et Toxicologie*
- M. **REGNIER Alain**, *Physiopathologie oculaire*
- M. **SHELCHER François**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*

**PROFESSEURS 1° CLASSE**

- M. **BERTAGNOLI Stéphane**, *Pathologie infectieuse*
- M. **BERTHELOT Xavier**, *Pathologie de la Reproduction*
- M. **BOUSQUET-MELOU Alain**, *Physiologie et Thérapeutique*
- M. **DUCOS Alain**, *Zootecnie*
- M. **FOUCRAS Gilles**, *Pathologie des ruminants*
- Mme **GAYRARD-TROY Véronique**, *Physiologie de la Reproduction, Endocrinologie*
- Mme **HAGEN-PICARD, Nicole**, *Pathologie de la reproduction*
- M. **LEFEBVRE Hervé**, *Physiologie et Thérapeutique*
- M. **MEYER Gilles**, *Pathologie des ruminants*
- M. **SANS Pierre**, *Productions animales*
- Mme **TRUMEL Catherine**, *Biologie Médicale Animale et Comparée*

**PROFESSEURS 2° CLASSE**

- M. **BAILLY Jean-Denis**, *Hygiène et Industrie des aliments*
- Mme **BENARD Geneviève**, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*
- Mme **BOURGES-ABELLA Nathalie**, *Histologie, Anatomie pathologique*
- M. **BRUGERE Hubert**, *Hygiène et Industrie des aliments d'Origine animale*
- Mme **CHASTANT-MAILLARD Sylvie**, *Pathologie de la Reproduction*
- M. **GUERRE Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*
- M. **GUERIN Jean-Luc**, *Aviculture et pathologie aviaire*
- M. **JACQUIET Philippe**, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*
- M. **LIGNEREUX Yves**, *Anatomie*
- M. **PICAVET Dominique**, *Pathologie infectieuse*

**PROFESSEURS CERTIFIES DE L'ENSEIGNEMENT AGRICOLE**

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

#### MAITRES DE CONFERENCES HORS CLASSE

- M. **BERGONIER Dominique**, *Pathologie de la Reproduction*
- Mme **BOUCLAINVILLE-CAMUS Christelle**, *Biologie cellulaire et moléculaire*
- Mlle **BOULLIER Séverine**, *Immunologie générale et médicale*
- Mlle **DIQUELOU Armelle**, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*
- M. **DOSSIN Olivier**, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*
- M. **JOUGLAR Jean-Yves**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*
- Mme **LETRON-RAYMOND Isabelle**, *Anatomie pathologique*
- M. **LYAZRHI Faouzi**, *Statistiques biologiques et Mathématiques*
- M. **MATHON Didier**, *Pathologie chirurgicale*
- Mme **PRIYMENKO Nathalie**, *Alimentation*

#### MAITRES DE CONFERENCES (classe normale)

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

#### MAITRES DE CONFERENCES et AGENTS CONTRACTUELS

- M. **DAHAN Julien**, *Médecine Interne*

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

- Mme **COSTES Laura**, *Hygiène et industrie des aliments*
- Mme **LALLEMAND Elodie**, *Chirurgie des Equidés*
- M. **TANIS Jean-Benoît**, *Anatomie – Imagerie Médicale*



**A notre jury de thèse,**

**A MONSIEUR LE PROFESSEUR PIERRE FOURNIE**

Professeur des universités, Praticien hospitalier

Ophtalmologie

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

Hommages respectueux

\*\*\*

**A MONSIEUR LE PROFESSEUR ALAIN REGNIER**

Professeur de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Ophtalmologie

Qui nous a fait l'honneur de diriger ce travail de thèse,

Pour la patience dont il a fait preuve au cours de l'élaboration et la correction de ce  
travail,

Sincères remerciements

\*\*\*

**A MONSIEUR LE PROFESSEUR CLAUDE PETIT**

Professeur de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Pharmacie-Toxicologie

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

Hommages respectueux

**A MONSIEUR LE DOCTEUR FAOUZI LYAZRHI**

Maître de Conférences de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Statistiques Biologiques et Mathématiques

Qui nous a aidé dans l'élaboration de ce travail

Sincères remerciements

\*\*\*

**A MADAME LE DOCTEUR SOPHIE JUGANT**

Chargée de Consultations de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Ophtalmologie

Qui nous a aidé et soutenu

Sincères remerciements





## TABLE DES MATIERES

TABLE DES ILLUSTRATIONS .....	10
TABLEAUX .....	10
LISTE DES ABREVIATIONS .....	11
INTRODUCTION.....	13
PREMIERE PARTIE : Etude bibliographique.....	16
A. Mécanismes de la mydriase.....	16
1. Rappels de physiologie.....	16
2. La pupille lors de l'examen ophtalmologique.....	17
B. Régulation de la pression intraoculaire.....	17
1. Production de l'humeur aqueuse .....	17
2. Elimination de l'humeur aqueuse .....	18
3. Mesure de la pression intraoculaire lors de l'examen ophtalmologique ....	20
C. Propriétés pharmacologiques des opioïdes .....	22
1. Rappels de physiologie .....	22
2. Effets généraux .....	23
3. Effets sur l'œil .....	25
D. Propriétés des mydriatiques .....	27
1. L'atropine .....	27
2. Le tropicamide .....	27

DEUXIEME PARTIE : Etude expérimentale.....	30
A. Protocole .....	30
1. Objectifs.....	30
2. Matériels et méthodes.....	30
3. Analyse statistique des résultats .....	32
B. Résultats .....	34
1. Diamètre pupillaire .....	34
2. Pression intraoculaire .....	38
3. Observations générales.....	40
C. Discussion .....	40
CONCLUSION .....	45
BIBLIOGRAPHIE.....	49

## TABLE DES ILLUSTRATIONS

**Figure 1** : Contrôle de la taille de la pupille

**Figure 2** : Voies d'élimination de l'humeur aqueuse

**Figure 3** : Chronologie des prises de mesures, des injections et instillations de molécules lors de l'étude

**Figure 4** : Courbes représentatives des moyennes et écarts-types des diamètres pupillaires observés lors des différents temps de l'étude pour chacun des groupes A, B, C et D.

**Figure 5** : Courbes représentatives des moyennes des diamètres pupillaires des 4 groupes de résultats observés en fonction du temps

**Figure 6** : Approximations des courbes de résultats pour les groupes C et D par des lois polynomiales

**Figure 7** : Courbes représentatives des moyennes et écarts-types des pressions intraoculaires observées lors des différents temps de l'étude pour chacun des groupes A, B, C et D.

**Figure 8** : Courbes représentatives des moyennes des diamètres pupillaires des 4 groupes de résultats observés en fonction du temps

## TABLEAUX

**Tableau 1** : Caractéristiques des différents groupes de résultats

**Tableau 2** : Durée nécessaire à l'obtention d'un diamètre pupillaire particulier et retard de mise en place de la mydriase

## LISTE DES ABREVIATIONS

% : Pour cent

AMPc : Adénosine monophosphate cyclique

ATPase : Adénosinetriphosphatase

°C : degré Celsius

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

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

CRI : Constant Rate Infusion (perfusion à débit constant)

DP : Diamètre pupillaire

ENVT : Ecole nationale Vétérinaire de Toulouse

h : heure

IM : voie intramusculaire

IV : voie intraveineuse

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

mg : milligramme

min : minute

mm : millimètre

mmHg : millimètre de mercure

µm : micromètre

kg : kilogramme

NaCl : chlorure de sodium

OGFr : Opioid Growth Factor receptor

PaCO<sub>2</sub> : Pression partielle en dioxyde de carbone dans le sang artériel

PIO : pression intraoculaire

s : seconde

SC : voie sous-cutanée

t : temps



## **INTRODUCTION**

Lors d'une consultation, le chien peut ne pas être assez calme pour permettre un examen ophtalmologique correct. Il peut donc être nécessaire d'avoir recours à l'utilisation d'un sédatif. Comme d'autres molécules thérapeutiques (les mydriatiques par exemple) sont également utilisées dans le cadre de l'examen ophtalmologique il est important de connaître les interactions possibles entre la sédation et ces médicaments oculaires. De nombreuses molécules sont disponibles pour la sédation en médecine vétérinaire mais peu d'études ont été réalisées sur leurs effets oculaires (Stephan 2003, Sanchez 2006, Verbruggen 2015).

Le butorphanol est un sédatif couramment utilisé en médecine vétérinaire. Il possède une activité sédatrice modérée, de courte durée, et induit peu d'effets secondaires aux doses thérapeutiques habituelles (Hosgood 1990). Cela le rend intéressant dans le cadre d'une sédation destinée à un examen oculaire.

Une première étude réalisée par le service d'ophtalmologie de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse (ENVT) portait sur les effets oculaires de la sédation par le butorphanol chez le chien afin de déterminer si cette molécule pourrait être utilisée comme moyen de contention chimique dans le cadre de l'examen ophtalmologique. Cette étude a pu montrer que le butorphanol induisait des modifications de certains paramètres oculaires. Une diminution de la sécrétion lacrymale réflexe, un myosis et une élévation de la pression intraoculaire ont pu être mis en évidence.

Le tropicamide induit en peu de temps une mydriase qui dure seulement quelques heures (Rubin 1962). Il est ainsi le mydriatique le plus utilisé chez le chien lors de l'examen clinique ophtalmologique. En parallèle, les mydriatiques tel que le tropicamide, ont pour effet d'entraîner une élévation de la pression intraoculaire (Taylor 2006).

Le butorphanol et le tropicamide augmentent tous deux la pression intraoculaire et ont des effets inverses sur la taille de la pupille lorsqu'ils sont utilisés séparément. Nous nous sommes donc intéressés aux conséquences sur la pression intraoculaire et la mise en place de la mydriase lors d'une utilisation concomitante de ces deux molécules chez le chien.

Dans la première partie de ce travail, une synthèse bibliographique portera sur les mécanismes physiologiques de la mydriase et la régulation de la pression intraoculaire, sur l'intérêt lors de l'examen ophtalmologique de l'étude des réflexes pupillaires et de la mesure de la pression intraoculaire et enfin sur les propriétés pharmacologiques des opioïdes et des mydriatiques.

La deuxième partie portera sur l'effet combiné du butorphanol et du tropicamide sur la cinétique de la mydriase et sur les variations de la pression intraoculaire chez le chien.



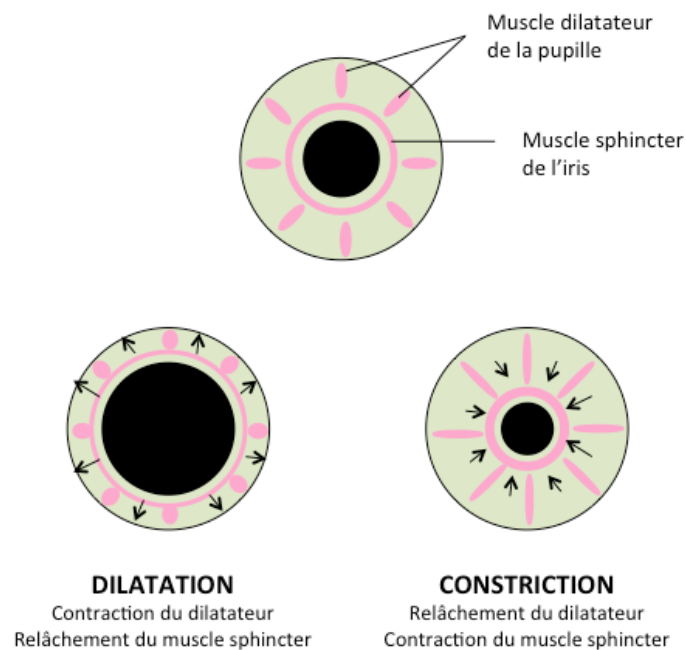


## PREMIERE PARTIE : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

### A. Mécanismes de la mydriase

#### 1. Rappels de physiologie

L'iris contrôle la quantité de lumière qui entre dans l'œil en faisant varier la taille de la pupille. Les mouvements de l'iris sont dus à deux muscles : le muscle dilatateur de la pupille et le muscle sphincter de l'iris. Le muscle dilatateur de la pupille est constitué de fibres lisses organisées radialement autour de la pupille, son innervation est principalement sympathique. Le muscle sphincter de l'iris est constitué de fibres organisées en anneau autour de la pupille chez le chien, son innervation est principalement parasymphatique (Figure 1). Ces muscles reçoivent une innervation double réciproque, c'est-à-dire que la stimulation de l'un de ces muscles s'accompagne de l'inhibition de l'autre (Yoshitomi 1986). L'innervation sympathique est à l'origine de la mydriase par contraction du muscle dilatateur et relâchement du muscle sphincter de l'iris.



**Figure 1** : Contrôle de la taille de la pupille (d'après Maggs 2013)

## **2. La pupille lors de l'examen ophtalmologique**

La taille, la forme (ronde chez le chien), la symétrie et la réactivité à la lumière de la pupille doivent être évaluées pendant l'examen ophtalmologique.

La réactivité à la lumière est évaluée par le contrôle des réflexes pupillaires photomoteurs. Ils correspondent à une constriction réflexe de la pupille en réponse à la lumière. Il existe un réflexe photomoteur direct qui correspond à une constriction de la pupille de l'œil directement éclairé, et un réflexe photomoteur indirect qui correspond à la constriction de la pupille de l'œil controlatéral. Lors de la constriction de la pupille, le sphincter de l'iris se contracte alors que le muscle dilatateur de la pupille est inhibé par le biais d'un arc nerveux incluant la rétine, le nerf optique, le chiasma optique, le tractus optique, les noyaux prétectaux, et le noyau parasympathique du nerf crânial III. L'information est ensuite transmise aux fibres pupillomotrices du nerf III qui stimulent les fibres lisses du muscle sphincter de l'iris et déclenchent la constriction. (Maggs 2013)

Une fois les caractéristiques de la pupille et les réflexes photomoteurs évalués, il est souvent nécessaire de dilater la pupille afin d'avoir accès au segment postérieur de l'œil.

## **B. Régulation de la pression intraoculaire**

La pression intraoculaire résulte de l'équilibre entre la production de l'humeur aqueuse par les corps ciliaires et son élimination à travers l'angle iridocornéen. Sa régulation est influencée par l'anatomie du segment antérieur de l'œil mais aussi par diverses molécules endogènes.

### **1. Production de l'humeur aqueuse**

L'humeur aqueuse est le fluide transparent présent dans le segment antérieur de l'œil. Elle fournit des nutriments aux tissus avasculaires de l'œil : la cornée, le cristallin et certaines structures de l'angle iridocornéen, et permet l'évacuation de

leurs déchets. La production d'humeur aqueuse a lieu dans les corps ciliaires, elle est produite par sécrétion active et par des mécanismes passifs (diffusion et ultrafiltration) au sein de l'épithélium ciliaire qui est le siège principal de la barrière hémato-aqueuse (Bacin 1988).

La diffusion correspond au passage passif des substances solubles vers l'humeur aqueuse à travers l'épithélium ciliaire selon leur gradient de concentration.

L'ultrafiltration résulte de la différence de gradient hydrostatique et osmotique entre les vaisseaux des corps ciliaires et la chambre postérieure. Les substances passent du plasma à travers la paroi des capillaires du corps ciliaire, elles passent ensuite du stroma des procès ciliaires vers l'épithélium ciliaire non pigmenté. Le volume d'humeur aqueuse formée correspond à environ 4 % du plasma qui a traversé le capillaire (Dulaurent 2007).

La sécrétion active correspond au passage de grosses molécules et de molécules chargées contre leur gradient de concentration vers la chambre postérieure entraînant avec eux l'eau par gradient osmotique. Cette sécrétion nécessite de l'énergie fournie par des ATPase. L'anhydrase carbonique est présente dans l'épithélium ciliaire, elle catalyse la formation d'acide carbonique à partir de dioxyde de carbone et d'eau. L'acide carbonique se dissocie, les bicarbonates passent dans l'humeur aqueuse, ce qui entraîne les ions sodium et l'eau (Capriolli 1992). Cette voie représenterait 80% de la production d'humeur aqueuse (Maggs 2013). Les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique font partie des traitements utilisés dans le cas de glaucome chez le chien.

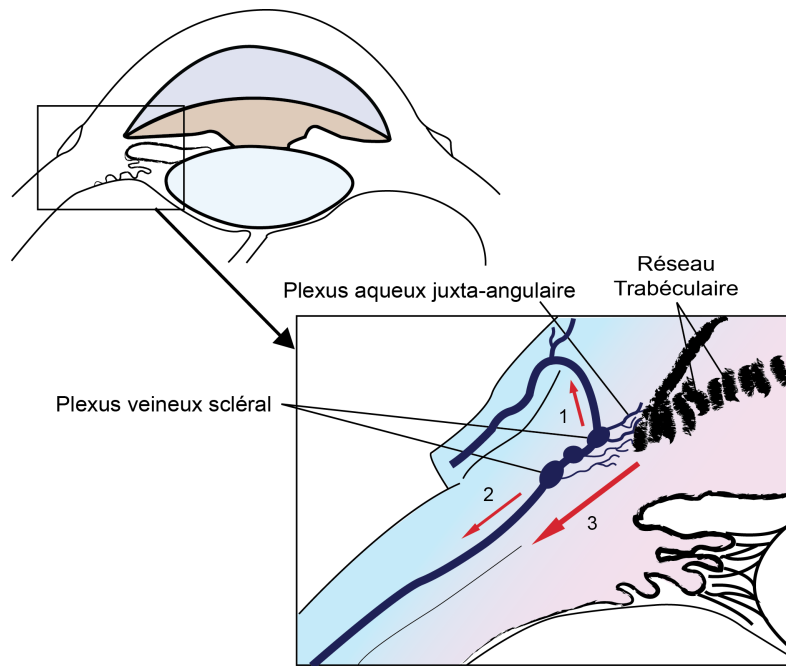
## **2. Elimination de l'humeur aqueuse**

L'humeur aqueuse circule de la chambre postérieure vers la chambre antérieure par des mouvements de convection par différence de température entre l'iris et la cornée. Il existe deux voies d'élimination de l'humeur aqueuse : la voie de l'angle iridocornéen, dite trabéculaire, et la voie uvéosclérale.

En cas de blocage de l'évacuation par diverses causes (goniodysgénésie, synéchies, tumeur, luxation du cristallin...) il peut y avoir apparition d'un glaucome, caractérisé par une augmentation de la pression intraoculaire, qui peut conduire à des lésions du nerf optique et de la rétine.

Lors de l'élimination par la voie de l'angle iridocornéen, l'humeur aqueuse traverse le ligament pectiné pour entrer dans la fente ciliaire où se trouve le réseau trabéculaire uvéal. Ce réseau vasculaire permet la filtration de l'humeur aqueuse et son passage vers le plexus aqueux juxta-angulaire puis le plexus veineux scléral. Elle est ensuite drainée soit par les veines épisclérales et conjonctivales (Figure 2 (1)), soit vers la circulation systémique (Figure 2 (2)). Chez le chien 85 % de l'humeur aqueuse est filtrée par cette voie (Barrie 1985) mais cette proportion peut varier lors d'affections oculaires.

L'élimination par la voie uvéosclérale (Figure 2 (3)) correspond au passage de l'humeur aqueuse par le réseau trabéculaire puis dans le muscle ciliaire. Elle est alors présente entre le corps ciliaire et la sclère ou entre la choroïde et la sclère. Elle passe ensuite de la sclère vers l'orbite par des pores scléraux et est évacuée par divers vaisseaux choroïdiens et scléraux (Maggs 2013). Lors de glaucome on peut utiliser des prostaglandines qui favorisent l'élimination d'humeur aqueuse par cette voie.



**Figure 2** : Voies d'élimination de l'humeur aqueuse (d'après Maggs 2013) Après avoir traversé le réseau trabéculaire uvéal, atteint le plexus aqueux juxta-angulaire puis le plexus veineux scléral, l'humeur aqueuse est drainée soit par la voie de l'angle irido-cornéen par les veines épisclérales et conjonctivales (1), ou par la circulation systémique (2), soit par la voie uvéosclérale (3).

### 3. Mesure de la pression intraoculaire lors de l'examen ophtalmologique

La pression intraoculaire (PIO) doit être mesurée sur tout œil rouge, enflammé ou douloureux, elle permet d'orienter le diagnostic en cas de suspicion d'uvéite ou de glaucome. Elle est utile lors du suivi de traitements de ces deux affections mais aussi lors de suivi post-opératoire d'intervention chirurgicale oculaire. On considère actuellement que la PIO du chien est comprise entre 10 et 20 mmHg et ne doit pas excéder 20% (Maggs 2013) ou 8mmHg de différence entre les deux yeux (Lovekin 1964). Cette valeur varie selon les individus mais aussi au cours de la journée et selon la technique de mesure. Trois sont utilisés en clinique canine : la tonométrie par indentation, la tonométrie par aplanissement et la tonométrie par rebond.

La tonométrie par indentation correspond à l'application d'une force avec une tige métallique sur la cornée. La taille de l'indentation créée est inversement proportionnelle à la PIO. L'instrument utilisé est un tonomètre de Schiötz. Cette

technique nécessite la mise en place d'un anesthésique local avant utilisation. L'instrument doit être placé à la verticale ce qui n'est pas toujours réalisable sur un animal agité et doit être stérilisé après chaque utilisation. En cas de lésion de la cornée cette technique est peu indiquée. Il faut de plus convertir le résultat obtenu avec le tonomètre à l'aide d'une table de conversion pour l'obtenir en mmHg. Ce dispositif reste actuellement utilisé en pratique généraliste.

En pratique spécialisée, les deux techniques les plus employées actuellement sont la tonométrie par aplanissement et la tonométrie à rebond.

Le principe de la tonométrie par aplanissement est la mesure de la force nécessaire pour aplanir la cornée. Cette force est égale à la pression dans l'œil. L'instrument utilisé se présente sous la forme d'un stylo (Tonopen®) dont l'embout doit être positionné parallèlement à la cornée et appliqué plusieurs fois. Ce procédé est plus facile à utiliser car l'embout est de petite taille. Il est aussi équipé de cupules en latex jetables permettant de ne pas stériliser l'appareil avant chaque utilisation. La valeur de la PIO est directement donnée en mmHg. Cette technique nécessite une anesthésie préalable de la cornée.

La tonométrie à rebond (Tonovet®) correspond à la projection d'une tige sur la cornée, celle-ci revient dans l'instrument qui évalue la vitesse d'arrêt de la tige lors du choc avec la cornée et la vitesse de retour dans l'appareil. Le tonomètre doit être tenu à l'horizontale, la tige doit être projetée au centre de la cornée à 90° et se trouver à une distance comprise entre 4 et 8 mm de la cornée pour obtenir une valeur fiable (von Spiessen 2015). Cette technique ne nécessite pas d'anesthésie de la cornée, la valeur est directement donnée en mmHg.

Ces techniques sont toutes deux affectées par la surface cornéenne (von Spiessen 2015), certaines affections oculaires telles que les kératoconjunctivites sèches peuvent donc influencer les résultats obtenus. Il y a aussi une influence de l'épaisseur de la cornée : une augmentation de l'épaisseur de la cornée de 100µm serait accompagnée d'une élévation des valeurs de la PIO de 1mmHg mesurées avec le Tonopen® et de 2mmHg celles mesurées avec le Tonovet® (Park 2005). Ces deux techniques sont considérées comme aussi précises sur un œil hypertendu,

en revanche si l'œil est hypotendu le Tonopen® serait plus précis (Nagata 2011). L'opérateur doit donc être attentif à tout ce qui pourrait influencer la mesure de la PIO avec ces deux appareils.

## **C. Propriétés pharmacologiques des opioïdes**

### **1. Rappels de physiologie**

Les opioïdes sont des molécules qui peuvent être soit endogènes, soit dérivées de l'opium issu du Pavot à Opium (*Papaver somniferum*), soit des molécules de synthèse. Toutes ces molécules se fixent sur des récepteurs transmembranaires couplés à des protéines G : les récepteurs à opioïdes.

Les récepteurs à opioïdes et les peptides opioïdes présents naturellement dans l'organisme constituent le système opioïde endogène. Les récepteurs sont présents dans le système nerveux central mais aussi dans divers tissus périphériques, la plupart d'entre eux sont des récepteurs présynaptiques. Il existe différents récepteurs à opioïdes : mu, kappa, delta, et le récepteur à la nociceptine/orphanine FQ. Ce dernier partage des caractéristiques des récepteurs mu, kappa et delta mais il n'a pas d'affinité pour certains ligands opioïdes classiques telle que la naloxone. Il existe d'autres récepteurs liés aux opioïdes tel que OGF<sub>R</sub> (Opioid Growth Factor receptor), mais celui-ci partage très peu d'homologie de séquence et a des actions différentes des autres récepteurs (Mc Donald J 2014).

Les opioïdes ont une affinité qui varie selon les récepteurs. Parmi les opioïdes endogènes, les endorphines ont une affinité plus importante pour les récepteurs mu, les enképhalines pour les récepteurs delta et les dynorphines pour les récepteurs kappa. Les opioïdes sont en général classés comme agoniste plein si ils se fixent sur le récepteur et l'active, ou comme agoniste partiel si la molécule se fixe mais active le récepteur avec un effet maximal plus faible que dans le cas de l'agoniste plein. La fixation sur ces récepteurs couplés à des protéines G est à l'origine d'une diminution de la synthèse d'AMPc, de l'activité des canaux Ca<sup>2+</sup> voltage-dépendants et provoque l'ouverture de canaux K<sup>+</sup> (Law 2000). Cela entraîne en général une



inhibition de la libération de neurotransmetteur par le neurone présynaptique du fait de l'absence d'entrée de calcium et une hyperpolarisation du neurone postsynaptique par entrée massive de potassium.

Ces molécules ont en général une demi-vie courte, elles sont donc souvent administrées en bolus rapprochés ou en perfusion, le premier passage hépatique est souvent important, la biodisponibilité par voie orale est donc faible pour la plupart des opioïdes.

## **2. Effets généraux**

La fixation des opioïdes sur les récepteurs entraînent des effets divers. Les effets thérapeutiques recherchés en médecine vétérinaire sont en général les actions analgésique, sédatrice et antitussive mais il existe un certain nombre d'effets indésirables chez le chien : constipation, dépression respiratoire, vomissements, hypotension, bradycardie, halètement, action sur la diurèse... La dépendance est très rarement observée chez le chien car les durées d'administration sont en général courtes.

Nous parlerons ici des opioïdes les plus fréquemment employés en médecine vétérinaire chez le chien et de leurs effets systémiques. Selon leur structure, leur affinité pour les différents récepteurs n'est pas la même, les opioïdes n'ont ainsi pas les mêmes effets systémiques.

Certains opioïdes activent à la fois les récepteurs mu et kappa. Ce sont ceux qui procurent le plus d'analgésie et avec lesquels on rencontre le plus d'effets secondaires. La morphine est issue de l'opium, elle peut être utilisée par voie intraveineuse, intramusculaire, ou sous-cutanée chez le chien. L'analgésie dure 2 à 4h selon la dose et l'intensité de la douleur. La morphine peut avoir une action émétisante, une hypotension peut-être observée après un bolus IV due à la libération d'histamine et elle peut provoquer une dépression respiratoire (Guedes 2006). La morphine est dégradée par glucuronoconjugaison dans le foie et éliminée par le rein. D'autres molécules ayant un effet agoniste plein pour les récepteurs mu sont

couramment utilisées chez le chien pour leurs propriétés analgésiques : la méthadone et le fentanyl. La méthadone cause moins de vomissements que la morphine. Le fentanyl est plus puissant que la morphine et ne dure que 20 à 30 minutes par bolus, il est plutôt utilisé en CRI ou en patch car il est liposoluble.

Les opioïdes agonistes partiels des récepteurs mu et kappa antagoniste comme la buprénorphine procure une analgésie moins importante qui dure 6 à 12 heures. L'affinité pour les récepteurs est forte d'où une durée d'action plus longue. Elle est métabolisée par glucurononconjugaison et n-déalkylation, l'excrétion est biliaire et urinaire.

Le butorphanol est un agoniste kappa et antagoniste mu. Le tartrate de butorphanol est un opioïde de synthèse. Sa structure diffère de celle de la morphine par des substitutions des carbones C3, C6, C14 et C17 et par l'absence d'oxygène entre C3 et C4 (Jaffe 1987). Il est souvent utilisé comme antitussif (Cavanagh 1976), pour sédater un animal ou lors d'une prémédication en association avec d'autres molécules, il peut être aussi utilisé pour une analgésie légère (Hosgood 1990). Toutefois, l'analgésie qu'il procure est trop légère pour être adaptée à une intervention chirurgicale. Il est utilisé à des doses comprises en 0.1 et 0.8mg/kg par voie intraveineuse, intramusculaire ou sous-cutanée.

Une étude réalisée sur 22 chiens beagles a mis en évidence une sédation légère (animal debout ou assis, conscient de l'environnement qui l'entoure et réactif aux stimuli sonores) pour tous les chiens de l'étude sauf deux pour lesquels une sédation modérée (animal qui paraît endormi, sans réaction aux stimuli sonores mais qui s'éveille par simple contact physique) associée à un ptyalisme a été observée après administration intramusculaire de butorphanol à la dose de 0.2 mg/kg (Dongay 2014). Elle serait à relier avec une innervation parasympathique des glandes salivaires. La sédation est apparue en 10 à 30 minutes avec un pic de sédation atteint pour tous les chiens au bout de 30 minutes. Un autre effet secondaire connu du butorphanol est la dépression cardiorespiratoire légère.

La molécule est distribuée dans tous les tissus. La concentration maximale sérique est obtenue au bout d'une heure et son temps de demi-vie sérique est de 1.62 heure (Pfeffer 1980). Le butorphanol est métabolisé dans le foie par hydroxylation, conjugaison et n-déalkylation. Les métabolites ainsi obtenus sont

inactifs et sont éliminés à 90% par filtration glomérulaire dans le rein et 10% dans les fèces (Heel 1978).

### **3. Effets sur l'œil**

#### Par voie systémique :

En ophtalmologie, les opioïdes sont utilisés comme analgésique systémiques lors des interventions chirurgicales. Récemment, il a été montré que certains opioïdes par voie intraveineuse ou topique étaient à l'origine d'une baisse de la PIO chez le lapin (Green 1975). Un myosis est observé après administration de certains opioïdes chez le chien (Murray 1983). Il existe plusieurs hypothèses concernant les mécanismes à l'origine de ce myosis. Le système sympathique serait très peu impliqué à l'inverse du système parasympathique (Lee 1975). Une des hypothèses suggère que le myosis serait dû à une stimulation directe du noyau parasympathique du nerf III (Sharpe 1985), une stimulation de récepteurs à opioïdes situés dans l'iris est en revanche peu probable (Lee 1975).

Une étude précédente a été réalisée chez le chien à l'ENVT, ayant pour but d'évaluer les effets oculaires de la sédation induite par le butorphanol administré à 0.2 mg/kg par voie intramusculaire. Les paramètres suivants ont été évalués : la position du globe oculaire et de la membrane nictitante, la réponse de clignement à la menace, le réflexe de clignement à l'éblouissement, le réflexe cornéen, la sécrétion lacrymale basale (test au rouge phénol), la sécrétion lacrymale globale (test de Schirmer), la pression intraoculaire et le diamètre pupillaire. Les différentes mesures ont été effectuées sur un œil tiré au sort, 20 min avant injection de butorphanol, au moment de l'injection, puis 10 min, 20 min, 30 min et 45 min après l'injection. Une augmentation significative de la pression intraoculaire avec une augmentation moyenne de 7% et un maximum de 20% a été mise en évidence. Le butorphanol induisant une diminution de la fréquence respiratoire, il augmente en conséquence la PaCO<sub>2</sub>, qui aurait pour effet d'induire une dilatation des vaisseaux de la choroïde. Cette augmentation du volume choroïdien serait à l'origine de l'élévation de la pression intraoculaire. Une diminution significative de 27% du

diamètre pupillaire a été constatée. Il n'y avait pas de modification significative pour la valeur de sécrétion lacrymale basale mesurée par le test au rouge phénol (Tévétest®), mais une modification significative pour la sécrétion totale évaluée par le test de Schirmer. (Dongay 2014)

#### Par voie topique :

Des récepteurs à opioïdes ont été détectés dans de multiples tissus oculaires de différents mammifères : dans la rétine chez l'homme le singe et le rat (Wamsley 1981), dans l'iris chez le lapin (Drago 1980), des récepteurs mu et delta dans la cornée chez l'homme (Zöllner 2008) et des récepteurs delta dans la cornée des chiens (Stiles 2003).

La région centrale de la cornée est très innervée. Il a été montré qu'un opioïde endogène (opioid growth factor) aurait une action retard de la cicatrisation par fixation sur des récepteurs à OGF présents dans la cornée des lapins (Zagon 1998) laissant suspecter une action inhibitrice de la cicatrisation cornéenne par les opioïdes. Ces récepteurs sont présents chez le chien (Robertson 2003). Cependant des études chez le lapin (Peyman 1994) et chez le chien (Stiles 2003) ont montré que le sulfate de morphine administré par voie topique à 0.5% (lapin) ou 1% (chien) ne retarde pas la cicatrisation d'ulcères créés artificiellement. Un effet analgésique sur la cornée a été rapporté chez l'homme (Peyman 1994) après instillation de morphine, et a aussi été décrit dans un modèle d'ulcère de la cornée chez le chien (Stiles 2003). En revanche aucun effet analgésique n'a été démontré avec la nalbuphine (Clark 2001, Lee 2013)

## **D. Propriétés des mydriatiques**

Les médicaments utilisés en médecine vétérinaire pour obtenir une mydriase durant l'examen clinique sont des parasympholytiques. Par compétition avec l'acétylcholine sur les récepteurs muscariniques ils provoquent le relâchement du muscle sphincter de l'iris. Ce sont des antagonistes cholinergiques, ils bloquent les muscles lisses et les glandes sécrétoires. Les sympathomimétiques tels que la phénylèphrine, agoniste  $\alpha$ -adrénergique, ne sont pas utilisés seuls pour obtenir une dilatation pupillaire car la mise en place de celle-ci est trop longue. Ils sont plutôt utilisés en compléments des parasympholytiques (Rubin 1962) ou comme outil de localisation d'une lésion nerveuse lors d'un syndrome de Claude Bernard-Horner. Nous détaillerons ici seulement les effets oculaires des mydriatiques parasympholytiques les plus utilisés en médecine vétérinaire : l'atropine et le tropicamide.

### **1. L'atropine**

L'atropine est une substance alcaloïde issue des solanacées. En ophtalmologie elle est en général utilisée en collyre à 1%. Chez le chien une mydriase complète est obtenue en 1h et se maintient pendant une centaine d'heures (Rubin 1962). Chez l'homme la molécule se fixe sur la mélanine irienne (Salazar 1994), elle serait alors progressivement relâchée dans l'œil, d'où cette durée d'action très longue. Ces caractéristiques la rendent peu adaptée pour l'examen du fond d'œil lors d'une consultation. Elle est plutôt utilisée lors d'uvéite pour éviter le développement de synéchies et pour son action cycloplégique. Elle a pour effet l'augmentation de la PIO par voie locale et systémique (Kovalcuka 2015), elle réduit la production de larmes (Hollingsworth 1992) et peut entraîner une hypersalivation (Lynch 1965).

### **2. Le tropicamide**

Le tropicamide est un anticholinergique de synthèse dérivé de l'atropine. Une étude ancienne a montré chez le chien que le tropicamide 1% permet la mise en place d'une mydriase maximale en 30 minutes, et dont la durée est limitée

puisqu'elle commence à régresser au bout de 2 heures chez le chien (Rubin 1962). Cet effet d'installation rapide et de courte durée en fait le mydriatique de choix lors de l'examen clinique ophtalmologique. En France seul le tropicamide 0.5% est disponible.

Il a été montré que la dilatation pupillaire induite par le tropicamide était à l'origine d'une augmentation de la pression intraoculaire chez le chien et que cette augmentation était variable selon les races (NR Taylor 2006). La dilatation de la pupille entraînerait une diminution de l'ouverture de la fente ciliaire sans effets sur la longueur de la fente ciliaire et la profondeur de la chambre antérieure (Dulaurent T 2011). Une baisse de la sécrétion lacrymale par effet anticholinergique a été montrée chez le cheval (Selk Ghaffari 2009) et chez le chat mais pas chez le chien (Margadant 2003). L'action cycloplégique du tropicamide n'a à notre connaissance pas été étudiée chez l'animal, chez l'homme cette action existe mais est beaucoup plus faible que pour d'autres mydriatiques (Lovasik 1990). Le tropicamide peut aussi être utilisé avant une intervention chirurgicale telle qu'une phacoemulsification (Maggs 2013). Les effets étant moins longs que ceux de l'atropine les pics d'augmentation de la pression intraoculaire en période postopératoire immédiate seraient ainsi évités. Des observations cliniques ont montré chez le chien que le myosis induit par la morphine pouvait être résistant à l'effet mydriatique du tropicamide (Kaswan 1992).



## **DEUXIEME PARTIE : ETUDE EXPERIMENTALE**

### **A. Protocole**

#### **1. Objectifs**

Le but de cette étude était d'évaluer si la sédation induite par le butorphanol retardait la mise en place de la mydriase induite par l'instillation de tropicamide chez le chien. Sachant qu'il a été montré précédemment que le butorphanol par voie intramusculaire augmentait la pression intraoculaire, cette étude avait aussi pour objectif d'évaluer si ce paramètre était influencé par la mydriase due au tropicamide.

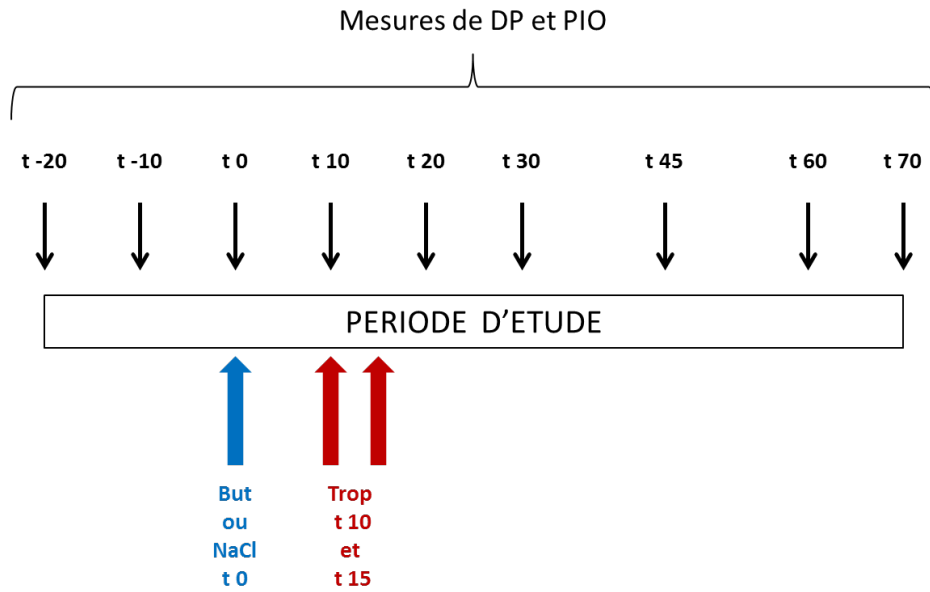
#### **2. Matériels et méthodes**

Douze beagles (6 mâles et 6 femelles non gestantes dont l'âge était compris entre 2 et 7 ans avec un âge moyen de 4,5 ans) ont été recrutés pour cette étude. Préalablement à leur introduction dans l'étude, un examen ophtalmologique incluant un examen du segment antérieur de l'œil à la lampe à fente, un examen du fond d'œil à l'ophtalmoscope indirect, un test de Schirmer et une mesure de pression intraoculaire au tonomètre à rebond (Tonovet®) ont été réalisés pour déterminer qu'il s'agissait de sujets sains.

L'étude a consisté en un essai croisé randomisé dont les deux séries de mesures ont été espacées d'une semaine (période dite de "washout") pour éviter toute interférence entre les 2 séries d'étude. En effet, les chiens ont eu à une semaine d'intervalle, et dans un ordre aléatoire, soit une administration intramusculaire de butorphanol (BUT) à 0,2 mg/kg (Dolorex® Intervet), soit une administration IM du même volume de NaCl 0,9%. Cela a déterminé 2 groupes de traitement : le groupe BUT et le groupe contrôle (NaCl). Pour les 2 groupes de traitement, l'un des deux yeux choisi de façon aléatoire par tirage au sort a été traité avec le collyre au tropicamide 0,5%. Pendant la période expérimentale, les mesures du diamètre pupillaire (DP) et de la pression intraoculaire (PIO) ont été faites sur les deux yeux. Le diamètre pupillaire était mesuré à l'aide d'un pied à coulisse de Jameson (Lawton, Tubbingen, Allemagne) dans une ambiance lumineuse artificielle uniforme, selon les données de la littérature (Wilkie 1991). La pression intraoculaire



était évaluée par tonométrie à rebond (Tonovet®, Icare, Finlande). Les valeurs de bases du DP et de la PIO ont été évaluées 20 minutes (t-20), 10 minutes (t-10), et juste avant (t0) avant l'administration IM de BUT ou de NaCl. Ces paramètres ont ensuite été évalués 10 minutes après l'injection IM (t10). Pour chaque cas, l'œil déterminé pour être traité par le tropicamide (Mydriaticum®), a alors reçu 1 goutte du collyre juste après ces dernières mesures (t10) et 5 minutes plus tard (t15). Pour les 2 groupes de traitement, les mesures de DP et de la PIO ont été répétées 5, 15, 30, 45, et 60 minutes après l'instillation de la 2ème goutte de tropicamide (soit à t20, t30, t45, t60 et t80). Le déroulement de l'étude est schématisé sur la Figure 3. Les mesures ont été réalisées par deux manipulateurs, l'un effectuant toutes les mesures du DP et l'autre celles de la PIO. Le degré de sédation a été établi selon une échelle de 0 à 3 établie selon les données de la littérature (Wotman 2012): Le score 0 était attribué si aucun effet discernable de la sédation était identifié, le score 1 correspondait à une légère sédation (l'animal reste debout ou assis et conscient de l'environnement et réactif aux stimuli sonores), le score 2 correspondait à une sédation modérée (l'animal paraît endormi, n'a pas de réaction aux stimuli sonores mais s'éveille par simple contact physique), et le score 3 correspondait à une sédation profonde (paupières qui tombent, animal inactif, décubitus latéral ou sternal, difficulté à être réveillé par contact physique). Les paramètres d'irritation oculaire incluant le blépharospasme, l'hyperhémie conjonctivale bulbaire, l'œdème conjonctival et l'effet Tyndall ont été évalués selon une échelle de 0 à 3 (0 = absent, 1 : léger, 2 = modéré, 3 : sévère) sous-contrôle d'un manipulateur expérimenté en ophtalmologie, et qui ne participait pas aux mesures effectuées. Les autres effets secondaires possibles ont été scorés comme présent ou absent à chaque temps de mesure. A la fin de l'observation, du rose Bengale a été instillé pour détecter un éventuel effet épithéliotoxique pour la cornée du traitement au tropicamide.



**Figure 3** : Chronologie des prises de mesures, des injections et instillations de molécules lors de l'étude

### 3. Analyse statistique des résultats

Pour les deux paramètres étudiés, une analyse statistique de variance multifactorielle (ANOVA) a été réalisée à l'aide du logiciel SYSTAT® version 12.0, SPSS, Inc. Un effet significatif de chacun des paramètres : Animal (A), Séquence (S), Période (P), injection de butorphanol (S), instillation de tropicamide (D), et de l'injection de butorphanol concomitante avec l'instillation de tropicamide (S\*D)<sub>j,m</sub> correspondait à une valeur de  $p$  inférieure ou égale à 0,05.

Les paramètres ont été modélisés de la manière suivante :

$$Y_{i,j,k,l,m,n} = m + A_i + S_j + P_k + S_l + D_m + (S*D)_{l,m} + E_{i,j,k,l,m,n}$$

$Y_{i,j,k,l,m,n}$  : paramètre mesuré (Diamètre pupillaire, Pression intraoculaire) du  $i$ -ème animal à la séquence  $j$ , à la période  $k$ , à la sédation  $l$ , à l'instillation de tropicamide  $m$  à un temps donné

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

$A_i$  : Effet différentiel de l'animal, ( $i = 1, \dots, 12$ )

$S_j$  : Effet différentiel de la séquence ( $j = 1, 2$ ), c'est-à-dire l'ordre dans lequel les deux séries de mesure (l'une avec sédation et l'autre avec le sérum physiologique)

$P_k$  : Effet différentiel de la période, ( $k = 1, 2$ )

$S_l$  : Effet de la sédation au butorphanol, ( $l = 0, 1$ )

$D_m$  : Effet de la dilatation de la pupille par le tropicamide,  $m = (0, 1)$

$(S*D)_{l,m}$  : Effet de l'interaction entre le niveau  $l$  du facteur séquence et le niveau  $m$  du facteur dilatation.

$E_{i,j,k,l,m,n}$  : erreur aléatoire

## B. Résultats

Les différents groupes de résultats seront notés A, B, C et D dans le reste de l'étude. Les correspondances des groupes sont notées dans le tableau 1 ci-dessous :

Groupes de résultats selon les traitements (BUT vs NaCl et tropicamide vs larmes artificielles)	Sédation de l'animal (Butorphanol)	Œil avec pupille dilatée (Tropicamide)	
A	-	-	Pas de sédation et yeux non traités avec tropicamide
B	+	-	Sédation avec BUT et yeux non traités avec tropicamide
C	-	+	Pas de sédation et yeux traités avec tropicamide
D	+	+	Sédation avec BUT et yeux avec tropicamide

**Tableau 1 :** Groupes de résultats selon les traitements (BUT vs NaCl et tropicamide vs larmes artificielles)

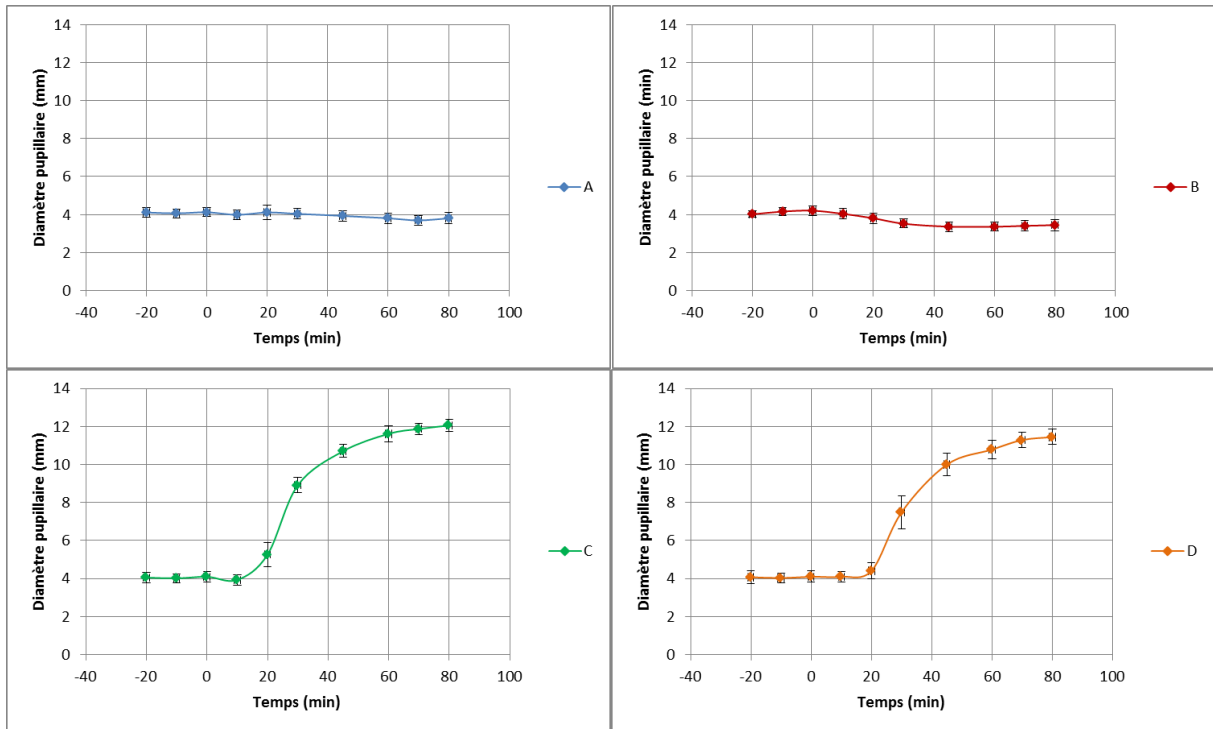
### 1. Diamètre pupillaire :

L'étude statistique a montré qu'il n'y avait pas de variation interindividuelle significative ( $p = 0.12$ ). Ce qui signifie que chaque chien a répondu dans un sens identique lors des différentes études.

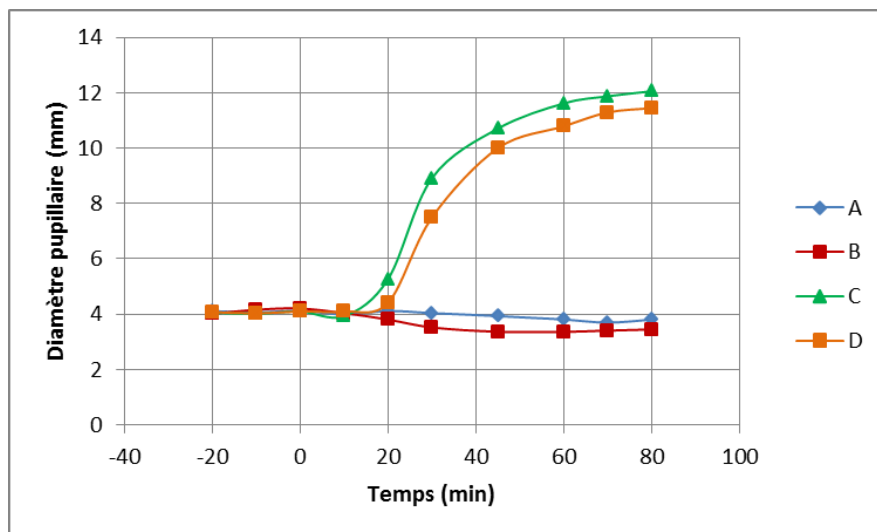
Pendant la période d'observation, aucune variation significative ( $p = 0.49$ ) du diamètre pupillaire n'a été identifiée pour les yeux du groupe contrôle A, c'est-à-dire ceux n'ayant pas eu de tropicamide après que les chiens aient reçu l'injection IM de NaCl 0,9%. (Groupe A - Figure 4)

L'évolution au cours du temps de la moyenne des valeurs de diamètre pupillaire a été similaire pour les groupes A et B : elle est restée stable au cours de la période d'observation. Les moyennes des valeurs du diamètre pupillaire pour les groupes C

et D ont eu une même évolution : on a observé une augmentation du diamètre de la pupille jusqu'à 12 mm à t80 (Figure 5). Le butorphanol n'a pas d'effet significatif sur la moyenne du diamètre pupillaire qu'il y ait eu ou non instillation de tropicamide ( $p = 0.39$ ), comparativement aux valeurs observées dans les mêmes conditions lorsque les chiens ont eu l'injection de NaCl. L'instillation de tropicamide est le seul facteur qui a eu un effet significatif sur le diamètre pupillaire. Ce traitement a eu pour effet une augmentation significative ( $p = 0.0001$ ) de la moyenne du diamètre pupillaire que l'animal soit sédaté ou pas. (Groupes C et D – Figure 4). Cependant même si aucune différence significative n'a été notée, on observe que les moyennes des diamètres pupillaires des chiens ayant reçu du butorphanol (groupe B) sont systématiquement inférieures à celles des chiens n'en ayant pas reçu (groupe A). Il en va de même pour les chiens ayant reçu du tropicamide (respectivement groupes C et D).

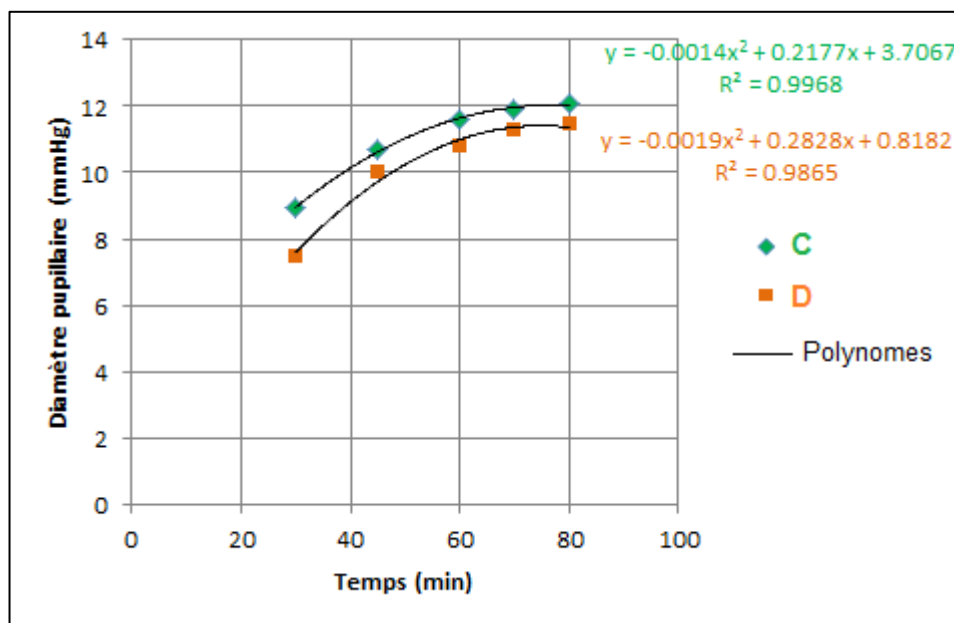


**Figure 4 :** Courbes représentatives des moyennes et écarts-types des diamètres pupillaires obtenus lors des différents temps de l'étude pour chacun des groupes A, B, C et D.



**Figure 5 :** Courbes représentatives des moyennes des diamètres pupillaires des 4 groupes de résultats obtenus en fonction du temps

En approchant les courbes de diamètre pupillaire par des fonctions polynomiales de degré 2, grâce aux équations obtenues (Figure 6) on peut identifier le délai d'obtention pour le développement de la mydriase maximale. On obtient par exemple que la mydriase maximale de 9 mm est observée 30 minutes après instillation de tropicamide chez les chiens contrôles (ayant reçu le NaCl) alors qu'elle survient 39 minutes environ après instillation du tropicamide chez les sujets sédaturés avec le butorphanol. Pour obtenir un diamètre de 8 à 10 mm nécessaire à la réalisation d'un examen du fond d'œil on a un retard de 9,3 minutes (Tableau 2).

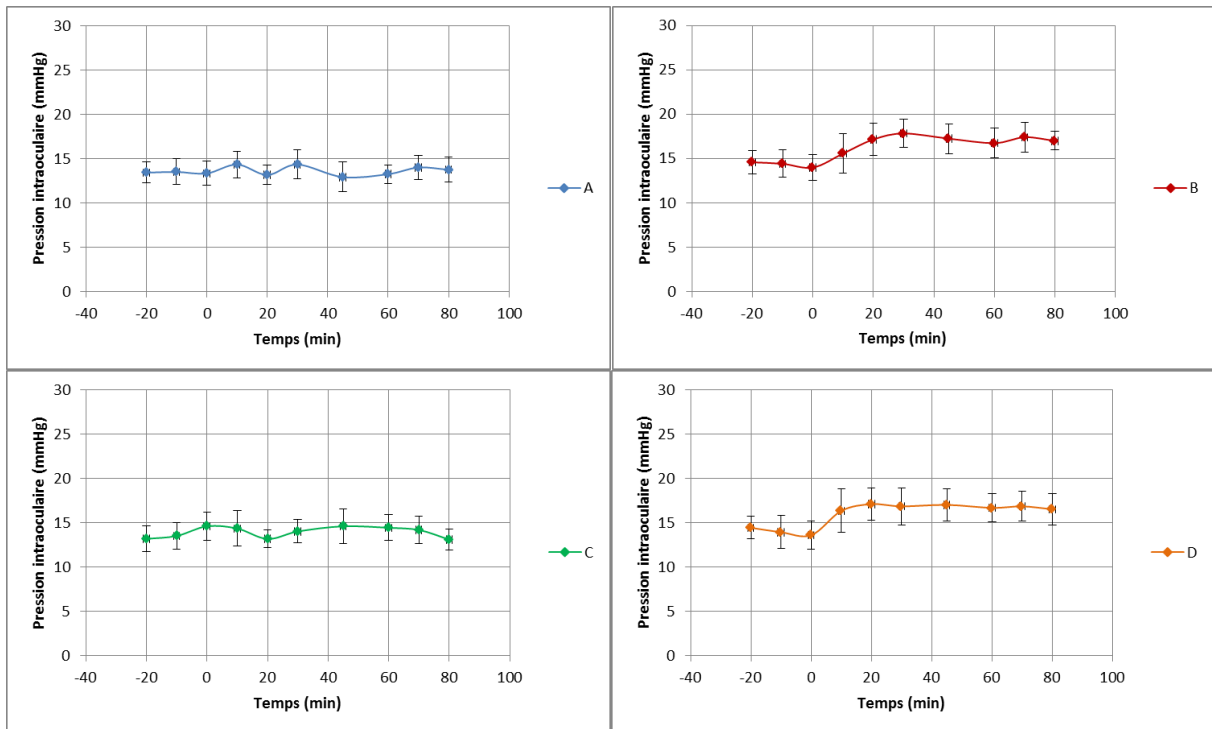


**Figure 6** : Approximations des courbes de résultats pour les groupes C et D par des lois polynomiales

<b>Diamètre pupillaire (mm)</b>	<b>Délai animal non sédaté (min)</b>	<b>Délai animal sédaté (min)</b>	<b>Différence animal sédaté - animal non sédaté</b>
8	23.2	32.5	9,3
9	30.2	39.3	9,1
10	38.4	47.9	9,5
11	48.8	61	12,2

**Tableau 2** : Délai nécessaires à l'obtention de la mydriase maximale et retard de mise en place de la mydriase après instillation de tropicamide

## 2. Pression intraoculaire



**Figure 7 :** Courbes représentatives des moyennes et écarts-types des pressions intraoculaires obtenues lors des différents temps de l'étude pour chacun des groupes A, B, C et D.

Les résultats bruts révèlent des différences marquées entre les différents animaux et pour un même animal selon les différents temps de mesure indépendamment de l'injection de BUT et de l'instillation de tropicamide. Une variation interindividuelle de la pression intraoculaire était présente ( $p = 0.001$ ).

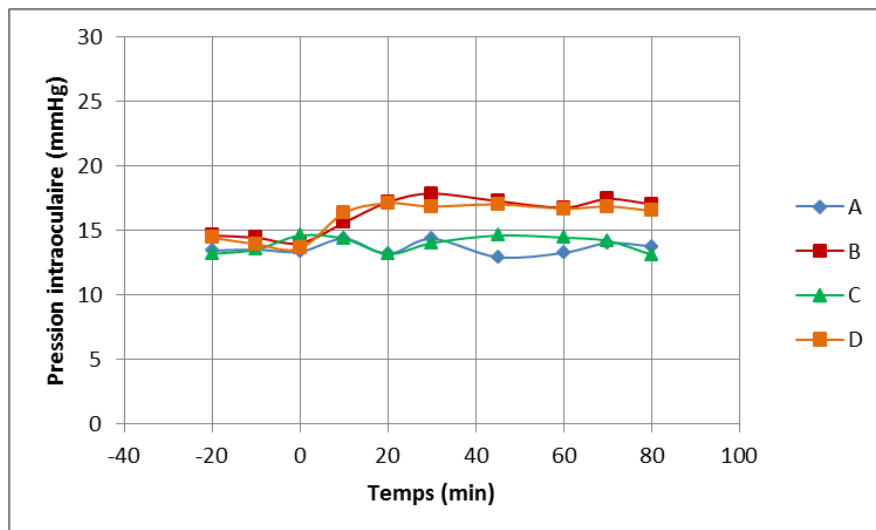
Aucune variation significative des moyennes de la PIO n'a été mise en évidence au cours du temps pour les chiens du groupe contrôle (A) pendant la période d'observation ( $p = 0.40$ ). (Groupe A - Figure 8)

L'évolution de la moyenne des valeurs de la PIO a été similaire pour les groupes A et C : elle est restée stable pendant la période d'observation. Les moyennes des valeurs de la PIO pour les groupes B et D ont une évolution identique (Figure 8). Le tropicamide n'a pas eu d'effet significatif sur la moyenne des valeurs de la PIO ( $p = 0.86$ ) que les chiens soient sédatisés ou non. L'administration de BUT est le seul facteur qui a eu un effet significatif sur la moyenne des valeurs de la PIO ( $p = 0.0001$ ) qu'il y ait ou non instillation de tropicamide. La sédation par le BUT a eu pour effet



d'augmenter significativement la moyenne de la PIO ( $p = 0.0001$ ) que l'animal soit sédaté ou non. (Groupes C et D – Figure 8).

L'association du tropicamide et du butorphanol n'a pas eu d'effet significativement plus important sur la PIO que le butorphanol seul ( $p = 0.15$ ). Cependant, un chien a atteint une pression intraoculaire qui a dépassé 20 mmHg dans le groupe B avec un pic à 25 mmHg 20 minutes après l'injection de butorphanol. Ce chien avait des valeurs de pression intraoculaire basale plus haute (17 mmHg pour les deux yeux) que les autres chiens. De plus, trois chiens avaient une valeur de pression intraoculaire qui a dépassé 20 mmHg dans le groupe D. La valeur de PIO la plus haute obtenue était 26 mmHg 30 minutes après injection de butorphanol et 15 minutes après instillation de tropicamide. Il s'agissait du même chien que pour le groupe B. Les deux autres chiens n'ont pas eu de valeurs supérieures à 21 mmHg.



**Figure 8 :** Courbes représentatives des moyennes des diamètres pupillaires des 4 groupes de résultats obtenus en fonction du temps

### **3. Observations générales**

Le score de sédation le plus fréquemment observé était de 1 (animal debout ou assis, conscient de l'environnement qui l'entoure et réactif aux stimuli sonores). Il était de 2 (animal qui paraît endormi, sans réaction aux stimuli sonores mais qui s'éveille par simple contact physique) pour 3 chiens chez lesquels un ptyalisme important a été constaté.

Aucun effet épithéliotoxique n'a été détecté après instillation de rose Bengale.

### **C. Discussion**

Le butorphanol a été injecté par voie intramusculaire car cette injection est plus facile à réaliser que par voie intraveineuse chez des sujets difficiles à examiner lors d'un examen dans le cadre d'une consultation. De plus, elle permet d'avoir un effet pharmacologique plus rapide que la voie sous-cutanée, autre mode d'administration possible du butorphanol. La posologie adoptée (0,2 mg/kg) a été fixée en fonction des données de la littérature et de notre expérience clinique. En effet, il a été montré que chez le chien la posologie de 0,1 mg/kg IV n'entraînait pas de manifestations cliniques de sédation pour la plupart des animaux traités (Girard 2010). Notre expérience clinique nous ayant par ailleurs montré qu'une dose de 0,3 mg/kg pouvait être suivie d'une sédation trop marquée pour pouvoir faire un examen ophtalmologique, la dose intermédiaire de 0,2 mg/kg a donc été choisie pour cette étude.

La sédation obtenue sur les animaux était légère à modérée et a permis de réaliser un examen ophtalmologique complet sans difficultés. Un ptyalisme important était présent chez les animaux dont la sédation était modérée. Cette observation avait déjà été faite lors de l'étude réalisée précédemment à l'ENVT sur les effets oculaires du butorphanol (Dongay 2014). L'hypothèse d'un effet direct de l'opiacé sur la sécrétion salivaire dépendante du système parasympathique a été avancée.

L'effet de la sédation par le butorphanol n'est pas significatif sur le diamètre pupillaire. Cependant on a constaté que le diamètre pupillaire avait tendance à être

plus bas chez les chiens ayant reçu le butorphanol. Cette observation est cohérente avec l'étude précédente qui montrait une diminution significative du diamètre pupillaire avec une valeur minimale de  $3,2 \text{ mm} \pm 0,9$ , 45 minutes après l'injection de butorphanol par voie intramusculaire à  $0.2 \text{ mg/kg}$  (Dongay 2014). De plus un retard de la mise en place de la mydriase d'environ 9 minutes a été mis en évidence chez un animal sédaté par rapport à un animal non sédaté. Pour obtenir un diamètre pupillaire assez grand pour réaliser un examen du fond d'œil il faudrait donc attendre environ 40 minutes et non 30 minutes après instillation du tropicamide. Ce retard doit donc être pris en compte lors du déroulement de la consultation d'ophtalmologie. Même si ce retard a été constaté, une mydriase suffisante pour réaliser un examen ophtalmologique complet a été obtenue. Toutefois la pertinence de cette conclusion est à nuancer du fait du faible effectif ayant participé à notre étude : il s'agit seulement d'une observation clinique.

La sédation par le butorphanol a un effet significatif sur la pression intraoculaire. Ce résultat est cohérent avec l'étude précédente qui montrait une augmentation significative avec une valeur maximale de  $18,1 \text{ mmHg} \pm 2,7$  au bout de 45 minutes après l'injection de butorphanol. L'association du butorphanol et du tropicamide n'est pas à l'origine d'une pression intraoculaire supérieure aux valeurs usuelles ( $\leq 20 \text{ mmHg}$ ) dans cette étude. Toutefois, cette association semble responsable chez trois chiens d'une augmentation modérée de la PIO (valeur maximale de  $26 \text{ mmHg}$ ). Un effet synergique, s'il était prouvé, inciterait donc à modifier notre approche clinique chez les patients prédisposés ou atteints de glaucome. Il serait intéressant de confirmer cette tendance à l'occasion d'une nouvelle étude incluant un nombre plus important de chiens.

Une grande disparité des mesures de la pression intraoculaire a pu être observée. Un effet significatif du facteur Animal a pu être mis en évidence. Sachant que les examens initiaux n'ont pas révélé d'anomalie cornéenne sur les différents chiens, il est exclu qu'une affection cornéenne puisse être à l'origine des variations observées d'un animal à l'autre. Des différences marquées d'une mesure à l'autre pour un même animal non sédaté dont la pupille n'a pas été dilatée ont aussi été remarquées. Le Tonovet® doit être tenu à l'horizontale lors de la mesure mais l'angle de tenue de l'appareil ne peut être parfaitement précis, une modification de l'angle

avec lequel la tige frappe la cornée peut-être à l'origine d'un biais de mesure mais il n'y a pas d'étude disponible pour quantifier ce biais ni la répétabilité du Tonovet®.

Par notre expérience clinique et différentes études (Gelatt 2002) la mesure du diamètre pupillaire à l'aide d'un pied à coulisse de Jameson semble reproductible d'une mesure à l'autre pour un même opérateur et d'un opérateur à l'autre. Actuellement, une autre technique de mesure a été développée, il s'agit de la pupillométrie infrarouge, celle-ci est utilisable chez le chien (Grozdanic 2007, Kim 2015) et semble prometteur car il pourrait apporter davantage de précision. Aucune étude à notre connaissance n'a encore comparé la précision de ces deux techniques de mesure.

A l'occasion de cette étude nous avons pu vérifier qu'aucun effet épithéliotoxique n'était entraîné par l'instillation de tropicamide. Cet effet n'a jamais été rapporté dans la littérature.





## **CONCLUSION**

Nous avons montré qu'une administration de butorphanol par voie intramusculaire à la dose de 0,2 mg/kg n'a pas entraîné de différence significative du diamètre pupillaire dans le groupe de chiens étudiés, bien qu'une tendance à la diminution de ce paramètre soit perceptible. L'instillation du tropicamide n'a pas eu d'effet significatif sur la PIO lorsque les chiens n'étaient pas sédatisés. L'administration de BUT a paru être à l'origine d'un retard d'environ 10 min à la mise en place de la mydriase induite par le tropicamide chez le chien, mais cette différence n'a pas été statistiquement significative par rapport aux contrôles. Nous avons aussi montré que l'utilisation concomitante du butorphanol et du tropicamide n'est pas statistiquement responsable d'une augmentation de la PIO. Toutefois, certains sujets ont présenté une PIO plus élevée que celles des valeurs usuelles après avoir reçu les 2 principes actifs. Ce phénomène, bien que limité à certains animaux, pourrait modifier la prise en charge des patients prédisposés ou atteints de glaucome si les résultats de notre étude étaient confirmés dans des travaux futurs comprenant notamment de plus grands effectifs.

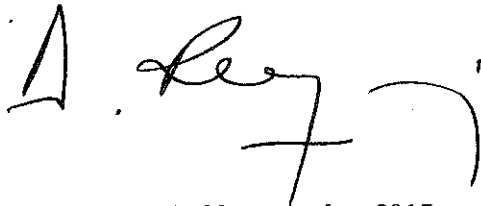




**AGREMENT SCIENTIFIQUE**

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

Je soussigné, Alain REGNIER, Enseignant-chercheur, de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, directeur de thèse, certifie avoir examiné la thèse de **GRILLOT Aure-Eline** intitulée « **Effets de l'administration intramusculaire du butorphanol et de l'instillation oculaire du tropicamide sur l'ouverture pupillaire et la pression intraoculaire chez le chien.** » et que cette dernière peut être imprimée en vue de sa soutenance.



Fait à Toulouse, le 22 septembre 2015  
Professeur Alain REGNIER  
Enseignant chercheur  
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Vu :  
La Directrice de l'Ecole Nationale  
Vétérinaire de Toulouse  
Isabelle CHMITELIN



Vu :  
Le Président du jury :  
Professeur Pierre FOURNIÉ



Professeur FOURNIÉ Pierre  
Service d'Ophthalmologie  
CHU de Toulouse - Hôpital Purpan  
TSA 40031  
31059 TOULOUSE Cedex 9

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



Conformément à l'Arrêté du 20 avril 2007, article 6, la soutenance de la thèse ne peut être autorisée qu'après validation de l'année d'approfondissement.





## BIBLIOGRAPHIE

BACIN F, KANTELIP B, MENERATH JM. Barrières hémato-oculaires – Physiologie. *Encycl. Méd. Chir. (Paris, France), Ophtalmologie*, 21020 D2, 3-1988, 6p

BARRIE KP, GUM GG, SAMUELSON DA, GELATT KN. Quantitation of uveoscleral outflow in normotensive and glaucomatous Beagles by 3H-labeled dextran. *American Journal of Veterinary Research* 1985, 46 : 84-88.

CAPRIOLLI J. The Ciliary Epithelia and Aqueous Humor. In: Adler's Physiology of the Eye, ninth edition, HART, W.M. (ed.). Saint-Louis; Mosby Year Book, 1992, pp 228-247.

CAVANAGH RL, GYLYS JA, BIERWAGEN ME. Antitussive properties of butorphanol. *Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Therapie*. 1976, 220 : 258-268.

DONGAY A (2014). *Effets oculaires de la tranquilisation par le butorphanol chez le chien*, Thèse de doctorat vétérinaire, Toulouse 3, 58 p.

DRAGO F, GORGONE G, SPINA, F. Opiate receptors in the rabbit iris. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*. 1980, 315 : 1- 4.

DRAGO F, PANISSIDI G, BELLOMINO F, DAL BELLO A, AGUGLIA E, GORGONE G. Effects of opiates and opioids on intraocular pressure of rabbits and humans. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 1985, 12 : 107-113.

DULAURENT T, DOUET J-Y. Physiologie comparée de l'angle iridocornéen du chien et de l'homme, *Revue de Médecine Vétérinaire* 2007, 158 : 569-578.

DULAURENT T, GOULLE F, DULAURENT A, MENTEK M, PEIFFER RL, ISARD PF. Effect of mydriasis induced by topical instillations of 0.5% tropicamide on the anterior segment in normotensive dogs using ultrasound biomicroscopy. *Veterinary Ophthalmology* 2012 Mar;15 Suppl 1:8-13.

GELATT KN, MACKAY EO. Effect of different dose schedules of bimatoprost on intraocular pressure and pupil size in the glaucomatous beagle. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics* 2002 18 525-534.

GIRARD NM, LEECE EA, CARDWELL J, ADAMS VJ, BREARLEY JC. The sedative effects of low dose medetomidine and butorphanol alone and in combination intravenously in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 2010, 37:1-6.

GREEN K. Ocular effects of diacetyl morphine and lysergic acid diethylamide in rabbit. *Investigative Ophthalmology* 1975;14:4:325-9.

GUEDES AG, RUDE EP, RIDER MA. Evaluation of histamine release during constant rate infusion of morphine in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. 2006 Jan;33(1):28-35.

HEEL RC, BROGDEN RN, SPEIGHT TM, AVERY GS. Butorphanol a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 1978; 16:473-505

HOLLINGSWORTH SR, CANTON DD, BUYUKMIHCI NC, FARVER TB. Effect of topically administered atropine on tear production in dogs. *Journal of American Veterinary Medical Association* 1992 May 15;200(10):1481-4.

HOSGOOD G. Pharmacologic features of butorphanol in dogs and cats. *Journal of American Veterinary Medical Association* 1990 Jan 1;196(1):135-6.

JAFFE JH, MARTIN WR. Opioid analgesic and antagonists In Goodman AG, Goodman LS, Rall TH et al The pharmacological basis of therapy New York Mac Millan Publishing Co 1987;491-531

KOVALCUKA L1, BIRGELE E, BANDERE D, WILLIAMS DL. Comparison of the effects of topical and systemic atropine sulfate on intraocular pressure and pupil diameter in the normal canine eye. *Veterinary Ophthalmology* 2015 Jan;18(1):43-9.

LANG WJ, BROWN ML, GERSHON S, KOROL B. Classical and physiologic adaptive conditioned responses to anticholinergic drugs in conscious dogs. *International Journal of Neuropharmacology* 1966 Jul;5(4):311-5.

LAW PY, WONG YH, LOH HH. Molecular mechanisms and regulation of opioid receptor signaling. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*. 2000;40:389–430

LEE HK, WANG SC. Mechanism of morphine-induced miosis in the dog. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1975, 192: 415-431

LOVASIK JV, KERGOAT H. Time course of cycloplegia induced by a new phenylephrine-tropicamide combination drug. *Optometry and Vision Science*. 1990 May;67(5):352-8.

LOVERKIN LG. Primary glaucoma in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1964 145, 1081-1091.

LYNCH R, RUBIN LF. Salivation induced in dogs by conjunctival instillation of atropine. *Journal of American Veterinay Medical Association* 1965 Sep 1;147(5):511-3.

MAGGS DJ, MILLER PE, OFRI R (2013). *Slatter's Fundamentals of Veterinary Ophthalmology*, Fifth Edition, Elsevier, ISBN 978-1437723670.

MARGADANT DL, KIRKBY K, ANDREW SE, GELATT KN. Effect of topical tropicamide on tear production as measured by Schirmer's tear test in normal dogs and cats. *Veterinary Ophthalmology*. 2003 Dec;6(4):315-20.

MC DONALD J, LAMBERT DG. Opioid Receptors *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain* | Volume 5 Number 1 2005 *The Board of Management and Trustees of the British Journal of Anaesthesia* 2005.

NAGATA N, YUKI M, HASEGAWA T. In vitro and in vivo comparison of applanation tonometry and rebound tonometry in dogs. *Journal of Veterinary of Medical Science* 2011 Dec;73(12):1585-9.

PARK YW, JEONG MB, KIM TH, AHN JS, AHN JT, PARK SA, KIM SE, SEO K. Effect of central corneal thickness on intraocular pressure with the rebound tonometer and the applanation tonometer in normal dogs. *Veterinary Ophthalmology* 2011 May;14(3):169-73.

PEYMAN GA, RAHIMY MH, FERNANDES ML. Effects of morphine on corneal sensitivity and epithelial wound healing: Implications for topical ophthalmic analgesia. *The British Journal of Ophthalmology* 1994;78:2:138-41.

PFEFFER H, SMYTH RD, PITTMAN K. Pharmacokinetics of subcutaneous and intramuscular butorphanol in dogs *Journal of Pharmaceutical Science* 1980 ; 69 : 801-803.

RUBIN LF, WOLFES RL. Mydriatics for canine ophthalmoscopy. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1962;140 137–141.

SALAZAR-BOOKAMAN MM, WAINER I, PATIL PN. Relevance of drug-melanin interactions to ocular pharmacology and toxicology. *Journal of Ocular Pharmacology*. 1994 Spring;10(1):217-39.

SASSANI JW, ZAGON IS, MCLAUGHLIN PJ. Opioid growth factor modulation of corneal epithelium: Uppers and downers. *Current Eye Research* 2003;26:5:249-62.

SELK GHAFARI M, SABZEVARI A, RADMEHR B. Effect of topical 1% tropicamide on Schirmer tear test results in clinically normal horses. *Veterinary Ophthalmology*. 2009 Nov-Dec;12(6):369-71.

SHARPE LG, PICKWORTH WB. Opposite pupillary size effects in the cat and dog after microinjections of morphine, normorphine and clonidine in the Edinger-Westphal nucleus. *Brain Research Bulletin*. 1985 Sep;15(3):329-33.

STILES J, HONDA CN, KROHNE SG, KAZACOS EA. Effect of topical administration of 1% morphine sulfate solution on signs of pain and corneal wound healing in dogs. *American Journal of Veterinary Research*. 2003 Jul;64(7):813-8.

VERBRUGGEN AM, AKKERDAAS LC, HELLEBREKERS LJ, STADES FC. The effect of intravenous medetomidine on pupil size and intraocular pressure in normotensive dogs. *The Veterinary Quarterly* 2000 Jul;22(3):179-80.

VONSPIESSEN L, KRACK J, ROHN K, MEYER-LINDENBERG A. Clinical evaluation of the Tonovet® reboundtonometer in dogs and cats considering potential errors in handling *Tierärztliche Praxis, Ausgabe K, Kleintiere Heimtiere*. 2013;41(4):213-20.

VON SPIESSEN L, KARCK J, ROHN K, MEYER-LINDENBERG A. Clinical comparison of the TonoVet(®) rebound tonometer and the Tono-Pen Vet(®) applanation tonometer in dogs and cats with ocular disease: glaucoma or corneal pathology. *Veterinary Ophthalmology*. 2015 Jan;18(1):20-7.

TAYLOR NR, ZELE AJ, VINGRYS AJ, STANLEY RG. Variation in intraocular pressure following application of tropicamide in three different dog breeds. *Veterinary Ophthalmology*. 2007 Nov-Dec;10 Suppl 1:8-11.

SANCHEZ RF, MELLOR J, MOULD J. Effects of medetomidine and medetomidine-butorphanol combination on Schirmer tear test 1 readings in dogs, *Veterinary Ophthalmology* 2006, 9: 33–37.

STEPHAN DD, VESTRE WA, STILES J, KROHNE S. Changes in intraocular pressure and pupil size following intramuscular administration of hydromorphone hydrochloride and acepromazine in clinically normal dogs. *Veterinary Ophthalmology* 2003, 6: 73–76.

WAMSLEY JK, PALACIOS JM, KUHAR MJ. Autoradiographic localization of opioid receptors in the mammalian retina. *Neuroscience Letter* 1981 Nov 18;27(1):19-24.

WILKIE DA, LATIMER CA. Effects of topical administration of timolol maleate on intraocular pressure and pupil size in dogs. *American Journal of Veterinary Research* 1991, 52 : 432-435.

WOOF PJ, NORMAN JC. Effect of corneal contact lens wear on healing time and comfort post LGK for treatment of SCCEDs in boxers. *Veterinary Ophthalmology*. 2015 Sep;18(5):364-70.

WOTMAN KL, UTTER ME. Effect of treatment with a topical ophthalmic preparation of 1% nalbuphine solution on corneal sensitivity in clinically normal horses. *American Journal of Veterinary Research* 2012, 71 : 223-228.

YOSHITOMI T, ITO Y. Double reciprocal innervations in dog iris sphincter and dilator muscles. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 1986 Jan;27(1):83-91.

ZAGON IS, SASSANI JW, MCLAUGHLIN PJ. Re-epithelialization of the rabbit cornea is regulated by opioid growth factor. *Brain Research* 1998;803:61–68

ZOLLNER C, MOUSA S, KLINGER A, FORSTER M, SCHAFER M. Topical fentanyl in a randomized, double-blind study in patients with corneal damage. *The Clinical Journal of Pain*. 2008 Oct;24(8):690-6. doi: 10.1097/AJP.0b013e318175929e.







Toulouse, 2015

NOM : **GRILLOT**

PRÉNOM : **Aure-Eline**

TITRE : **Effets de l'administration intramusculaire du butorphanol et de l'instillation oculaire du tropicamide sur l'ouverture pupillaire et la pression intraoculaire chez le chien.**

#### **RESUME DE LA THESE**

Le but de cette étude était d'évaluer chez le chien sédaté par le butorphanol si la mydriase induite par l'instillation de tropicamide était retardée, et si l'augmentation de la pression intraoculaire (PIO) par le butorphanol était renforcée par celle-ci. Douze chiens Beagles sains ont reçu une injection intramusculaire de butorphanol 0,2 mg/kg ou de NaCl 0,9%. Des mesures du diamètre pupillaire et de la PIO ont été réalisées sur les yeux de chaque chien dont un tiré au sort ayant reçu une instillation de tropicamide 0.5%. L'administration conjointe de butorphanol et de tropicamide n'entraînait pas d'élévation significative de la PIO en comparaison avec le groupe traité uniquement avec le butorphanol, et n'influençait pas significativement le diamètre pupillaire en comparaison avec le groupe traité uniquement avec le tropicamide. Cette étude montre que la sédation par le butorphanol est compatible avec un examen ophtalmologique complet dans le groupe d'animaux étudié.

MOTS-CLÉS : butorphanol, tropicamide, diamètre pupillaire, pression intraoculaire

---

TITLE : **Effects of systemic butorphanol and topical tropicamide on pupil size and intraocular pressure in dogs.**

#### **ABSTRACT**

The purpose of this study was to assess if tropicamide-induced mydriasis was delayed after BUT sedation, and if it affected the increase in intraocular pressure (IOP) induced by BUT administration. Twelve healthy beagles were given intramuscularly BUT 0.2 mg/kg or NaCl 0.9%. The pupil size and IOP were measured on both eye of each dog. One eye, randomly chosen was given tropicamide instillation. Concomitant administration of butorphanol and tropicamide was not followed by a significant increase in IOP compared to the group given butorphanol only, and the pupil size was not significantly different from the pupil size of the group given only tropicamide. This study show that butorphanol is suitable with a complete ophtalmologic examination for animals included in this study.

KEY WORDS : butorphanol, tropicamide, pupillary diameter, intraocular pressure