



## 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 : 17627](http://oatao.univ-toulouse.fr/Eprints ID : 17627)

**To cite this version :**

Albertini, Guillaume. *Utilisation de la ketamine à dose infra-anesthésique dans l'amélioration de la sécurité anesthésique du lavage broncho-alvéolaire chez le chien malade*. Thèse d'exercice, Médecine vétérinaire, Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse - ENVT, 2017, 81 p.

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

ANNEE 2017 THESE : 2017 – TOU 3 – 4020

# UTILISATION DE LA KETAMINE A DOSE INFRA- ANESTHESIQUE DANS L'AMELIORATION DE LA SECURITE ANESTHESIQUE DU LAVAGE BRONCHO-ALVEOLAIRE CHEZ LE CHIEN MALADE

---

THESE  
pour obtenir le grade de  
DOCTEUR VETERINAIRE

DIPLOME D'ETAT

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

*par*

**ALBERTINI Guillaume**  
Né, le 16/07/1991 à NICE (06)

---

Directeur de thèse : M. Patrick VERWAERDE

## JURY

PRESIDENT :

M. Christian VIRENQUE

**Professeur à l'Université Paul-Sabatier de TOULOUSE**

ASSESEURS :

**M. Patrick VERWAERDE**  
**M. Giovanni MOGICATO**

Maître de Conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE  
Maître de Conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

MEMBRE(S) INVITE(S) :  
**Mme Géraldine JOURDAN**  
**Mme Caroline DIDIER**  
**Mme Sandra JACQUES**

Docteur Vétérinaire  
Docteur Vétérinaire  
Docteur Vétérinaire



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. MILON Alain, *Microbiologie moléculaire*
- M. PETIT Claude, *Pharmacie et Toxicologie*
- M. SCHELCHER François, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*

PROFESSEURS 1<sup>o</sup> CLASSE

- M. BERTAGNOLI Stéphane, *Pathologie infectieuse*
- M. BERTHELOT Xavier, *Pathologie de la Reproduction*
- M. BOUSQUET-MELOU Alain, *Physiologie et Thérapeutique*
- Mme CHASTANT-MAILLARD Sylvie, *Pathologie de la Reproduction*
- M. DUCOS Alain, *Zootechne*
- M. FOUCRAS Gilles, *Pathologie des ruminants*
- Mme GAYRARD-TROY Véronique, *Physiologie de la Reproduction, Endocrinologie*
- Mme HAGEN-PICARD, Nicole, *Pathologie de la reproduction*
- M. JACQUIET Philippe, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*
- M. LEFEBVRE Hervé, *Physiologie et Thérapeutique*
- M. LIGNEREUX Yves, *Anatomie*
- M. MEYER Gilles, *Pathologie des ruminants*
- M. PICAUVET Dominique, *Pathologie infectieuse*
- M. SANS Pierre, *Productions animales*
- Mme TRUMEL Catherine, *Biologie Médicale Animale et Comparée*

PROFESSEURS 2<sup>o</sup> CLASSE

- M. BAILLY Jean-Denis, *Hygiène et Industrie des aliments*
- Mme BOURGES-ABELLA Nathalie, *Histologie, Anatomie pathologique*
- M. BRUGERE Hubert, *Hygiène et Industrie des aliments d'Origine animale*
- Mme CADIERGUES Marie-Christine, *Dermatologie Vétérinaire*
- M. GUERRE Philippe, *Pharmacie et Toxicologie*
- M. GUERIN Jean-Luc, *Aviculture et pathologie aviaire*
- Mme LACROUX Caroline, *Anatomie Pathologique, animaux d'élevage*

#### 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 BOULLIER Séverine, *Immunologie générale et médicale*  
Mme 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. MAILLARD Renaud, *Pathologie des Ruminants*  
M. MATHON Didier, *Pathologie chirurgicale*  
Mme MEYNADIER Annabelle, *Alimentation*  
Mme PRIYENKO Nathalie, *Alimentation*  
M. VERWAERDE Patrick, *Anesthésie, Réanimation*

#### MAITRES DE CONFERENCES (classe normale)

M. ASIMUS Erik, *Pathologie chirurgicale*  
Mme BENNIS-BRET Lydie, *Physique et Chimie biologiques et médicales*  
Mme BIBBAL Delphine, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*  
Mme BOUCLAINVILLE-CAMUS Christelle, *Biologie cellulaire et moléculaire*  
Mme BOUHSIRA Emilie, *Parasitologie, maladies parasitaires*  
M. CONCHOU Fabrice, *Imagerie médicale*  
M. CORBIERE Fabien, *Pathologie des ruminants*  
M. CUEVAS RAMOS Gabriel, *Chirurgie Equine*  
Mme DANIELS Hélène, *Microbiologie-Pathologie infectieuse*  
Mme DEVIERS Alexandra, *Anatomie-Imagerie*  
M. DOUET Jean-Yves, *Ophthalmologie vétérinaire et comparée*  
Mme FERRAN Aude, *Physiologie*  
M. JAEG Jean-Philippe, *Pharmacie et Toxicologie*  
Mme LAVOUE Rachel, *Médecine Interne*  
M. LE LOC'H Guillaume, *Médecine zoologique et santé de la faune sauvage*  
M. LIENARD Emmanuel, *Parasitologie et maladies parasitaires*  
Mme MEYNAUD-COLLARD Patricia, *Pathologie Chirurgicale*  
Mme MILA Hanna, *Elevage des carnivores domestiques*  
M. MOGICATO Giovanni, *Anatomie, Imagerie médicale*  
M. NOUVEL Laurent, *Pathologie de la reproduction (en disponibilité)*  
Mme PALIERNE Sophie, *Chirurgie des animaux de compagnie*  
Mme 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*  
Mme WARET-SZKUTA Agnès, *Production et pathologie porcine*

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

Mme COSTES Laura, *Hygiène et industrie des aliments*  
Mme LALLEMAND Elodie, *Chirurgie des Equidés*  
Mme SABY-CHABAN Claire, *Gestion de la santé des troupeaux bovins*



Mise à jour au 01/01/2017



## REMERCIEMENTS

**A Monsieur le Professeur Christian Virenque,**

Professeur des Universités,

Praticien hospitalier, *anesthésiologie*,

*Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury de thèse,*

*Hommages respectueux.*

**A Monsieur le Docteur Patrick Verwaerde,**

Maître de conférences de l'Ecole Nationale Vétérinaire de

Toulouse,

*Anesthésie, Réanimation, urgence et soins intensifs*

*Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter d'être mon directeur de thèse, pour le temps précieux*

*passé à mes côtés, à me guider et me soutenir à travers ce travail*

**A Monsieur le Docteur Giovanni Mogenicato,**

Maître de conférences de l'Ecole Nationale Vétérinaire de

Toulouse, *Anatomie-Imagerie*,

*Pour avoir accepté d'être assesseur de ma thèse, pour votre disponibilité et votre soutien*

**A Mesdames les docteurs Géraldine Jourdan, Caroline**

**Didier, Sandra Jacques, Anesthésie-Réanimation,**

*Sans qui ce travail n'aurait pu voir le jour ; pour votre aide, votre soutien, votre disponibilité*



# TABLE DES MATIERES

<b>TABLE DES FIGURES</b> .....	<b>11</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX</b> .....	<b>11</b>
<b>LISTE DES ABREVIATIONS</b> .....	<b>13</b>
<b>LISTE DES ANNEXES</b> .....	<b>16</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>16</b>
<b>ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE</b> .....	<b>19</b>
I.1.  LE LAVAGE BRONCHO ALVEOLAIRE .....	19
I.1.1. <i>Historique</i> .....	19
I.1.2. <i>Anatomie des voie respiratoires</i> .....	19
I.1.3. <i>Indications et contre-indications du LBA</i> .....	21
I.1.4. <i>Réalisation d'un LBA</i> .....	22
I.2.  GAZOMETRIE ARTERIELLE.....	23
I.2.1. <i>Les gaz du sang</i> .....	23
I.2.2. <i>Méthode d'analyse des gaz du sang</i> .....	25
I.3.  LBA ET GAZOMETRIE ARTERIELLE.....	26
I.3.1. <i>But d'une anesthésie artérielle</i> .....	26
I.3.2. <i>Risque de l'anesthésie dans le cadre d'un LBA</i> .....	26
I.3.3. <i>Protocoles anesthésiques et LBA</i> .....	27
I.4.  PROPOFOL ET KETAMINE .....	28
I.4.1 <i>Le propofol</i> .....	28
I.4.1.1.  Propriétés physico-chimique.....	28
I.4.1.2.  Pharmacocinétique .....	29
I.4.1.3.  Pharmacodynamique .....	30
I.4.1.4.  Modalité d'utilisation lors de LBA .....	31
I.4.1. <i>La kétamine</i> .....	32
I.4.2.1.  Propriétés physico-chimique.....	32
I.4.2.2.  Pharmacocinétique .....	33
I.4.2.3.  Pharmacodynamique .....	34
I.4.2.4.  Modalité d'utilisation lors de LBA .....	35
<b>MATERIELS ET METHODES</b> .....	<b>37</b>
II.1.  PROCEDURE GENERALE .....	37
II.2.  A PROPOS DE LA POPULATION .....	38
II.3.  ANESTHESIE.....	39
II.3.1. <i>Pose d'une voie veineuse</i> .....	39
II.3.2. <i>Médication pré-anesthésique</i> .....	39
II.3.3. <i>Induction</i> .....	39
II.3.4. <i>Maintenance</i> .....	40
II.3.5 <i>Réveil</i> .....	40

II.4.	PROCEDURE DE REALISATION DES LBA .....	40
II.4.1.	<i>Matériel nécessaire à la réalisation du LBA</i> .....	40
II.4.2.	<i>Réalisation pratique et déroulement chronologique du LBA</i> .....	40
II.5.	PARAMETRES ETUDIES .....	41
II.5.1.	<i>Durant la période pré-anesthésique</i> .....	41
II.5.1.1.	Paramètres cliniques.....	41
II.5.1.2.	Paramètres paracliniques.....	41
II.5.2.	<i>Durant la période per-anesthésique</i> .....	42
II.5.3.	<i>Durant la période post-anesthésique</i> .....	43
II.5.3.1.	Paramètres cliniques.....	43
II.5.3.2.	Paramètres paracliniques.....	43
II.6.	ANALYSES STATISTIQUES.....	43
II.7.	PRODUITS UTILISES.....	43
<b>RESULTATS</b>	<b>.....</b>	<b>45</b>
III.1.	DESCRIPTION DE LA POPULATION ET DU CONTEXTE CLINIQUE .....	45
III.1.1.	<i>Répartition des âges, poids et sexe à l'inclusion (tableau 6)</i> .....	45
III.1.2.	<i>Motifs de réalisation des LBA</i> .....	45
III.1.3.	<i>Données cliniques et paracliniques</i> .....	46
III.1.3.1.	Données cliniques .....	46
III.1.3.2.	Données paracliniques .....	47
III.1.3.2.a.	<i>Analyses urinaires et sanguines</i> .....	47
III.1.3.2.b.	<i>Radiographies thoraciques</i> .....	48
III.2.	DEROULEMENT DE L'ANESTHESIE GENERALE .....	48
III.2.1.	<i>Les différentes phases de l'anesthésie générale</i> .....	48
III.2.1.1.	Médication pré-anesthésique .....	48
III.2.1.2.	De l'induction de la narcose au réveil .....	49
III.2.1.3.	Qualité du réveil.....	49
III.2.2.	<i>Propofol utilisé</i> .....	49
III.2.3.	<i>Gazométrie artérielle</i> .....	51
III.2.3.1.	Comparaison intragroupe .....	51
III.2.3.1.a.	<i>Groupe Po</i> .....	51
III.2.3.1.b.	<i>Groupe K+</i> .....	51
III.2.3.2.	Comparaison intergroupe .....	51
III.3.	SUIVI CLINIQUE DE L'ANESTHESIE GENERALE.....	53
III.3.1.	<i>Evolution de la fréquence cardiaque per-anesthésique</i> .....	53
III.3.2.	<i>Evolution des paramètres respiratoires</i> .....	54
III.3.2.1.	Fréquence respiratoire.....	54
III.3.2.2.	Saturation de l'hémoglobine par oxymétrie de pouls.....	54
III.3.3.	<i>Le réveil</i> .....	55
III.4.	INCIDENTS RELATIFS A LA PROCEDURE DE REALISATION DU LBA .....	55
III.4.1.	<i>A l'induction</i> .....	55
III.4.2.	<i>Durant la maintenance</i> .....	56

III.4.3. <i>Au réveil</i> .....	56
III.4.3.1. Immédiats .....	56
III.4.3.2. Retardés .....	56
III.5. RESULTATS CONCERNANT LE LBA .....	56
<b>DISCUSSION</b> .....	<b>59</b>
<b>CONCLUSION</b> .....	<b>65</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>67</b>



## **TABLE DES FIGURES**

**Figure 1 : anatomie des voies aériennes du chien (Baronne, 2010)**

**Figure 2 : territoires bronchiques et lobation pulmonaire (Maureen, 2013)**

**Figure 3 : courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine (Bisson J. et al, 2006)**

**Figure 4 : formule semi développée du propofol**

**Figure 5 : Principe théorique de l'effet de vasoconstriction pulmonaire en cas d'hypoxie ou effet shunt (Lumb A. et al, 2015)**

**Figure 6 : Formule semi-développée de la kétamine**

**Figure 7 : Les différents métabolites de la Kétamine (Mion G. et al, 2013)**

**Figure 8 : Représentation d'un récepteur NMDA**

**Figure 9 : Structure des 4 sous-unités d'un récepteur NMDA. ABD : agonist-binding domain.  
NTD : N-terminal**

**Figure 10 : Déroulement théorique des manipulations**

**Figure 11 : quantité de propofol utilisée à l'induction**

**Figure 12 : dose de propofol utilisée durant la maintenance anesthésique**

**Figure 13 : évolution de la fréquence cardiaque lors des différentes phases de l'anesthésie**

**Figure 14 : évolution de la fréquence respiratoire lors des différentes phases de l'anesthésie**

**Figure 15 : évolution de la saturation en O<sub>2</sub> lors des différentes phases de l'anesthésie**

**Figure 16 : rendement des LBA selon les groupes K et P**



## **LISTE DES TABLEAUX**

**Tableau 1 : Indications et contre-indications du LBA chez le chien (Mac Kiernan et al, 2014 et Leseur X. et al, 2010)**

**Tableau 2 : Volumes et modalités utilisés pour le LBA**

**Tableau 3 : contenu artériel des gaz sanguins dans les conditions normales chez le chien et le chat (Rieser 2013)**

**Tableau 4 : Classification du risque anesthésique en fonction de l'état clinique de l'animal selon l'American Society of Anesthetists (D'après Leseur X. et al, 2010)**

**Tableau 5 : Valeurs usuelles des paramètres étudiées chez le chien**

**Tableau 6 : Age et poids des groupes placebo et kétamine**

**Tableau 7 : motifs de réalisation de LBA**

**Tableau 8 : Incidence des signes cliniques respiratoires objectivés à l'examen clinique d'admission**

**Tableau 9 : Nombre de signes cliniques par animaux lors de l'admission**

**Tableau 10 : Incidence des signes cliniques cardiaques objectivés à l'examen clinique d'admission**

**Tableau 11 : Anomalies paracliniques à l'inclusion**

**Tableau 12 : Anomalies radiologiques à l'inclusion**

**Tableau 13 : Répartition des stades ASA à l'inclusion**

**Tableau 14 : Les différentes phases anesthésiques : de l'induction au réveil**

**Tableau 15 : Valeurs des paramètres gazométriques avant médication pré-anesthésique, après médication pré-anesthésique et après LBA**

**Tableau 16 : Valeurs des paramètres calculés avant médication pré-anesthésique, après médication pré-anesthésique et après LBA**



## LISTE DES ABREVIATIONS

**ASA** : American Society of Anaesthetists

**CaO<sub>2</sub>** : Contenu artériel en O<sub>2</sub>

**CO<sub>2</sub>** : Dioxyde de Carbone

**DDP** : Dernière Dose de Propofol

**DPG** : 2.3-diphosphoglycerate

**DSV** : Décubitus Sternal Volontaire

**FiO<sub>2</sub>** : Fraction inspirée en O<sub>2</sub>

**Hb** : Hémoglobine

**LBA** : Lavage Broncho-Alvéolaire

**O<sub>2</sub>** : Dioxygène

**PCO<sub>2</sub>** : Pression partielle en CO<sub>2</sub>

**pH** : potentiel Hydrogène

**PO<sub>2</sub>** : Pression partielle en O<sub>2</sub>

**PAO<sub>2</sub>** : pression partielle Alvéolaire en O<sub>2</sub>

**PaO<sub>2</sub>** : pression partielle artérielle en O<sub>2</sub>

**SO<sub>2</sub> ou Sat** : Saturation en O<sub>2</sub>

## **LISTE DES ANNEXES**

**Annexe 1 : Fiche d'inclusion des animaux**

**Annexe 2 : Table de randomisation**

## INTRODUCTION

Les affections du tractus respiratoire constituent un motif courant de consultation en médecine vétérinaire des animaux de compagnie. Une anamnèse, des commémoratifs exhaustifs, un examen clinique rigoureux ainsi que des clichés radiographiques du tractus respiratoire peuvent suffire à établir un diagnostic de certitude ou obtenir un faisceau d'indices convergents.

L'examen d'échantillons prélevés directement dans les voies respiratoires peut alors être d'une grande aide pour approfondir le diagnostic chez ces animaux. Le lavage broncho-alvéolaire (LBA) est un examen complémentaire de plus en plus réalisé en médecine vétérinaire courante. Sa pertinence diagnostique a été largement prouvée notamment en ce qui concerne les affections profondes de l'appareil respiratoire, en complément des examens clinique, radiographique et échographique (Hawkins E.C. et al, 1999 ; Norris C.R. et al, 2001).

En médecine vétérinaire, la réalisation d'un LBA va de pair avec celle d'une anesthésie générale. Il faut garder à l'esprit que les animaux candidats à cet examen sont alors prédisposés à une majoration de leur défaillance respiratoire initiale résultant de l'association de multiples facteurs : la nature de l'affection respiratoire initiale, la dépression respiratoire induite à la fois par les médicaments anesthésiques et l'invasivité du geste technique.

Le propofol reste le médicament de la narcose le plus largement utilisé lors de cet examen chez les carnivores domestiques, et ce malgré la possible survenue d'une cyanose lors de son utilisation sans association. Une étude chez le chien rapporte ainsi une incidence de cette complication de 36% (Fabre M. et al, 2007). Cette cyanose, révélatrice d'une hypoxémie sous-jacente, pourrait être due aux effets shunts imputables au propofol, combinée à l'existence de bronchospasmes. Du fait de son activité bronchodilatatrice, la kétamine pourrait être une alternative. Cependant, son emploi à dose anesthésique n'apparaît pas adapté pour ce type d'examen : qualité du réveil, persistance des réflexes laryngés, augmentation du risque d'obstruction des voies aériennes supérieures du à l'augmentation des sécrétions bronchiques. Toutefois, une dose infra-anesthésique de kétamine permet de conserver des propriétés bronchodilatatrices tout en évitant les effets indésirables précédemment décrits. Des études réalisées chez l'animal de laboratoire et l'homme montrent qu'une dose infra-anesthésique de kétamine permet de lever le bronchospasme induit par un lba (Spanevello A. et al, 1998). Une étude clinique a également mis en évidence une amélioration de la sécurité anesthésique chez des chiens sains et malades, dont le protocole anesthésique combinait propofol et kétamine à dose infra-anesthésique. Cependant, le seul suivi clinique de l'anesthésie (Fréquence respiratoire, amplitude, bruits respiratoires, couleur des muqueuses ...) n'a pas permis d'évaluer une amélioration fonctionnelle quantitative de la fonction respiratoire.

Notre travail expérimental s'attachera donc à prouver que la kétamine à dose infra-anesthésique combinée à du propofol permet une amélioration des paramètres paracliniques de gazométrie artérielle chez le chien présentant une affection respiratoire lors de lavages broncho-alvéolaires.



## **ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE**

### **I.1. Le lavage broncho alvéolaire**

Le lavage broncho-alvéolaire (LBA) consiste en l'instillation à l'intérieur du territoire pulmonaire (bronches, bronchioles, alvéoles) d'une solution saline isotonique, puis à la récupération de ce liquide afin d'en évaluer la qualité bactériologique et cytologique. Cet examen est le plus souvent réalisé à visée diagnostique.

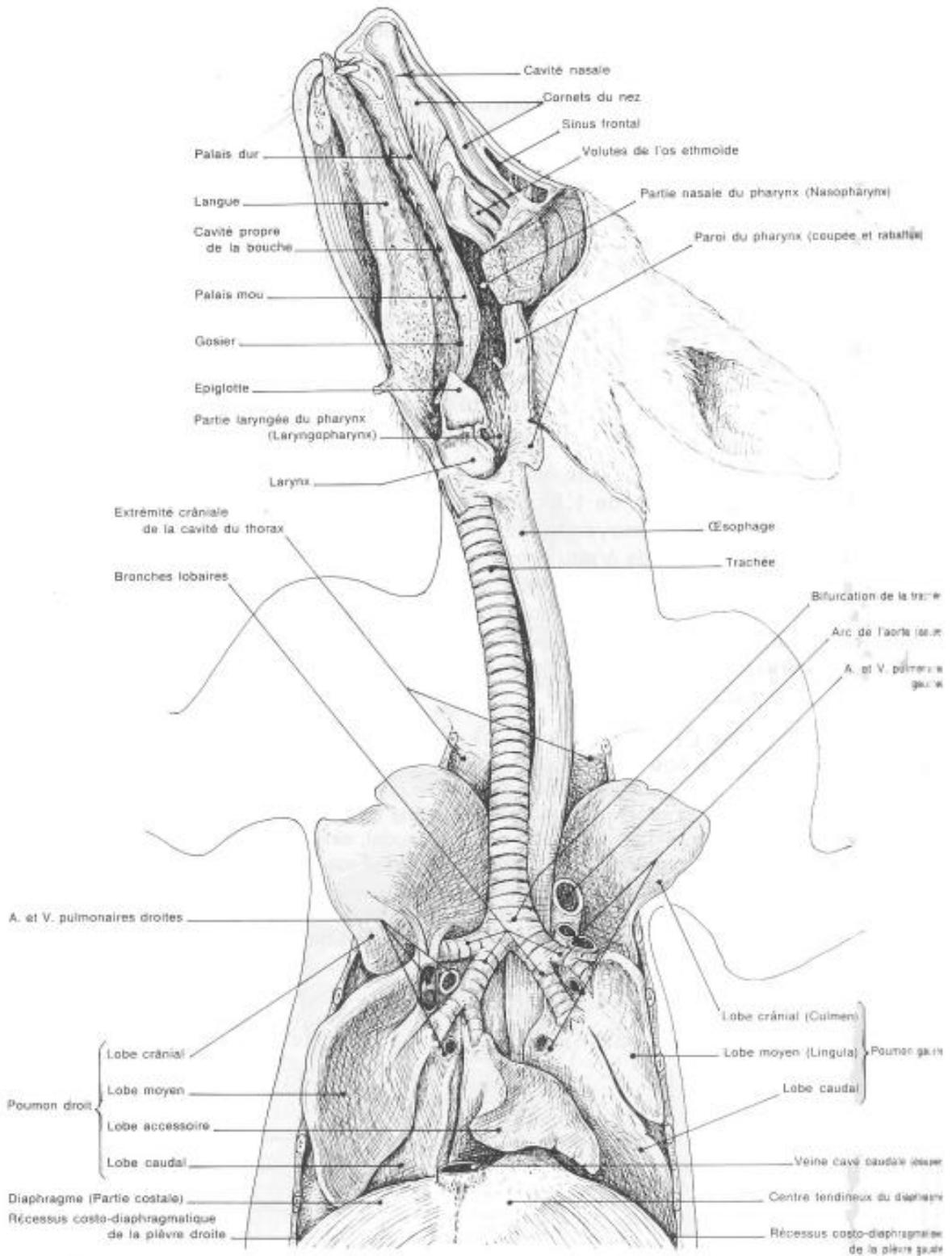
#### **I.1.1. Historique**

L'intérêt diagnostique et pronostique du LBA a été mis en évidence pour la première fois dans les années 80. Cependant ce n'est que depuis les 20 dernières années que la technique a connu un fort essor avec la création de l'American Thoracic Society (ATS) et de l'European Respiratory Society (ERS). (Wells A.U. et al, 2010).

#### **I.1.2. Anatomie des voie respiratoires**

Le territoire aérien du chien peut être découpé, de manière assez semblable que chez l'homme, en deux grands ensembles (figures 1 et 2) :

- les voies aériennes supérieures comprenant le nez externe, les cavités nasales et le rhinopharynx.
- les voies aériennes inférieures comprenant le larynx, l'arbre trachéo-bronchique, les bronchioles et les alvéoles pulmonaires.



**Figure 1 : anatomie des voies aériennes du chien (Barone R, 2010)**

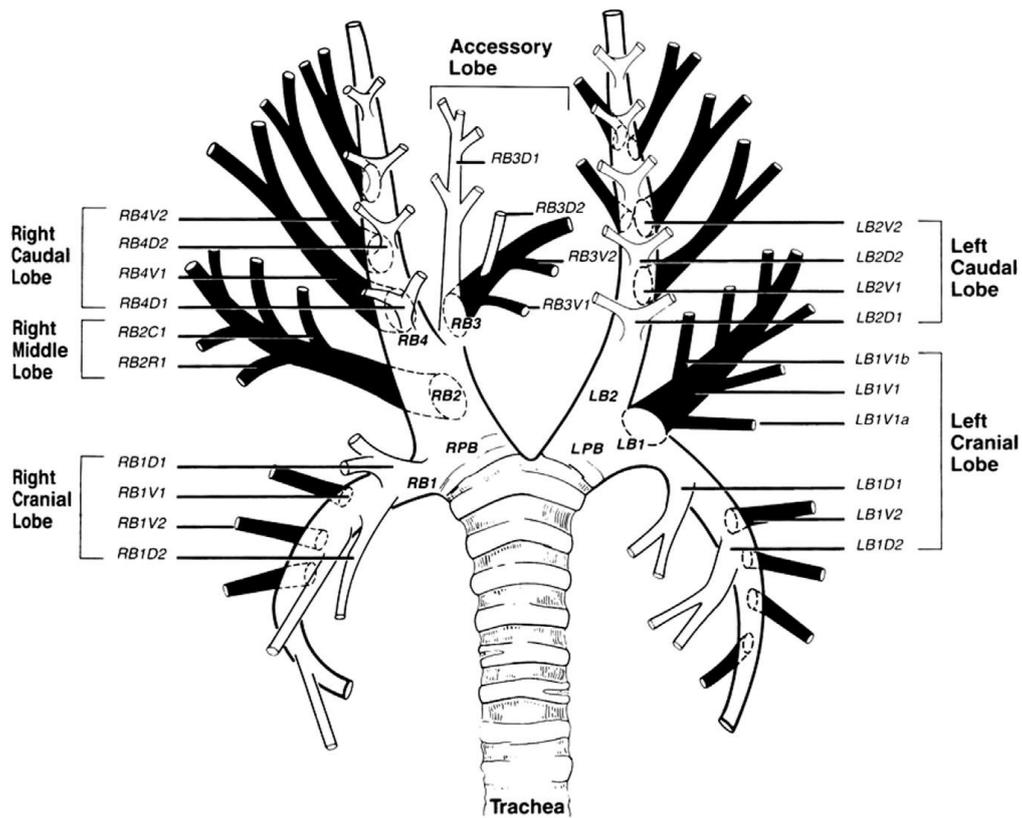


Figure 2 : territoires bronchiques et lobation pulmonaire (Maureen, 2013)

### I.1.3 Indications et contre-indications du LBA

Dans la très grande majorité des cas, son indication est diagnostique. Les plus gros éléments macroscopiques que le liquide de LBA peut véhiculer sont des poussières et des sécrétions, voire des œufs de parasites. Il peut cependant avoir une indication thérapeutique chez l'homme pour traiter les protéinoses alvéolaires et les bronchiectasies (Duchamp B. et al, 1996).

Chez les carnivores domestiques, le LBA est indiqué pour l'ensemble des affections de l'appareil respiratoire profond d'origine indéterminé ou chronique. Il est particulièrement adapté lors de suspicion d'atteinte inexpliquée du territoire alvéolaire mais également lors d'atteinte de type interstitiel (Lecoindre P. et al, 1992). De plus, le LBA possède une réelle indication diagnostique lors de processus tumoral pulmonaire mais aussi lors de parasitoses comme l'angiostrongylose (Barcante J.M. et al, 2008). Le LBA permet également le choix raisonné de l'antibiothérapie lors de pathologie infectieuse aiguë par réalisation d'un antibiogramme sur le liquide de LBA recueilli (Duchamp B. et al, 1996).

Les contre-indications sont celles de l'anesthésie générale, aggravées par la présence d'une affection respiratoire. Ces contre-indications sont majoritairement relatives et reposent sur la présence d'une atteinte fonctionnelle de la sphère respiratoire (diminution de la capacité respiratoire, du contenu artériel en O<sub>2</sub>...) et non lésionnelle. Le LBA entraînant systématiquement une hypoxémie (Suntharalingam et al, 2006 ; Melamies MA. Et al, 2011),

peut être à l'origine d'une aggravation, voire d'une décompensation de l'affection respiratoire pré-existante et déclencher une détresse respiratoire. Ceci s'avère d'autant plus probable que la réalisation du LBA s'effectue sous une fraction inspirée en oxygène réduite en raison de la quasi-impossibilité technique de supplémentation en oxygène pendant ce geste. Par conséquent, une des contre-indications absolues reste les états dyspnéiques sévères pour lesquelles la stabilisation préalable prime avant la réalisation de cet examen complémentaire (Brown N.O et al, 1983).

D'autre part, des microlésions vasculaires pouvant être produites par le passage de la sonde expliquent que le LBA est formellement contre-indiqué lors de troubles de l'hémostase non contrôlés (Duchamp B. et al, 1996).

Les indications et contre-indications du LBA chez le chien ont été synthétisées par Mac Kiernan et al en 1989 (tableau 1).

Visée	Indications	Contre-indications
<b>Diagnostique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Toux chronique d'origine indéterminée.</li> <li>- Lésion pulmonaire d'origine indéterminée.</li> <li>- Hémoptysie.</li> <li>- Halitose d'origine indéterminée.</li> </ul>	<p>Absolues :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Trouble grave de l'hémostase</li> <li>- Trouble cardio-respiratoire grave</li> </ul> <p>Relatives :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Trouble cardio-respiratoire léger</li> <li>- Urémie (risque d'arythmie)</li> </ul>
<b>Thérapeutique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aspiration des sécrétions pulmonaires.</li> </ul>	

**Tableau 1 : Indications et contre-indications du LBA chez le chien (Mac Kiernan et al, 1989 et Leseur X. et al, 2010)**

#### **I.1.4 Réalisation d'un LBA**

Le LBA peut être réalisé sous contrôle vidéoscopique ou « à l'aveugle » (Brown N.O. et al, 1983). La méthode sous vidéoscopie présente l'avantage de visualiser la partie atteinte et de réaliser le lavage précisément sur le territoire atteint. C'est donc la méthode de choix pour les affections très localisées. La généralisation de l'utilisation de matériel d'endoscopie en médecine vétérinaire a permis de privilégier cette technique (Melamies MA. Et al, 2011).

La méthode « à l'aveugle » est indiquée en cas d'affections diffuses ou lorsque le gabarit de l'animal ne permet pas l'utilisation d'un endoscope (Brown N.O. et al, 1983).

L'animal est placé en décubitus sternal. Le bronchoscope est inséré afin de localiser les zones atteintes. Le manipulateur injecte une quantité de liquide isotonique (NaCl 0.9%) qu'il tente de récupérer par le canal opérateur. Beaucoup d'études se sont attachées à essayer de mettre en place un consensus quant à la quantité de liquide à injecter. Les volumes utilisés ainsi que les modalités d'administration varient selon les auteurs (Tableau 2). Plus récemment une étude a comparé l'utilisation d'une quantité de volume fixe par rapport à une quantité par kilo de poids vif (Melamies MA. Et al, 2011). Il apparaît qu'un volume basé sur le poids de l'animal présente un plus grand intérêt pour la récupération du liquide de

LBA. Le liquide récupéré est conservé et fera l'objet d'une analyse cytologique et si nécessaire bactériologique.

Références	Volume de Lavage (ml)	Modalités
Brown (1983)	105 à 175 (chiens de 7 à 36kg)	En une seule fois
Cadore (1994)	40 à 60 (chiens de 25 kg)	En une seule fois
Hawkins (1999)	50 (poids inconnu)	2 fois 25 ml
Laurent-Steiner (1989)	60 (chiens de 20 k)	En une seule fois
Mayer (1990)	30 (chiens de 5 à 12 kg)	3 fois 10 ml
Melamies (2011)	1 par kg de poids vif	En une seule fois
Rebar (1992)	50 (poids inconnu)	2 fois 25 ml

Tableau 2 : Volumes et modalités utilisés pour le LBA

## I.2. Gazométrie artérielle

Depuis Aristote (460-377 av. JC) et l'hypothèse de l'équilibre des quatre humeurs (sang, lymphe, bile noire et bile jaune), on suppose que les artères transportent « l'air ». Mais ce n'est qu'au cours des XVIIème et XVIIIème siècle que l'hypothèse des gaz aériens (respectivement le dioxygène et le dioxyde de carbone) est avancé. La première publication sur la présence de ces gaz dans le sang fut de Sir Humphrey Davy en 1799.

### I.2.1. Les gaz du sang

#### Dioxygène :

Quand un patient respire normalement, l'oxygène véhiculé jusqu'au poumon diffuse dans les alvéoles. La pression de ce gaz au niveau des alvéoles est d'environ 100 mmHg. Or cette pression partielle en oxygène (PO<sub>2</sub>) dans le sang à son retour dans les capillaires pulmonaires est d'environ 40 mmHg. Ceci crée un gradient de concentration favorable au passage spontané de l'oxygène vers le sang. Le contenu global en O<sub>2</sub> dans le sang comprend le dioxygène lié à l'hémoglobine et une petite partie dissoute dans le sang. La délivrance de l'oxygène aux tissus dépend de nombreux facteurs dont le flux sanguin vers les tissus et le contenu artériel en O<sub>2</sub> (noté CaO<sub>2</sub>). La formule qui permet d'obtenir le CaO<sub>2</sub> est dépendant

de l'affinité de l'oxygène pour l'hémoglobine, de la quantité d'hémoglobine (hb), de la pression partielle du contenu artériel en O2 (PaO2) :

$$\text{CaO}_2 = \text{SaO}_2 \times \text{Hb} \times 1,34 + 0,0031 \times \text{PaO}_2$$

La quantité théorique d'O2 pouvant se lier à 1 gramme d'hémoglobine est 1.34 litres (1.34 L/g). L'affinité de l'oxygène pour l'hémoglobine est souvent décrite par la courbe de dissociation de l'hémoglobine (figure 3) obtenue dans les conditions standards de pH, pression partielle en CO2 (PCO2) et température.

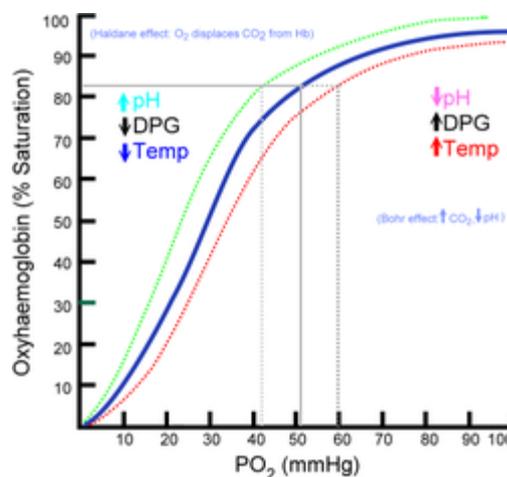


Figure 3 : courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine (Bisson J. et al, 2006)

La relation entre la saturation en Oxygène (SaO2) et la pression partielle en O2 du contenu artériel (PaO2) n'est pas linéaire. Plusieurs facteurs peuvent entraîner des modifications de cette courbe (appelées shift). Par exemple, une augmentation de la pCO2, une diminution du pH, une augmentation de température ou une augmentation de la concentration en 2.3-diphosphoglycerate (DPG) entraîneront un shift vers la droite de la courbe. L'affinité de l'oxygène pour l'hémoglobine est définie le plus souvent par la P50O2, c'est-à-dire la PO2 nécessaire pour obtenir 50% de saturation d'hémoglobine. Chez les humains, la P50 est de 3.5 kPa. Chez le chien, cette valeur varie entre 3.5-4.2 kPa (Toffaletti & Zijlstra, 2007).

L'évaluation de la PaO2 corrélée à la FiO2 (fraction inspirée d'O2) et du CaO2 permet d'évaluer l'oxygénation de l'animal.

### Dioxyde de Carbone :

La ventilation fait référence à l'aptitude d'un animal à effectuer des échanges gazeux efficaces. La concentration en CO<sub>2</sub> en est le principal moteur. En effet, la quantité de CO<sub>2</sub> présent (soit sous forme mineure dissoute soit sous forme HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>) est un équilibre entre production et élimination. Le CO<sub>2</sub> est un gaz très diffusible dans le sang qui traverse la barrière hémato-méningée pour atteindre le SNC. Il va y altérer le pH cérébro-spinal dont la modification sera détectée par les chémorécepteurs centraux. Ces derniers entraineront une réponse clinique à l'augmentation ou à la diminution de la PCO<sub>2</sub>. Par exemple une élévation de la PCO<sub>2</sub> (augmentation de la concentration de CO<sub>2</sub> dans les alvéoles) est interprétée comme une hypoventilation (diminution de la fréquence respiratoire) par l'organisme qui en réponse va augmenter la fréquence respiratoire afin d'évacuer le CO<sub>2</sub> en trop. (Rieser T.M. et al, 2013). Les intervalles de référence (tableau 3) varient selon les espèces.

	Dog	Cat
pH	7.407 (7.351-7.463)	7.386 (7.310-7.462)
PCO <sub>2</sub> (mmHg)	36.8 (30.8-42.8)	31.0 (25.2-36.8)
PO <sub>2</sub> (mmHg)	92.1 (80.9-103.3)	106.8 (95.4-118.2)
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mEq/L)	22.2 (18.8-25.6)	18.0 (14.4-21.6)

**Tableau 3 : contenu artériel des gaz sanguins dans les conditions normales chez le chien et le chat (Rieser 2013)**

### **1.2.2. Méthode d'analyse des gaz du sang**

La gazométrie artérielle est le seul examen complémentaire capable de donner une image fonctionnelle de la sphère respiratoire en évaluant à la fois la ventilation et l'oxygénation (méthode de référence). Elle permet en outre d'établir le statut acido-basique de l'animal et l'identification du/des troubles causaux initiaux.

Autrefois réservée aux universités vétérinaires et aux centres de référés, la commercialisation ces 10 dernières années d'automates portatifs a rendu possible sa réalisation par un plus grand nombre de vétérinaires et qui plus est, directement « au chevet du malade » avec des résultats d'analyse disponibles en quelques minutes. Si sa mise en pratique est abordable par tous (ponction de l'artère fémorale ou métatarsienne), l'interprétation fine de ses résultats demande la maîtrise de quelques notions et l'application d'une démarche raisonnée.

Le contenu sanguin en dioxyde de carbone (CO<sub>2</sub>) est quasi exclusivement sous forme de bicarbonate (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>). Depuis la formulation de l'équation de Henderson-Hasselbach il est possible de calculer la pression partielle en CO<sub>2</sub> (notée P<sub>CO<sub>2</sub></sub>). Pour cela il fallait connaître d'abord le pH du sang. Cette technique a beaucoup été utilisée dans les années 50. Plus tard, Poul Astrup s'aperçut qu'il existait une relation linéaire entre le pH sanguin et le log de P<sub>CO<sub>2</sub></sub>. Cette technique de mesure s'avérait plus précise pour l'obtention de la P<sub>CO<sub>2</sub></sub>.

### **I.3. LBA et gazométrie artérielle**

En médecine vétérinaire, la majeure partie des actes invasifs se font sous anesthésie générale. Le lavage broncho-alvéolaire n'échappe pas à cette règle. Or les molécules anesthésiques dépriment de manière significative les centres cardio-respiratoires. Un patient devant subir un LBA souffre généralement d'une affection pulmonaire qui l'oblige à compenser la diminution de sa capacité respiratoire.

L'enjeu lors d'un LBA (ou de toute anesthésie en général) est d'opter pour la procédure anesthésique la plus adaptée en choisissant notamment judicieusement le protocole anesthésique *ad hoc* basé sur une évaluation de l'état de santé du patient.

#### **I.3.1. But d'une anesthésie artérielle**

Les objectifs d'une anesthésie générale (d'après Seymour C. et al, 1999) sont :

- d'empêcher la propagation d'un stimulus nociceptif et donc d'empêcher la réponse à ce stimulus
- d'entraîner une myorelaxation et une narcose afin d'assurer l'immobilité du patient durant la procédure
- de réussir à combiner les deux points précédents sans mettre en danger la sécurité et la vie du patient avant, pendant et après l'anesthésie.

#### **I.3.2. Risque de l'anesthésie dans le cadre d'un LBA**

Le risque de mortalité associé à une anesthésie peut être évalué globalement par le stade ASA (American Society of Anesthesiologists) du patient (tableau 4). Ce risque dépend essentiellement de l'état clinique initial de l'animal et non de la procédure que ce dernier va subir.

La mortalité associée au LBA se révèle faible mais beaucoup d'études ont été effectuées chez des chiens sains (Ramajaki M.M. et al, 2001 ; Cador J.L. et al, 1994 ; Iseur X. et al, 2010).

Les autres complications observées sont rares, sans gravité et surtout liées au geste technique lui-même et se résume à :

- Un état fébrile dans les heures suivant l'examen.
- Saignement d'origine traumatique.
- Hypoxémie transitoire répondant à l'oxygénation au masque (Brown N.O. et al, 1983).

Classe ASA	Définitions	Mortalité associée
I	Bonne santé sans affections discernable cliniquement. <i>Ex : castration chat sain</i>	0,05-0,2 % Risque minimal
II	Affection à répercussion générale mineure. <i>Ex : gériatrie, infection localisée</i>	ASA I * 1,5 à 2 Risque faible
III	Affection à répercussions générales modérées nécessitant une réanimation préanesthésique. <i>Ex : déshydratation, dénutrition, anémie</i>	ASA I * 3 à 5 Risque modéré
IV	Affections à répercussions générales majeures, nécessitant une réanimation préanesthésique des grandes fonctions. <i>Ex : état de choc, urémie, pneumonie sévère</i>	ASA I * 30 à 50 Risque élevé
V	Animal moribond. <i>Ex : choc septique, coagulation intravasculaire disséminée</i>	+ /- 99 % Risque majeur
U (Urgences)	Etat du patient pour lequel le temps manque pour effectuer une réanimation préanesthésique pleinement efficace.	ASA $x \rightarrow$ ASA $x + 1$

**Tableau 4 : Classification du risque anesthésique en fonction de l'état clinique de l'animal selon l'American Society of Anesthesists (D'après Leseur X. et al, 2010)**

### I.3.3. Protocoles anesthésiques et LBA

Plusieurs protocoles anesthésiques ont été proposés selon les études :

- les barbituriques seuls : pentobarbital (Mac Kiernan et al, 2014), thiamydal sodium 2% (Brown N.O et al, 1983)
- le propofol seul (Fabre M. et al, 2007 ; Leseur X. et al, 2010) : seules études s'intéressant spécifiquement à l'anesthésie lors de LBA
- Atropine en prémédication puis pentobarbital (Laurent-Steiner S. et al, 1989)
- médétomidine en prémédication puis propofol (Ramajaki et al, 2001)
- une association : médétomidine / butorphanol / kétamine (Hawkins E.C et al, 1999)
- atropine en prémédication puis barbiturique + isoflurane (Hawkins E.C et al 1995)
- glycopyrrolate et hydromorphone en prémédication puis propofol (Hawkins E.C et al, 2006)
- atropine/butorphanol/xylazine en prémédication puis barbiturique (Peeters D.E et al, 2000)
- Medetomidine-midazolam-butorphanol (Yasuhiro D.L. et al, 2016)

L'arrêt de la commercialisation des barbituriques de nos jours, l'obligation de laisser les voies aériennes libre pour le manipulateur (intubation rarement possible durant l'intervention), l'évolution des connaissances des effets des molécules citées ainsi que le développement de nouvelles molécules (propofol, alfaxalone ...) ont permis d'épurer la liste des différents protocoles proposés dans la littérature.

De plus, peu d'études se sont spécifiquement attachées à l'anesthésie lors de réalisation de LBA. Les intérêts se sont surtout portés aux aspects cytologiques et/ou bactériologiques du liquide recueilli. La sécurité anesthésique (voire même la survie de l'animal) passait au second plan (Tsubokura Y. et al, 2016). Ceci explique donc en partie que peu de complications ont été notées avec ces différents protocoles puisqu'elles n'ont pas été recherchées. Peu de données sur le monitoring utilisé, les cinétiques de réveil ou bien les accidents per-anesthésiques sont décrites. En outre, la grande majorité des études portent sur des animaux sains.

Notre attention s'est donc portée sur les études (Fabre M. et al, 2007 ; Leseur X. et al, 2010) qui s'intéressaient à l'anesthésie du LBA plutôt qu'aux résultats de ce dernier.

## **I.4. Propofol et kétamine**

De nombreuses molécules anesthésiques sont disponibles de nos jours pour obtenir narcose, myorelaxation et analgésie. Néanmoins nous avons souhaité utiliser des molécules ayant d'une part les effets sédatifs les plus courts et permettant d'autre part un contrôle de la narcose. Le propofol (Groeben H. et al, 2004 ; Leseur X. et al, 2010) nous est apparu comme la molécule répondant le mieux à ces critères.

### **I.4.1 Le propofol**

#### **I.4.1.1. Propriétés physico-chimique**

Le Propofol a pour formule chimique le 2,6-diisopropylphénol (Laurent-Steiner S. et al, 1989) (Figure 4). C'est un anesthésique général injectable phénolique non barbiturique GABA (acide gamma-aminobutyrique) agoniste à action courte (Baha F. et al, 1991). Il s'agit du seul représentant de cette classe « à part ». Cette molécule est utilisée en médecine vétérinaire depuis les années 80 (Hilbery A.D.R et al, 1992).

Le propofol se présente en émulsion huileuse (10% huile de soja, 2,25% glycérol, 1,20% phosphatitide d'oeuf purifié) à 1% (10 mg/ml). L'excipient utilisé est de nature lipophile. Son pH est sensiblement neutre. La solution de couleur blanche ne contient pas de conservateur ce qui explique les règles d'asepsie stricte à adopter lors de l'utilisation de flacons multiponctionnables.

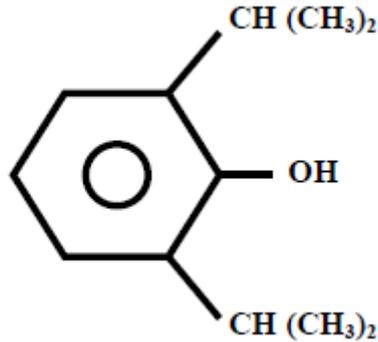


Figure 4 : formule semi développée du propofol

#### I.4.1.2. Pharmacocinétique

##### Absorption :

Le propofol s'administre par voie intraveineuse stricte. Par voie intramusculaire, il n'entraîne qu'une légère ataxie et une sédation modérée.

##### Distribution :

Le propofol se distribue rapidement (2 à 10 minutes) dans les tissus très vascularisés comme le cerveau et les viscères. Compte tenu de la vitesse de distribution élevée, les concentrations plasmatiques efficaces diminuent rapidement. Une accumulation, associée au caractère très lipophile de la molécule existe toutefois, particulièrement chez le chat mais est limitée par la métabolisation (Seymour C. et al, 1999).

##### Métabolisation et élimination :

La métabolisation est hépatique et rapide par conjugaison. Elle produit des métabolites inactifs, expliquant une accumulation faible et permettant des injections répétées. Il existe également une métabolisation extra-hépatique puisque la clairance totale dépasse le flux sanguin hépatique (Zoran D.L et al, 1993). Il a été montré récemment chez l'homme qu'il existait une métabolisation pulmonaire (Dawidowicz et al, 2000)

Une attention particulière doit être portée à la protéinémie de l'animal. En effet, le propofol est lié à 98 % aux protéines et seule la fraction libre est active. Il est recommandé de diminuer les doses chez les patients présentant une hypoprotéinémie (Hilbery A.D.R et al, 1992).

L'élimination des métabolites est essentiellement rénale. Moins de 0,3% de la dose administrée est éliminé sous forme de composés actifs ce qui autorise l'utilisation du propofol chez le chien insuffisant rénal.

Il faudra également utiliser avec prudence le propofol chez certaines races « maigres » comme le lévrier qui ont un volume de distribution beaucoup plus faible et donc une récupération plus longue (Zoran D.L et al, 1993). Chez ces patients, l'administration par

titration (jusqu'à l'exacte obtention des effets recherchés), rendu aisé de part les propriétés du propofol, devra être particulièrement respectée.

### **I.4.1.3. Pharmacodynamique**

#### **Action sur le système nerveux central :**

Le propofol est un agoniste GABA. Il provoque une dépression dose-dépendante du système nerveux central. Ceci explique que le propofol soit utilisable en titration. Il interagit en outre avec le système dopaminergique et les canaux sodiques à l'origine de son action anticonvulsivante.

On observe également une chute du flux sanguin cérébral par vasoconstriction artérielle associée à une baisse de la pression intracrânienne. Il constitue donc un allié de choix dans la prise en charge des convulsions.

#### **Effets cardiovasculaires :**

Le propofol entraîne une vasodilatation associée à une diminution de l'inotropie. C'est pourquoi une chute de la pression artérielle de 15 à 40 % est observée après son utilisation. L'activation du système sympathique qui en résulte provoque une augmentation de la fréquence cardiaque afin de normaliser le débit cardiaque. Cependant, le tonus parasympathique peut dans certains cas rester supérieur au tonus sympathique provoquant alors une bradycardie renforçant l'hypotension. Somme toute, la dépression cardiovasculaire observée lors d'utilisation de propofol apparaît comparable à celle observée avec les barbituriques.

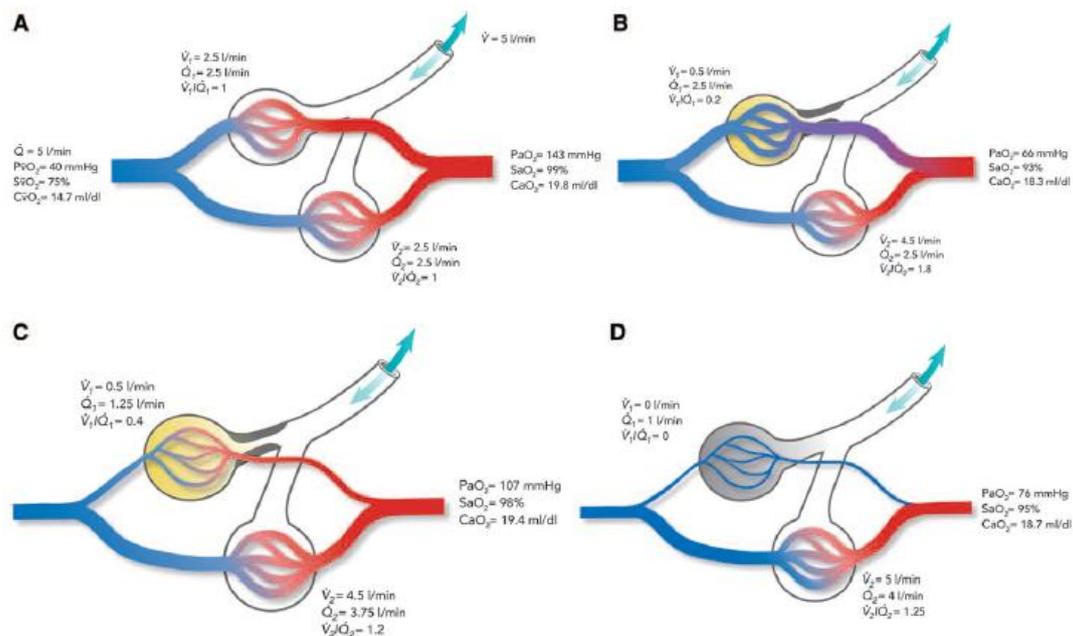
#### **Effet sur la sphère respiratoire :**

Le propofol diminue la fréquence respiratoire de manière dose-dépendante. Il n'est pas rare d'observer une apnée à l'induction se traduisant par une hypoxémie et une hypercapnie transitoires rapidement compensées par une augmentation de la fréquence respiratoire. Cette apnée est fréquente lors de surdosages et/ou d'injections trop rapides. Il est à noter que cette apnée est aussi observable avec d'autres molécules anesthésiques.

Le propofol entraîne des altérations hémodynamiques et modifie les mécanismes de compensation des poumons. Le mécanisme majeur de la régulation sanguine au niveau pulmonaire est la vasoconstriction pulmonaire en réponse à une hypoxie locale.

La figure 5 (Lumb A. et al, 2015) modélise le principe de la vasoconstriction pulmonaire en cas d'hypoxie. Il s'agit d'une réponse adaptative à la chute de pression alvéolaire en O<sub>2</sub>. En temps normal **(A)** le sang qui irrigue les alvéoles, et par voie de conséquence le sang artériel est correctement saturé. Lorsque la pression alvéolaire en O<sub>2</sub> diminue légèrement **(B)** la saturation en O<sub>2</sub> du sang passant par cette région est diminuée et donc la saturation du sang repartant des capillaires pulmonaires est diminuée. Afin de limiter ce mélange de sang saturé et de sang moins saturé en O<sub>2</sub> **(C)**, l'organisme diminue le flux sanguin vers les régions moins oxygénées pour le rediriger vers les régions où la pression alvéolaire en O<sub>2</sub> (PAO<sub>2</sub>) est normale. Ce mécanisme permet de réobtenir une saturation en O<sub>2</sub> équivalente à

la situation initiale. Il s'agit d'un mécanisme salvateur. En cas de chute importante ou prolongée de la PAO<sub>2</sub> (**D**), le mécanisme peut même entraîner un arrêt de l'irrigation de certains secteurs pulmonaires, la saturation totale reste acceptable (environ 95%). Lors d'un LBA, l'opérateur effondre la PAO<sub>2</sub> d'une région pulmonaire, la redistribution sanguine se fait selon le modèle (**C**) et compense la chute de pression artérielle en O<sub>2</sub>. Cependant il a été rapporté que le propofol diminuait cette réponse compensatrice en entraînant une vasodilatation du territoire shunté et permettant au sang moins oxygéné de se mélanger au sang correctement oxygéné, il s'agit de l'effet « shunt » du propofol (Sharifian A. et al, 2014 ; Karci A. et al, 2013).



**Figure 5 : Principe théorique de l'effet de vasoconstriction pulmonaire en cas d'hypoxie (Lumb A. et al, 2015)**

#### 1.4.1.4. Modalité d'utilisation lors de LBA

Le propofol est utilisé pour l'induction et l'entretien d'une anesthésie générale.

A l'induction, l'injection IV de propofol doit être lente (sur 60 à 90 secondes) et ce afin d'éviter les apnées (Quant J.E et al, 1998). Des variations de doses existent (Deneuche A. et al, 1999) :

- En fonction de l'âge : les sujets pédiatriques nécessitent des doses plus élevées que les sujets gériatriques du fait de la décroissance de la fonction métabolique avec l'âge (Mellouli I. et al, 1992)
  - En fonction du sexe : les mâles requièrent des doses plus élevées que les femmes
  - En fonction de la prémédication
  - En fonction de la protéinémie : les doses doivent être diminuées lors d'hypoprotéinémie. Seule la fraction libre est active et le propofol est très lié aux protéines.
- Les propriétés pharmacocinétiques du propofol lui permettent d'être utilisé en entretien d'une anesthésie générale (concept de « TIVA » : Total Intravenous Anaesthesia) par

administration continue ou par des bolus itératifs, qualifiés de « à la demande » : le propofol est alors administré dès les premiers signes de réveil (débasculement des globes oculaires, réapparition d'un réflexe palpébral...) et « titré » jusqu'à ré obtention d'un niveau de narcose suffisant.

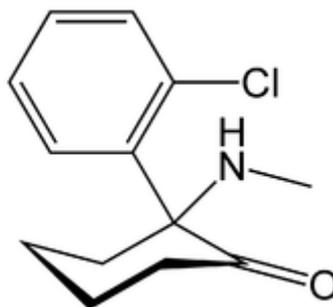
De part ses propriétés pharmacocinétiques, le propofol autorise une induction rapide et un réveil précoce. Sa métabolisation et son élimination rapides permettent de « contrôler » facilement la durée et la profondeur de la narcose autorisant par voie de conséquence un réveil dans un laps de temps court après la dernière injection. Ces propriétés pharmacologiques intrinsèques présentent un avantage majeur : l'animal n'est maintenu sous anesthésie générale que pendant la durée nécessaire à la réalisation du geste technique, contrairement aux barbituriques. Le LBA étant un examen d'une durée courte, l'usage de propofol paraît particulièrement adapté.

#### **I.4.1. La kétamine**

Pendant longtemps, en médecine humaine, la kétamine a été considérée comme l'anesthésique idéal, susceptible d'assurer seul narcose, analgésie, amnésie et immobilité du patient. La constatation rapide d'effets « psychédéliques » et surtout l'apparition d'anesthésiques intraveineux bénéficiant d'une pharmacocinétique plus favorable, provoqua sa mise à l'écart (Mion et al, 2001).

##### **I.4.2.1. Propriétés physico-chimique**

La kétamine est un aryl-cyclo-alkylamine hydrosoluble ayant pour dénomination chimique le 2 (ortho-chlorophényl) 2-(méthylamino)- cyclohexanone (Figure 6). Le plus souvent, elle est présentée sous forme de sels de chlorhydrate, à l'aspect de poudre blanche, soluble dans des solvants organiques sous forme ionisée. Il existe deux isomères, utilisés dans un mélange racémique (Hall L.W et al, 1991). L'énantiomère actif est le S-kétamine (dévié à droite).



**Figure 6 : Formule semi-développée de la kétamine**

### I.4.2.2. Pharmacocinétique

#### Absorption :

Après administration, l'absorption est rapide. Les premiers effets sédatifs apparaissent en moins de 10 minutes lors d'une injection intramusculaire et en quelques secondes lors d'une injection intraveineuse (Loix S. et al, 2011).

#### Distribution :

La distribution est très rapide vers l'ensemble des tissus hépatique, nerveux, pulmonaire et adipeux ce qui explique que son action soit assez courte (Lumb W. et al, 2007). C'est une molécule très lipophile (environ 5 fois plus que le thiopental) et le volume de distribution est très important chez le chien :  $3,6 \pm 0,5$  L/kg. Il est également à noter que la kétamine traverse la barrière placentaire et reste inchangée dans le sang et les tissus fœtaux du chien (Hawkins E.C et al).

#### Métabolisation et élimination :

La kétamine est rapidement oxydée par une enzyme microsomale en 4 métabolites (Figure 7). Le plus important est un métabolite actif : la norkétamine (environ 80%), lui-même rapidement métabolisé en un autre métabolite. Le site principal de métabolisation reste le foie mais d'autres organes sont à l'œuvre, notamment les reins et les poumons.

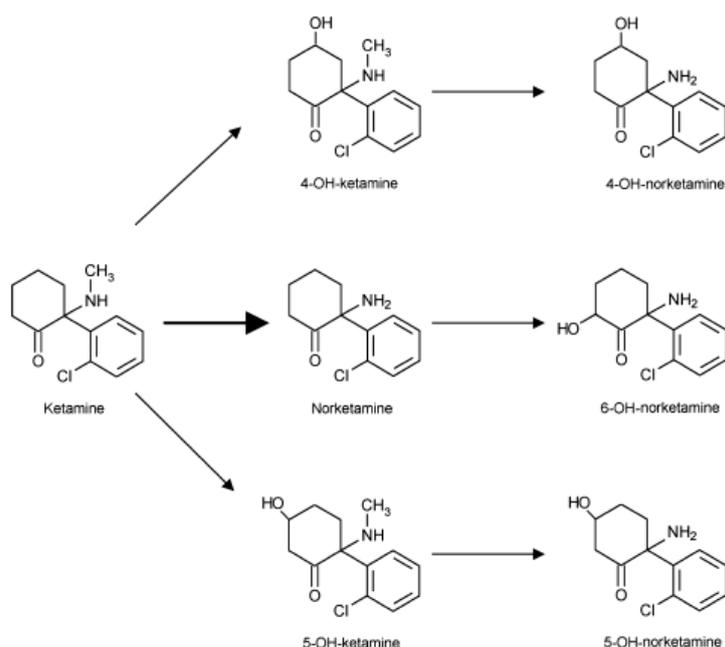


Figure 7 : Les différents métabolites de la Kétamine (Mion G. et al, 2013)

L'élimination se fait principalement par voie urinaire. Il existe également une élimination biliaire assez importante alors que l'élimination fécale l'est beaucoup moins (Blaize N. et al, 1997).

Chez l'homme, les métabolites produits seraient responsables d'une faible addiction pour cette molécule (Lumb W. et al, 2007).

### I.4.2.3. Pharmacodynamique

#### Modalité d'action :

C'est un antagoniste non compétitif des récepteurs NMDA (N-méthyl-D-aspartate) ce qui lui confère des propriétés analgésiques superficielles et amnésique (Soyris F. et al, 2004) et un agoniste GABA interagissant avec les récepteurs opioïdes (Verwaerde P. et al, 2005), monoaminergique, cholinergique et muscarinique. Les récepteurs NMDA sont des récepteurs présents sur la majorité des cellules nerveuses du SNC et responsables de la conduction du stimulus douloureux. L'influx est transmis via un transmetteur (le glutamate) responsable de l'ouverture du canal calcique des récepteurs. La figure 8 donne une représentation schématique d'un récepteur NMDA en fonction lorsque le glutamate se fixe sur son site.

La kétamine bloque les récepteurs NMDA en bloquant les canaux ioniques, diminuant leur temps ainsi que leur fréquence d'ouverture par un mécanisme allostérique (Orser et al, 1997). L'influx calcique intracellulaire est ainsi modulé (Richebe P. et al, 2005). La kétamine se fixe sur le site de liaison de la phencyclidine (Mion et al, 2001), représenté sur la figure 9 par le symbole ABD.

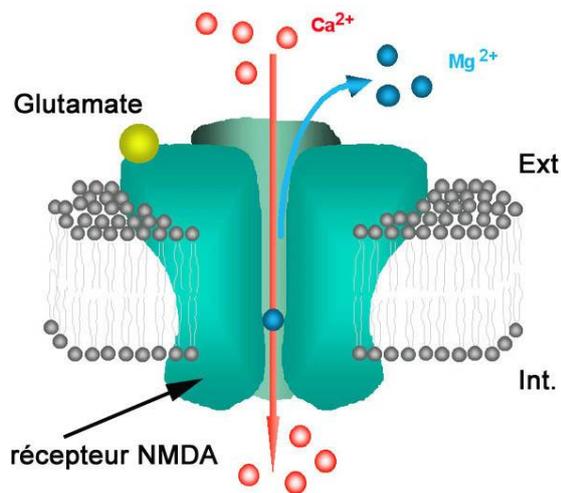


Figure 8 : Représentation d'un récepteur NMDA

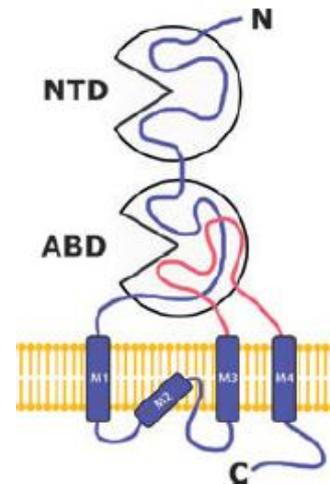


Figure 9 : Structure des 4 sous-unités d'un récepteur NMDA. ABD : agonist-binding domain. NTD : N-terminal domain (Mion G. et al, 2013)

#### Conséquences cardiovasculaires :

La kétamine entraîne une stimulation modérée du système cardiovasculaire en augmentant la pression artérielle et la pression intracrânienne (Lumb W. et al, 2007). Elle est inotrope et

chronotrope positive et entraîne une augmentation de la consommation d'oxygène du myocarde (Verwaerde P. et al, 2005). Cette stimulation du système cardiovasculaire serait due à un blocage de la recapture neuronale et extraneuronale de la noradrénaline associé à une dépression des barorécepteurs (Hawkins et al, 1995).

### **Conséquences respiratoires :**

La kétamine n'est pas exempte d'effets sur la sphère respiratoire. En médecine humaine, des apnées de plusieurs minutes sont décrites chez les patients âgés et les nourrissons déshydratés, et ce même à faible dose. Cependant, la kétamine est largement utilisée dans un souhait de conserver une respiration spontanée (Mion et al, 2001).

Les réflexes pharyngés et laryngés sont conservés avec la kétamine ce qui est susceptible de compliquer l'intubation endotrachéale. Les sécrétions salivaires et bronchiques sont très augmentées ce qui, dans le cadre de la réalisation d'un LBA, pourrait optimiser le rendement.

En cas de production excessive lors d'utilisation de forte dose et pour éviter une éventuelle obstruction des voies respiratoires, on peut associer des agents antisialologiques.

Son effet bronchodilatateur est du à un mécanisme essentiellement intracellulaire (Ducros L. et al, 1996) et serait relié à une inhibition de la recapture des catécholamines (Groeben H. et al, 2004). Cet effet semble en partie médié par son action sympathomimétique (Aubrun F. et al, 2000) et consécutif à la présence de récepteurs NMDA dans les voies respiratoires (Sato T. et al, 1997) et la moelle spinale (Solomon et al, 1998). L'activation de ces récepteurs entraîne des répercussions sur la sphère respiratoire caractérisée par un œdème pulmonaire et une constriction des voies respiratoires (Sato T. et al, 1998). De plus, une étude menée par SATO sur les muscles lisses de trachée de cochons d'indes mis en contact avec de l'histamine (ce qui provoque leurs contractions), ont montré que les antagonistes des récepteurs NMDA et notamment la kétamine permettaient de diminuer la contraction musculaire induite de manière dose dépendante.

Cependant, l'ajout d'agonistes NMDA ne contrecarre pas totalement l'effet bronchodilatateur de la kétamine ce qui laisse supposer qu'il existe un mécanisme autre, indépendant des récepteurs NMDA. Le blocage du flux entrant des ions calciums nécessaire à la contraction serait à l'origine de cette bronchodilatation.

#### **1.4.2.4. Modalité d'utilisation lors de LBA**

La kétamine peut être utilisée via de multiples voies d'administration (IV, IM, VO). Son administration intramusculaire est très utilisée chez les animaux peu coopératifs. La dose anesthésique varie alors de 10 à 20 mg/kg en intramusculaire et de 5 à 8 mg/kg en intraveineux chez le chien (Groeben H. et al, 2004). Toutefois, ces doses correspondent à une utilisation en monothérapie qui est d'ailleurs fortement déconseillée compte tenu des effets indésirables. La kétamine s'utilise donc préférentiellement associée aux benzodiazépines, aux phénotiaziques ou aux  $\alpha$ 2-agonistes à des doses plus faibles.

Enfin, la kétamine est de plus en plus souvent utilisée en perfusion à dose infra-anesthésique (10 $\mu$ g/kg/min) pour ses propriétés co-analgésiques associée à la morphine (Soyris F. et al, 2004 ; Chauvin M. et al, 2005 ; Richebe P. et al, 2005 ; Boscan P. et al, 2005)

La kétamine est depuis quelques années largement utilisée à dose infra anesthésique dans un contexte d'analgésie multimodale. A ces doses, la kétamine n'a pas ou peu de conséquences cardiovasculaires et respiratoires délétères. Toutefois, même à faible dose, l'usage de kétamine permet de conserver les réflexes pharyngés et laryngés (Wagner A.E et al, 2002). Les sécrétions bronchiques sont augmentées et une bronchodilatation est observée.

**Notre étude expérimentale a pour objectif principal de tenter de démontrer la pertinence clinique d'une association propofol – kétamine à dose infra-anesthésique par rapport au propofol utilisé seul, pour l'obtention d'une narcose lors de la réalisation de lavage broncho-alvéolaire chez le chien souffrant d'une affection respiratoire, et ce en terme de sécurité anesthésique.**

## MATERIELS ET METHODES

### II.1. Procédure générale

Il s'agit d'une étude prospective randomisée en double aveugle contre placebo, réalisée chez des chiens présentés aux consultations de l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse pour une affection respiratoire (au sens large) et nécessitant la réalisation d'un LBA.

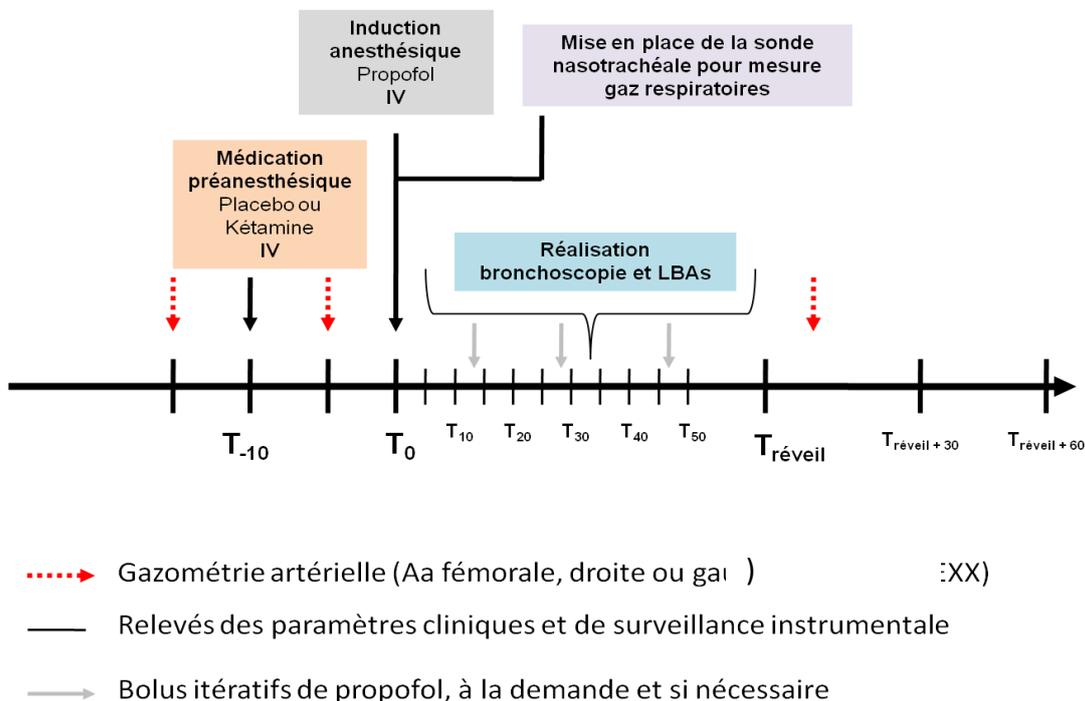
Le protocole expérimental a satisfait les exigences d'un comité d'éthique (MP/20/59/06/12).

Un consentement éclairé spécifique est également signé par chaque propriétaire d'animal satisfaisant aux critères d'inclusion de l'étude.

Au moment de la médication pré-anesthésique, les chiens sont randomisés en 2 groupes (tirage au sort) : un premier groupe ou groupe placebo reçoit un bolus de NaCl 0.9% ; un deuxième groupe ou groupe kétamine reçoit un bolus de kétamine IV de 500 µg/kg. La personne procédant à l'administration n'a pas connaissance du groupe dans lequel a été assigné l'animal, c'est pourquoi le volume des bolus (0,05 ml/kg) ne dépend que du poids de l'animal.

Les animaux sont ensuite anesthésiés avec du propofol et le LBA est réalisé.

Des gazométries artérielles sont réalisées immédiatement avant et après la réalisation des LBA suivant l'ordre établi dans la figure 10.



**Figure 10 : Déroulement théorique des manipulations**

## II.2. A propos de la population

Tout chien présenté aux consultations de l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse pour une affection respiratoire (au sens large) et nécessitant un LBA.

La période d'inclusion s'étend de Septembre 2015 à Novembre 2016.

Aucun critère d'exclusion *a priori* n'a été défini pour cette étude.

Les animaux pourront cependant être exclus *a posteriori* si les résultats sont aberrants, l'échantillon coagulé malgré l'héparine, insuffisant en quantité ou si les 2 et 3<sup>èmes</sup> prélèvements ne peuvent être réalisés.

A l'inclusion (10 jours au maximum avant la réalisation du LBA), des examens complémentaires sont systématiquement réalisés :

- Des radiographies numériques de la cavité thoracique (face et profil). Une lecture systématisée des radiographies est réalisée *a posteriori* par le même opérateur à la recherche des anomalies suivantes : images bronchiques, pérbronchoniques, bronchogrammes, images de densification (alvéolaire, interstitielle), collapsus trachéal, anomalie de la silhouette cardiaque.
- Une densité urinaire, mesurée au réfractomètre et une évaluation de la protéinurie à la réaction de Heller (réaction positive ou négative)
- Une numération sanguine (Sysmex XT- 2000i<sup>®</sup>) avec examen du frottis et formule leucocytaire manuelle
- Une créatininémie et une protéinémie (analyseur Vitros 250<sup>®</sup>).

Le jour de la réalisation du LBA, les animaux sont pesés et hospitalisés. Ils sont à jeun depuis la veille au soir. Un examen clinique exhaustif et rigoureux est alors réalisé. Une attention particulière est notamment apportée à la recherche de signes cliniques en faveur de troubles majeurs de l'hémostase (saignements, pétéchies).

Cet examen clinique repose sur :

- L'évaluation de l'état d'hydratation estimé par la persistance du pli de peau scapulaire et par la sécheresse des muqueuses, exprimé en pourcentage de déshydratation
- L'évaluation de la sphère cardiovasculaire : temps de remplissage capillaire (TRC), auscultation cardiaque (fréquence cardiaque (FC), présence de bruits surajoutés, de souffles, d'arythmies), concordance du choc précordial et du pouls fémoral, caractéristiques du pouls fémoral
- L'évaluation de la sphère respiratoire : couleur des muqueuses (rosées, cyanosées, congestionnées), présence de ronflements, de dyspnée, de toux, auscultation respiratoire (fréquence respiratoire (FR), présence de bruits surajoutés)

A l'issue de l'examen clinique et des résultats des examens complémentaires préalablement effectués, le stade ASA est déterminé.

\* Les valeurs usuelles (v.u.) des paramètres biochimiques étudiées sont celles recommandées par le fabricant des automates et employées à l'ENVV. La densité urinaire

normale chez le chien considérée dans l'étude est rappelée avec les autres valeurs usuelles dans le tableau 5.

	<b>Créatinémie</b>	<b>Protéines totales</b>	<b>Densité urinaire</b>
<b>Valeurs usuelles chez le chien</b>	[44-133] μmol/L	[48-66] g/L	[1,015-1,045]

**Tableau 5 : Valeurs usuelles des paramètres étudiées chez le chien**

### **II.3. Anesthésie**

La gestion de l'anesthésie de l'ensemble des animaux inclus dans cette étude est réalisée par des vétérinaires spécialisés dans ce domaine de compétence.

#### **II.3.1. Pose d'une voie veineuse**

Un cathéter (Surflo<sup>®</sup>) est posé au niveau de la veine céphalique (gauche ou droite). Une perfusion de chlorure de sodium isotonique (NaCl 0,9 %) est alors immédiatement instaurée à un débit de 10 ml/kg/h. L'anesthésiste se réserve le droit de modifier ce débit en cas de contre-indications évidentes.

#### **II.3.2. Médication pré-anesthésique**

La médication pré-anesthésique est réalisée 5 à 10 minutes avant l'induction de l'anesthésie. Elle consiste en un bolus IV de NaCl 0.9% ou de kétamine à 500 μg/kg (cf. randomisation).

#### **II.3.3. Induction**

Du propofol est injecté par voie IV lente (de 30 à 120 secondes) en titration jusqu'à effet (obtention d'une narcose suffisante à la réalisation du geste LBA, critère laissé à l'appréciation de la personne en charge de l'anesthésie (\*)) à une dose variant de 4 à 8 mg/kg.

L'heure d'induction est relevée ainsi que la dose de propofol administrée (mg/kg). Toute réinjection de propofol dans les 2 minutes suivant l'induction est considérée comme comprise dans la dose d'induction.

(\*) La narcose est cliniquement jugée satisfaisante par l'anesthésiste lorsque le réflexe palpébral disparaît ou n'est que légèrement présent, qu'une relaxation de la mâchoire est obtenue et que les réflexes laryngés ont disparu.

### **II.3.4. Maintenance**

Des bolus de propofol sont administrés à la demande à la dose de 0,5-2 mg/kg IV lorsque le réflexe palpébral réapparaît ou devient important. Ce paramètre est jugé qualitativement par l'anesthésiste.

Sont consignés le nombre, la dose et le moment de l'administration des différents bolus sur les documents de suivi.

Lors de survenue d'incidents (apnée, hypoventilation sévère, cyanose...) ou sur son simple jugement clinique, l'anesthésiste se réserve le droit d'intuber et d'oxygéner l'animal.

### **II.3.5 Réveil**

L'animal est considéré comme réveillé lorsqu'il est capable de se maintenir en décubitus sternal de façon volontaire (DSV). Le DSV se différencie du décubitus sternal dans lequel l'animal est placé à la fin de l'examen par le niveau de vigilance et la motricité volontaire (réaction aux *stimuli* visuels et sonores).

La durée du réveil est définie comme le temps séparant la dernière dose de propofol injectée (DDP) et l'obtention du DSV (exprimée en minute).

Lors d'un réveil agité et/ou difficile, ou de survenue d'incidents, l'anesthésiste se réserve le droit :

- d'administrer de l'acépromazine (0,05 mg/kg) et/ou de la morphine (0,05 mg/kg) par voie IV.
- d'intuber et d'oxygéner l'animal.

## **II.4. Procédure de réalisation des LBA**

### **II.4.1. Matériel nécessaire à la réalisation du LBA**

Il comprend :

- un laryngoscope, équipé d'une lame plate adaptée à la taille du chien
- un pas-d'âne
- une paire de gants stériles
- 4 seringues contenant chacune 5 ml/kg de NaCl 0,9 % tiédi préalablement au bain-marie
- des tubes secs (cytologie) et EDTA (bactériologie) pour le conditionnement du liquide recueilli

### **II.4.2. Réalisation pratique et déroulement chronologique du LBA**

La procédure décrite ci-après se réalise à l'aide d'un bronchovideoscope (BF-Q180 bronchovideoscope Olympus).

Une fois anesthésié, l'animal est placé en décubitus sternal la tête semi tendue, gueule maintenue ouverte par le pas-d'âne, dans un angle qui permet de visualiser au mieux les cartilages aryténoïdes. A l'aide du laryngoscope et d'un abaisse-langue au besoin, un aide repousse et maintient l'épiglotte vers le bas. L'opérateur revêt alors des gants stériles et introduit délicatement le bronchovideoscope dans le larynx, la trachée ainsi que les différents territoires pulmonaires accessibles.

Au cours d'une telle séquence, 2 à 4 LBA peuvent être réalisés. Le nombre de LBA est susceptible de varier en fonction de la taille du chien, de son affection ainsi que de son état clinique.

Le liquide prélevé est immédiatement conditionné dans des tubes secs et EDTA. Les difficultés éventuelles du lavage, les volumes totaux de NaCl 0,9 % injectés et ré-aspirés, sont relevés à chaque fois. Le motif de réalisation du LBA est également consigné.

## **II.5. Paramètres étudiés**

### **II.5.1. Durant la période pré-anesthésique**

#### **II.5.1.1. Paramètres cliniques**

- Température rectale : normothermie (38°C-39,5°C), hypothermie (<38°C), hyperthermie (>39,5°C) ;
- Pourcentage de déshydratation
- Sphère cardiovasculaire : temps de remplissage capillaire (TRC), fréquence cardiaque (FC)
- Sphère respiratoire : couleur des muqueuses (rosées, cyanosées, congestionnées), fréquence respiratoire (FR)

De plus, l'ensemble des modifications comportementales (salivation, excitation, etc ...) et/ou des paramètres cliniques suite à la médication préanesthésique (NaCl 0,9% ou kétamine 500µg/kg) sont notés.

#### **II.5.1.2. Paramètres paracliniques**

Une gazométrie est effectuée avant et après la médication pré-anesthésique. Le prélèvement est réalisé à l'artère fémorale, gauche ou droite (seringue de 2 ml avec héparine solide, aiguille Terumo ®25G\*5/8"). L'analyse est effectuée immédiatement (EPOC KITVIA). Les différents paramètres donnés par l'analyseur sont :

- le pH ;
- la pression artérielle partielle en dioxyde de carbone, PCO<sub>2</sub>
- la bicarbonatémie, [HCO<sub>3</sub>-]
- Le trou anionique, AnGap
- Le base excess
- La glycémie

- La créatininémie
- La lactatémie
- la concentration moyenne en CO<sub>2</sub>, tCO<sub>2</sub>
- la pression artérielle partielle en dioxygène, PO<sub>2</sub>
- l'hématocrite
- la concentration moyenne en hémoglobine, Hb
- la saturation de l'hémoglobine en oxygène, SO<sub>2</sub>
- la natrémie, [Na<sup>+</sup>]
- la kaliémie, [K<sup>+</sup>]
- la chlorémie, [Cl<sup>-</sup>]
- La calcémie totale [Ca<sup>2+</sup>]

### **II.5.2. Durant la période per-anesthésique**

Au cours de l'anesthésie, les paramètres suivants sont suivis en continu et relevés toutes les 5 minutes :

- La fréquence et le rythme (ECG) cardiaques
- La fréquence, le rythme et l'amplitude respiratoires
- Le TRC, la couleur des muqueuses
- La présence ou l'absence du réflexe palpébral
- La présence de toux ou d'efforts d'expectoration
- La saturation de l'hémoglobine en O<sub>2</sub> obtenue par oxymétrie pulsée (SpO<sub>2</sub>) (Mindray PM-9000Vet) : la saturation de l'hémoglobine en oxygène est normalement comprise entre 95 et 100 %.
- La valeur de CO<sub>2</sub> en fin d'expiration (EtCO<sub>2</sub>) obtenue par sonde nasale ou nasotrachéale (Mindray PM-9000Vet) : la valeur de CO<sub>2</sub> en fin d'expiration est normalement comprise entre 35 et 40 mmHg.

Le rendement du lavage bronchoalvéolaire est défini comme le rapport entre les volumes de NaCl 0,9% injecté et récupéré et est consigné.

Dans notre étude, sont considérés comme des incidents :

- tachycardie, bradycardie et arythmie. Une tachycardie (bradycardie) a été arbitrairement définie comme une augmentation (diminution) de plus de 40 % de la FC pré-anesthésique.
- cyanose des muqueuses (coloration bleue voire violacée), tachypnée, bradypnée ou apnée. Pour les chiens, une tachypnée est définie comme une augmentation de la FR

supérieure à 50 mouvements par minute et une bradypnée, une diminution de la FR inférieure à 15 mouvements par minute

- L'apparition d'une mydriase
- Le décès

### **II.5.3. Durant la période post-anesthésique**

#### **II.5.3.1. Paramètres cliniques**

Les heures de DSV sont relevées.

Les caractéristiques du réveil évaluées cliniquement par le vétérinaire ayant réalisé l'anesthésie sont consignées :

- la qualité du réveil : agité ou calme
- la durée du réveil : Le réveil est considéré long si le délai entre la DDP et le DSV est supérieur à 10 minutes
- les complications post-anesthésiques immédiates (dans les 4 heures suivant la DDP) et retardées (dans les 48 heures) : nécessité d'oxygénation, d'intubation, présence de toux et/ou d'efforts pour expectorer, de reverse sneezing, d'hypothermie...

Un examen clinique est réalisé à DSV + 30 min et DSV + 60 min.

#### **II.5.3.2. Paramètres paracliniques**

Une gazométrie est effectuée 2 à 3 minutes après la fin de la bronchoscopie.

## **II.6. Analyses statistiques**

Les comparaisons intra- et intergroupe ont été réalisées au moyen d'un test *t* de Student uni- ou bilatéral suivant le critère étudié (et sa prédiction de variation). Une valeur de  $p < 0.05$  a été considérée comme illustrant une valeur significative.

Au sein d'un groupe (comparaison intragroupe), dès lors qu'une différence significative existe ( $p < 0,05$ ), elle est notée #.

Entre les deux groupes (comparaison intergroupe), dès lors qu'une différence significative existe ( $p < 0,05$ ), elle est notée \*.

## **II.7. Produits utilisés**

- Kétamine : Clorkétam<sup>®</sup> (Vétoquinol, France)
- Propofol : Propovet<sup>®</sup> (Axience, France)



## **RESULTATS**

30 chiens ont été inclus dans l'étude. 14 ont été inclus dans le groupe placebo et 16 dans le groupe kétamine.

17 chiens ont été exclus a posteriori :

- 10 pour oxygénation pendant la réalisation du LBA
- 7 pour analyses incomplètes (impossibilité de réaliser au moins un des prélèvements artériels)

Au final, 13 chiens composent la population de notre étude, 7 dans le groupe placebo et 6 dans le groupe kétamine.

### **III.1. Description de la population et du contexte clinique**

La population à l'inclusion est constituée de 13 chiens. De nombreuses races sont représentées : berger australien (n=1), bouledogue anglais (n=1), caniche (n=1), cocker (n=2), croisés (n=2), dogue allemand (n=1), Fox terrier (n=1), pinscher (n=1) shitzu (n=1), siberian husky (n=1), west highland white terrier (n=1)

#### **III.1.1. Répartition des âges, poids et sexe à l'inclusion (tableau 6)**

Il n'y a pas de différence significative concernant le poids ( $14.6 \pm 8.6$  vs  $17.5 \pm 18.3$  kg) et l'âge ( $6.0 \pm 5.3$  vs  $10.2 \pm 5.4$  ans) entre les groupes placebo et kétamine, respectivement. Les caractéristiques d'âge, de poids à l'inclusion sont résumées dans le tableau 6.

	<b>Groupe placebo</b>	<b>Groupe kétamine</b>
<b>Effectif</b>	7	6
<b>Poids [min - max] (kg)</b>	[2.4 – 25.5]	[6 - 53]
<b>Poids (moy <math>\pm</math> SD) (kg)</b>	$14.6 \pm 8.6$	$17.5 \pm 18.3$
<b>Age [min – max] (an)</b>	[0.2 - 15]	[1 - 15]
<b>Age (moy <math>\pm</math> SD) (an)</b>	$6.0 \pm 5.3$	$10.2 \pm 5.4$

**Tableau 6 : Age et poids des groupes placebo et kétamine**

#### **III.1.2. Motifs de réalisation des LBA**

Le motif de consultation le plus fréquent est la toux chronique (66% sur l'ensemble de la population). Mais il est à noter que de nombreux autres motifs de consultation ont aussi été décrits. Ces derniers sont retranscrits dans le tableau 7.

Motifs de réalisation (n/%)	Groupe placebo (n=7)	Groupe kétamine (n=6)
Bronchopneumonie	2/28%	1/17%
Fibrose pulmonaire	1/14%	0/0%
Masse pulmonaire	1/14%	0/0%
Reflux gastrooesophagien	1/14%	0/0%
Syncope	0/0%	1/17%
Toux chronique	2/28%	5/84%

Tableau 7 : motifs de réalisation de LBA

### III.1.3. Données cliniques et paracliniques

#### III.1.3.1. Données cliniques

Les signes cliniques respiratoires observés à l'admission sont très variés (Tableau 8). Certains animaux présentaient plusieurs signes cliniques. Aucun signe clinique n'est significativement plus important.

Signes cliniques respiratoires objectivés à l'examen clinique (n/%)	Groupe placebo (n=12)	Groupe Kétamine (n=11)
Toux	3/25%	4/36%
Tachypnée	0/0%	1/9%
Crépitements à l'auscultation	1/8%	2/18%
Bruits renforcés à l'auscultation	5/42%	3/27%
Modification voix	1/8%	0/0%
Dyspnée expiratoire	2/17%	1/9%
Syncope	0/0%	1/9%

Tableau 8 : Incidence des signes cliniques respiratoires objectivés à l'examen clinique d'admission

Certains animaux présentaient jusqu'à 3 (et plus) signes cliniques différents lors de leur admission (tableau 9).

Nombre d'affections (n/%)	Groupe Placebo (n=7)	Groupe Kétamine (n=6)
1 affection	3/43%	4/67%
2 affections	3/43%	0/0%
3 affections	1/14%	2/33%

**Tableau 9 : Nombre de signes cliniques par animaux lors de l'admission**

Sur l'ensemble de notre population, 2 animaux présentaient un trouble cardiaque objectivé à l'examen clinique (souffle). Le tableau 9 montre la répartition selon les groupes.

Signes cliniques cardiaque objectivés à l'examen clinique	Groupe placebo (n=7)	Groupe Kétamine (n=6)
Souffle (n/%)	1/14%	1/17%

**Tableau 10 : Incidence des signes cliniques cardiaques objectivés à l'examen clinique d'admission**

### III.1.3.2. Données paracliniques

#### III.1.3.2.a. Analyses urinaires et sanguines

38% des animaux présentent une hyperprotéinémie. 15% des animaux présentent une ou plusieurs anomalies hématologiques.

L'ensemble des anomalies paracliniques sont décrites dans le tableau 10.

	Groupe placebo (n=7)	Groupe kétamine (n=6)
<b>Anomalie urinaire (n/%)</b>		
<i>Protéinurie (Heller)</i>	0/0%	0/0%
<b>Anomalie biochimique (n/%)</b>		
<i>Hyperprotéinémie</i>	2/29%	3/50%
<b>Anomalie hématologique (n/%)</b>		
<i>Leucocytose</i>	0/0%	0/0%
<i>Neutrophilie</i>	0/0%	0/0%
<i>GNN toxiques</i>	0/0%	0/0%
<i>Thrombocytose</i>	2/29%	0/0%
<i>Neutropénie</i>	0/0%	0/0%
<i>Lymphopénie</i>	0/0%	0/0%
<i>Thrombopénie</i>	0/0%	0/0%

**Tableau 11 : Anomalies paracliniques à l'inclusion**

### III.1.3.2.b. Radiographies thoraciques

69% des animaux présentent une ou plusieurs anomalies radiographiques (n=9) (tableau 11). Parmi ces anomalies, les résultats montrent que :

- 38 % des animaux présentent des images bronchiques (n=5).
  - 23 % des animaux présentent des images alvéolaires (n=3).
  - 15 % des animaux présentent des images de type interstitielles (n=2).
- Une cardiomégalie est notée dans 8%.

Images anormales (n/%)	Groupe placebo (n=7)	Groupe kétamine (n=6)
Images bronchiques	2/29%	3/50%
Images alvéolaires	2/29%	1/17%
Cardiomégalie	1/14%	0/0%
Images interstitielles	0/0%	2/33%

Tableau 12 : Anomalies radiologiques à l'inclusion

### III.1.3.3. Stade ASA

Les examens cliniques et paracliniques réalisés ont permis de déterminer le stade ASA de chaque animal (tableau 12) :

- 23 % des animaux ont été classé ASA II (n= 3)
- 46 % des animaux ont été classé ASA III (n=6).
- 31 % des animaux ont été classé ASA IV (n=4).

Stade ASA	Groupe placebo (n=7)	Groupe kétamine (n=6)
II	2/29%	1/17%
III	3/43%	3/50%
IV	2/29%	2/33%

Tableau 13 : Répartition des stades ASA à l'inclusion

## III.2. Déroulement de l'anesthésie générale

### III.2.1. Les différentes phases de l'anesthésie générale

#### III.2.1.1. Médication pré-anesthésique

Sur l'ensemble des animaux du groupe placebo (n=7), aucune manifestation comportementale n'a été relevée après administration IV du bolus de NaCl 0,9%.

Sur les animaux prémédiqués à la kétamine (bolus IV 500 µg/kg, n=6), 1 animal (soit 16%) a semblé présenter une modification comportementale (hallucinations, perte d'équilibre).

### III.2.1.2. De l'induction de la narcose au réveil

Au sein de notre population, sans être significativement différente, la durée du réveil dans le groupe K ( $8.3 \pm 2.5$  min) n'est pas différente de celle du groupe P ( $10 \pm 1.3$  min) (tableau 13). Les résultats sont exprimés en moyenne  $\pm$  SD.

Aucune différence n'est observée concernant les durées des différentes phases anesthésiques entre les groupes placebo et kétamine (tableau 13). Le bolus IV de kétamine ne modifie pas le déroulement de l'anesthésie générale.

		Temps de l'anesthésie générale (minutes)	
		DDP	DSV
Groupe Placebo (n=7)	moyenne	22.9	10
	SD	4.9	1.3
Groupe Kétamine (n=6)	moyenne	24.2	8.3
	SD	11.1	2.5
Population totale (n=13)	Moyenne	23.5	9.2
	SD	8.0	7.6

**Tableau 14 : Les différentes phases anesthésiques : de l'induction au réveil**

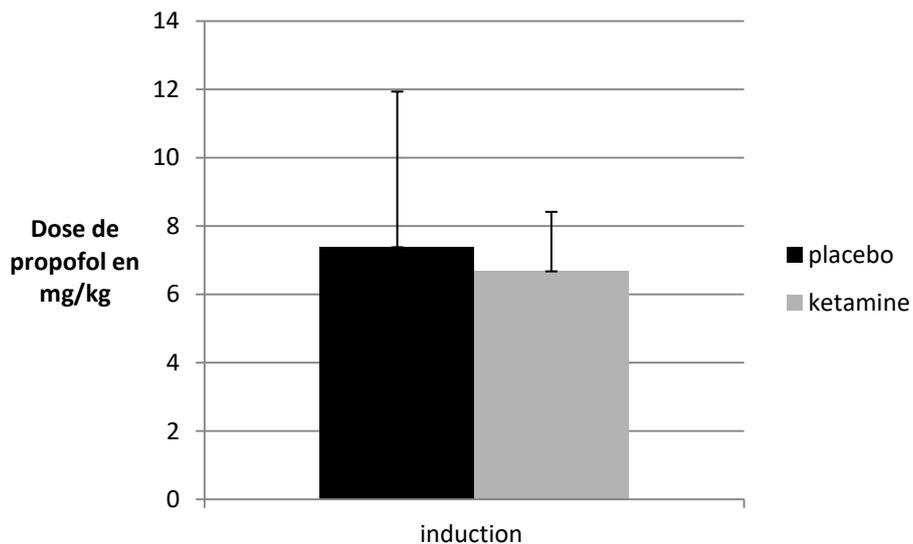
(DDP = délai entre l'induction de la narcose et le dernier bolus de propofol injecté; DSV = délai entre le dernier bolus de propofol injecté et le décubitus sternal volontaire. L'ensemble des durées est exprimée en minutes. Les résultats sont représentés sous la forme de la moyenne  $\pm$  SD.)

### III.2.1.3. Qualité du réveil

Aucun animal n'a présenté de modification du comportement (agressivité, hyperesthésie ...)

### III.2.2. Propofol utilisé

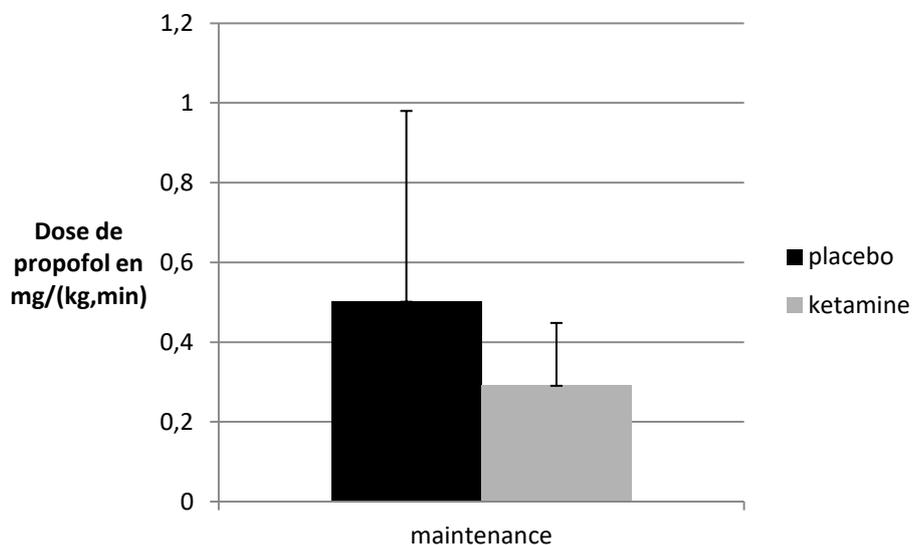
Au sein de notre population (n=13), aucune différence significative n'est observée sur les doses de propofol entre les groupes P (n=7) et K (n=6). En effet les doses employées dans le groupe P sont de  $6.95 \pm 3.8$  mg/kg versus  $6.91 \pm 1.6$  mg/kg pour le groupe K (figure 11).



**Figure 11 : quantité de propofol utilisée à l'induction**

*Les résultats sont représentés sous la forme de la moyenne  $\pm$  SD. Les comparaisons statistiques intergroupe sont réalisées en utilisant un test de Student unilatéral.*

La quantité de propofol utilisée au cours de la maintenance ne varie pas de manière significative entre les 2 groupes (Figure 12).



**Figure 12 : dose de propofol utilisée durant la maintenance anesthésique**

*Les résultats sont représentés sous la forme de pourcentage  $\pm$  SD. Les comparaisons statistiques intergroupe sont réalisées en utilisant un test de Student unilatéral.*

### **III.2.3. Gazométrie artérielle**

#### **III.2.3.1. Comparaison intragroupe**

##### **III.2.3.1.a. Groupe Po**

A l'exception des concentrations en  $\text{HCO}_3^-$ , en lactates, Na, K et Cl ; tous les paramètres ont été modifiés :

- Le pH a diminué (- 0.1)
- La  $\text{PCO}_2$  a augmenté (+12.5)
- La  $\text{PO}_2$  a diminué (-14.3)
- La  $\text{SO}_2$  a diminué (-9.9)
- L'hématocrite a diminué (-6.3)
- L'hémoglobine a diminué (-2.1)
- Le  $\text{CaO}_2$  a diminué (-4.5)
- Le rapport  $\text{PO}_2/\text{FiO}_2$  a diminué (-1.2)

##### **III.2.3.1.b. Groupe K+**

A l'exception des concentrations en  $\text{HCO}_3^-$ , Na, K, Cl ; tous les paramètres ont été modifiés :

- Le pH a diminué (-0.1)
- La  $\text{PCO}_2$  a augmenté (+14.1)
- Les lactates ont diminué (-0.3)
- La  $\text{PO}_2$  a diminué (-18)
- La  $\text{SO}_2$  a diminué (-12.4)
- L'hématocrite a diminué (-7.7)
- L'hémoglobine a diminué (-2.5)
- Le  $\text{CaO}_2$  a diminué (-4.5)
- Le rapport  $\text{PO}_2/\text{FiO}_2$  a diminué (-0.8)

#### **III.2.3.2. Comparaison intergroupe**

Nous n'avons observé aucune significativité statistique pour aucun des paramètres de gazométrie (Tableau 14) ni des paramètres calculés comme le contenu artériel en  $\text{O}_2$  ( $\text{CaO}_2$ ) ou le rapport  $\text{PO}_2/\text{FiO}_2$  (Tableau 15).

Gazométrie artérielle	Groupe placebo						Groupe kétamine					
	pH	PCO2	HCO3	PO2	SO2	Lact	pH	PCO2	HCO3	PO2	SO2	Lact
<b>Avant médication</b>	7.4 ± 0.0	36.5 ± 5.3	21.9 ± 1.6	87.4 ± 10.3	95.3 ± 2.0	1.4 ± 0.5	7.4 ± 0.0	33.4 ± 8.1	21.3 ± 4.6	79.4 ± 20.4	92.3 ± 5.1	2.2 ± 1.1
<b>Après médication</b>	7.4 ± 0.0	35.7 ± 3.6	21.8 ± 2.0	89.5 ± 11.4	95.8 ± 1.6	1.5 ± 0.6	7.4 ± 0.1	32.6 ± 7.2	21.1 ± 4.1	81.8 ± 23.6	92.1 ± 5.7	2.4 ± 1.0
<b>Après LBA</b>	7.3 ± 0.0 #	49.0 ± 5.7 #	23.2 ± 2.4	63.1 ± 12.1 #	85.4 ± 7.6 #	1.4 ± 0.4	7.3 ± 0.1 #	47.5 ± 13.9 #	23.4 ± 4.5	61.4 ± 19.6 #	79.9 ± 11.1 #	1.9 ± 1.0 #

Gazométrie artérielle	Groupe placebo					Groupe Kétamine				
	Ht	Hb	Na	K	Cl	Ht	Hb	Na	K	Cl
<b>Avant médication</b>	43.0 ± 8.7	14.1 ± 3.0	150.4 ± 7.4	4.3 ± 0.4	115.6 ± 3.4	46.4 ± 4.0	15.2 ± 1.9	150.7 ± 5.0	4.4 ± 0.4	114.3 ± 3.6
<b>Après médication</b>	41.8 ± 7.9	13.7 ± 2.7	150.6 ± 8.1	4.2 ± 0.4	117.1 ± 3.1	46.8 ± 4.9	15.3 ± 2.0	150.7 ± 5.6	4.1 ± 0.9	115.3 ± 3.0
<b>Après LBA</b>	36.7 ± 6.1 #	12.0 ± 1.7 #	151.1 ± 7.3	4.1 ± 0.6	117.0 ± 3.6	38.7 ± 4.9 #	12.7 ± 1.9 #	150.7 ± 6.3	4.2 ± 0.3	116.5 ± 2.8

**Tableau 15 : Valeurs des paramètres gazométriques avant médication pré-anesthésique, après médication pré-anesthésique et après LBA**

(Les résultats sont exprimés en moyenne ± SD. Lac : lactates ; Ht : hématocrite ; Na : sodium ; K : Potassium ; Cl : chlorure ; Hb : hémoglobine ; Gazo 1 = Gazométrie artérielle au moment de l'examen clinique (pas de prémédication) ; Gazo 2 = Gazométrie artérielle 5 min après la prémédication (kétamine ou placebo) ; Gazo 3 = Gazométrie artérielle dans les minutes suivants la fin du LBA. # signifie que la valeur intragroupe a été significativement modifiée, les valeurs comparées sont celles de la gazométrie avant-prémédication et celles post LBA ; Unités : PCO2 et PO2 en mmHg, HCO3, lactate, Na, K, Cl en mmol/L, SO2 et Ht en pourcentage, Hb en g/dL)

	Groupe placebo		Groupe kétamine	
	CaO2	PaO2/FiO2	CaO2	PaO2/FiO2
<b>Gazométrie artérielle</b>				
<b>Avant médication</b>	<b>18.6</b> ± 4.1	<b>4.2</b> ± 0.5	<b>19.3</b> ± 2.4	<b>3.8</b> ± 1.0
<b>Après médication</b>	<b>18.2</b> ± 3.7	<b>4.3</b> ± 0.5	<b>19.4</b> ± 2.9	<b>3.9</b> ± 1.1
<b>Après LBA</b>	<b>14.1</b> ± 2.7 #	<b>3.0</b> ± 2.6 #	<b>13.8</b> ± 1.9 #	<b>2.9</b> ± 0.9 #

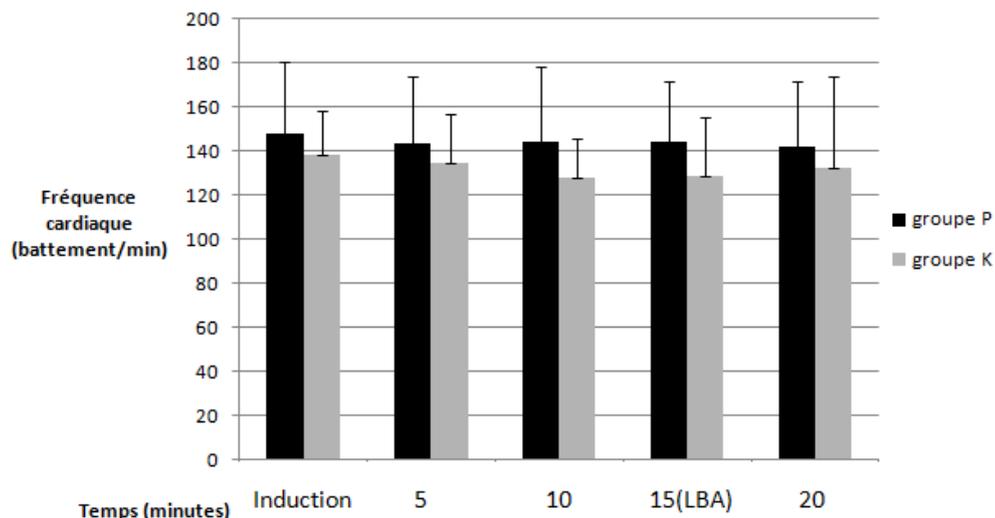
**Tableau 16 : Valeurs des paramètres calculés avant médication pré-anesthésique, après médication pré-anesthésique et après LBA**

(Les résultats sont exprimés en moyenne ± SD.  $FiO_2 = 21\%$  ;  $CaO_2 : CaO_2 = SaO_2 \times Hb \times 1,34 + 0,0031 \times PaO_2$  exprimé en mL d'oxygène par mL de sang. # signifie que la valeur intragroupe a été significativement modifiée, les valeurs comparées sont celles de la gazométrie avant-prémédication et celles post LBA)

### III.3. Suivi clinique de l'anesthésie générale

#### III.3.1. Evolution de la fréquence cardiaque per-anesthésique

Aux différents temps anesthésiques définis au cours de la réalisation du LBA, la fréquence cardiaque n'est pas significativement modifiée entre les groupes P et K (figure 13).



**Figure 13 : évolution de la fréquence cardiaque lors des différentes phases de l'anesthésie**

Les résultats sont représentés sous la forme de la moyenne ± SD. Les comparaisons statistiques intergroupes sont réalisées en utilisant un test de Student unilatéral.

### III.3.2. Evolution des paramètres respiratoires

#### III.3.2.1. Fréquence respiratoire

Aux différents temps anesthésiques, la fréquence respiratoire n'est pas significativement modifiée entre les groupes K et P (figure 14).

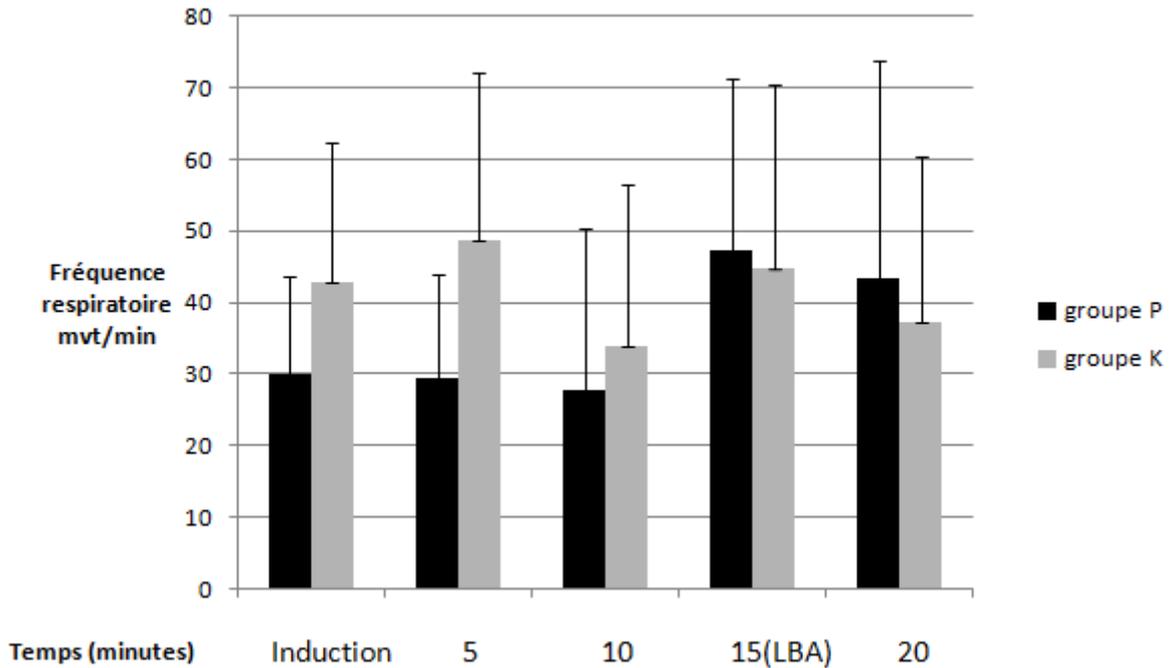
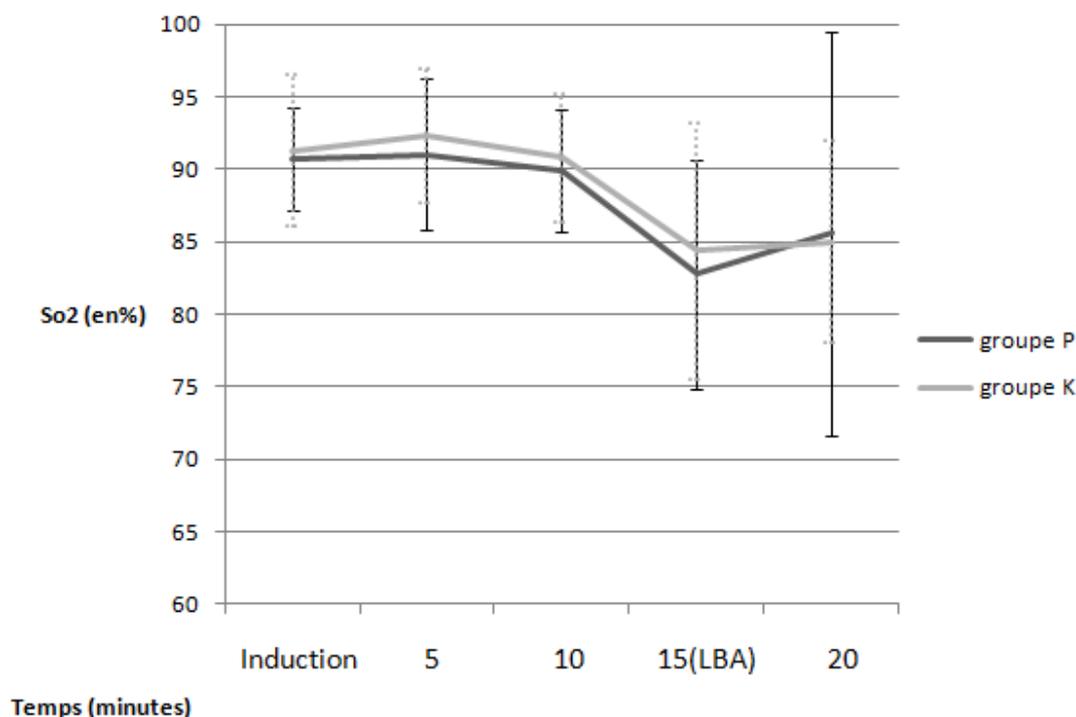


Figure 14 : évolution de la fréquence respiratoire lors des différentes phases de l'anesthésie

Les résultats sont représentés sous la forme de la moyenne  $\pm$  SD. Les comparaisons statistiques intergroupes sont réalisées en utilisant un test de Student unilatéral.

#### III.3.2.2. Saturation de l'hémoglobine par oxymétrie de pouls

Il n'y a pas de différence significative entre les 2 groupes à tous les temps. Pour les deux groupes, on note une diminution de la saturation en O<sub>2</sub> au moment du LBA suivi d'une remontée lente.



**Figure 15 : évolution de la saturation en O2 lors des différentes phases de l'anesthésie**

*Les résultats sont représentés sous la forme de la moyenne  $\pm$  SD Les barres d'erreur grisées pointillées correspondent au groupe kétamine les barres d'erreur noires en trait plein au groupe placebo.*

### III.3.3. Le réveil

Pour l'ensemble des cas, un retour aux valeurs initiales relevées lors de l'examen clinique préanesthésique était observé à DSV + 30 min.

## III.4. Incidents relatifs à la procédure de réalisation du LBA

Sur l'ensemble de la procédure anesthésique, 5 chiens (38%) ont présenté des troubles qui ont nécessité une prise en charge médicale ou anesthésique particulière et transitoire. 3 chiens (50%) provenaient du groupe Kétamine et 2 (29%) provenaient du groupe Placebo).

### III.4.1. A l'induction

3 animaux (23%) ont présenté des troubles lors de l'induction qui ont nécessité une prise en charge avant de juger leur état suffisamment stable pour poursuivre l'examen.

### **III.4.2. Durant la maintenance**

Aucun animal n'a nécessité de prise en charge durant la période de maintenance anesthésique.

### **III.4.3. Au réveil**

#### **III.4.3.1. Immédiats**

2 animaux (15%) ont présenté des troubles au réveil. Ces 2 animaux appartenaient au groupe Kétamine.

#### **III.4.3.2. Retardés**

Aucun incident n'a été reporté dans la semaine suivant la réalisation du LBA.

## **III.5. Résultats concernant le LBA**

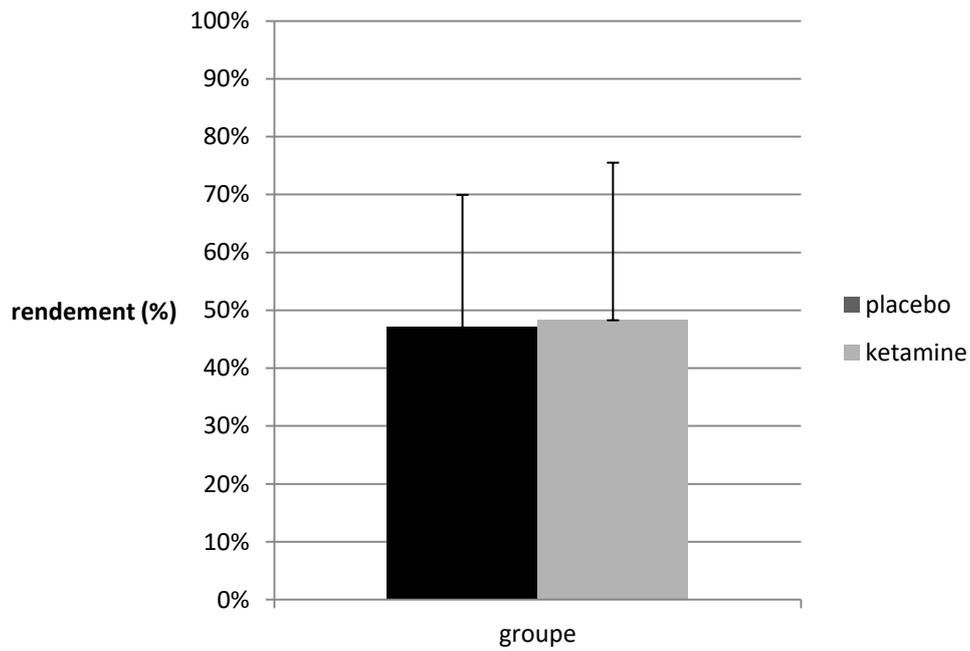
L'ensemble des LBA réalisés ont permis une analyse conclusive du liquide recueilli.

### **III.5.1 Quantité de NaCl utilisé**

En moyenne, l'opérateur a instillé  $2.35 \pm 1.3$  ml/kg de soluté isotonique sur l'ensemble de la population ayant subi un LBA (n = 13). Le groupe K (n=6) a reçu en moyenne de  $2.5 \pm 0.95$  ml/kg et le groupe P (n=7) a reçu  $2.2 \pm 1.7$  ml/kg.

### **III.5.2 Rendement du lavage**

Le rendement moyen général sur l'ensemble de notre population ayant subi un LBA (n = 13) est de  $47.7\% \pm 21\%$ . Les rendements des groupes K (n=6) et P (n=7) ne sont pas différents ; respectivement  $47 \pm 27\%$  et  $51 \pm 12\%$ . La figure 17 compare les rendements entre les groupes kétamine (n= 6) et placebo (n= 7).



**Figure 16 : rendement des LBA selon les groupes K et P**

*Les résultats sont représentés sous la forme de pourcentage  $\pm$  SD.*



## DISCUSSION

Notre étude expérimentale avait pour objectif principal de démontrer la pertinence de l'utilisation de la kétamine à dose infra-anesthésique pour l'amélioration et l'optimisation de la sécurité anesthésique lors d'un LBA chez le chien atteint d'une affection respiratoire par une approche gazométrique. Avec notre design expérimental, la kétamine à dose infra-anesthésique ne semble pas permettre une amélioration de la ventilation ou de l'hématose dans cette indication.

Ce résultat négatif peut tout de même apparaître surprenant. En effet, en 2010, lors de la réalisation de LBA, Leseur et al. avait mis en évidence une amélioration significative des paramètres comme la fréquence respiratoire et la saturation non invasive en oxygène chez des chiens malades ayant reçu préalablement une dose infra-anesthésique de kétamine (Leseur X. et al, 2010). Dans cette même indication mais chez le chien sain, cette étude montrait aussi une amélioration significative des paramètres gazométriques avec notamment une amélioration de la ventilation (PCO<sub>2</sub>) dans le groupe ayant reçu de la kétamine. Les auteurs avaient émis l'hypothèse que l'amélioration des paramètres gazométriques pourrait être due aux effets connus anti-pro-inflammatoires et anti-bronchospasmes de la kétamine. En effet, depuis quelques années, la kétamine n'apparaît plus seulement comme un agent anesthésique dissociatif. La découverte de son action co-analgésique en relation avec les récepteurs NDMA, par exemple, en fait une molécule utilisable dans des indications plus larges que l'induction et la maintenance de la narcose. Son effet anti-pro-inflammatoire apparaît bénéfique lors d'asthme réfractaire chez l'enfant. Une molécule anti-pro-inflammatoire prévient l'exacerbation de la réponse inflammatoire systémique sans inhiber la réponse inflammatoire locale (Loix S. et al, 2011). La réponse locale est considérée comme bénéfique car elle permet d'apporter de nombreux facteurs de cicatrisation, de lutter contre une infection en recrutant les cellules immunitaires. Cependant, une exacerbation de cette réponse inflammatoire à l'ensemble de l'organisme peut conduire à des complications semblables à celles observées lors de sepsis (Sutharalingam et al, 2006). Chez des animaux présentant des troubles respiratoires (septique, tumoral, parasitaire...) associés à une réaction inflammatoire locale importante pouvant s'exacerber, a fortiori s'ils doivent subir une intervention invasive comme un LBA,

on comprend l'intérêt d'utiliser des adjuvants anti-pro-inflammatoires. Dans ce cadre, la kétamine interagit avec les récepteurs catécholaminergiques et induit un relargage de catécholamines tout en diminuant leur récupération. Ces dernières (adrénaline, noradrénaline) sont responsables de l'inhibition des cytokines favorisant l'inflammation (IL-6, TNF- $\alpha$ ) au profit des cytokines anti-inflammatoires (IL-10), favorisant une balance IL-6/IL-10 penchant vers un profil anti-inflammatoire (Loix S. et al, 2011). L'absence d'effets de la kétamine dans notre étude pourrait trouver une première explication dans la variété des statuts inflammatoires des différents animaux composant notre population. Les différentes affections respiratoires décrites dans notre population sont associées à des degrés différents d'atteinte fonctionnelle et par conséquent, de statuts inflammatoires. De plus, consécutivement à l'instillation de liquide dans les voies aériennes, un bronchospasme réflexe peut se mettre en place. S'il est avéré qu'une inflammation peut être à l'origine d'un bronchospasme (Shore SA et al, 1997), le bronchospasme peut aussi être à l'origine d'une inflammation importante (Jeffrey J. et al, 2004) entraînant la mise en place d'un cercle vicieux auto-aggravant. Nous pouvons supposer que la réaction inflammatoire locale due à l'affection respiratoire initiale, exacerbée par l'instillation de liquide associée à la mise en place d'un bronchospasme ne peut pas être suffisamment compensée par la kétamine à cette dose.

Comparativement à l'étude de Leseur et al., d'autres différences peuvent aussi être notées et concourir ainsi à expliquer l'absence de résultats significatifs de notre étude : techniques de réalisation des LBA différentes, allongement de la durée de l'anesthésie, doses plus importantes de propofol utilisées pour la maintenance anesthésique, liquides de lavage administrés en plus grandes quantités.

Premièrement, la durée moyenne de réalisation des LBA est significativement plus longue. En effet, d'une dizaine de minutes dans l'étude de Leseur et al., la durée moyenne de l'anesthésie s'est allongée dans notre étude à environ 30 minutes. Cette différence de durée est à mettre en relation avec la technique utilisée pour réaliser le LBA : dit « à l'aveugle » dans l'étude de Leseur et assistée par vidéoscopie dans la nôtre. Cette augmentation de la durée anesthésique pose alors la question de la durée des effets autorisée par un seul bolus de kétamine. Toutefois, aucune différence significative n'est observée entre les deux groupes au temps du deuxième prélèvement artériel, c'est-à-dire 3 à 5 minutes après la

médication pré-anesthésique. Au-delà de la durée, dans les hypothèses permettant d'expliquer cette absence de résultat, nous pouvons supposer qu'une seule injection de kétamine à la dose infra-anesthésique de 500µg/kg ne suffit alors pas à rééquilibrer la balance inflammatoire d'une affection respiratoire installée chroniquement. Eu égard à la durée totale de l'anesthésie dans notre étude, à la durée théorique des effets d'un bolus unique de kétamine (moins d'une dizaine de minutes) ainsi qu'aux statuts inflammatoires des animaux, un bolus suivi d'une perfusion continue en kétamine aurait probablement été plus pertinent pour observer des effets.

Deuxièmement, en conséquence de l'allongement de la durée de l'anesthésie, la quantité globale de propofol administrée est aussi plus importante dans notre étude, comparativement à celle publiée par Leseur et al. On peut émettre l'hypothèse que l'effet shunt lié à l'utilisation du propofol soit à l'origine de conséquences fonctionnelle plus sévères (perturbation du mécanisme protecteur de vasoconstriction pulmonaire hypoxique). Troisièmement, le volume de liquide utilisé dans les lavages est aussi plus important que dans l'étude de Leseur et al. Les animaux de notre étude ont reçu en moyenne 2.3 fois plus que les volumes recommandées dans la littérature, 1 ml/kg (Melamies MA et al., 2011). En outre, les rendements sont en moyenne de 47%, ce qui signifie que plus de la moitié du liquide instillé durant la manipulation reste *in situ*, concourant ainsi à une majoration de l'hypoventilation. L'amélioration du rendement du LBA aurait été une preuve indirecte des propriétés bronchodilatatrices de la kétamine. Cependant, l'absence de standardisation des volumes de liquide administrés lors des LBA dans l'étude rend son exploitation difficile. Ceci montre cependant qu'au-delà de l'approche pharmacologique, le rendement est aussi voire plus fortement corrélé à la maîtrise de la technique de lavage qu'au protocole anesthésique. Si nos résultats n'ont pas permis de mettre en évidence une amélioration significative de la ventilation et de l'oxygénation par l'utilisation de la kétamine à dose infra-anesthésique, ils permettent tout de même de rappeler que le LBA reste un geste invasif, avec des conséquences fonctionnelles sévères. La gazométrie artérielle sanguine réalisée avant et après le lavage broncho-alvéolaire, au sein de notre population canine malade permet d'objectiver la mise en place d'une hypoventilation (augmentation de la PCO<sub>2</sub>) associée à une hypoxémie transitoire mais parfois sévère. En effet, le calcul du contenu artériel en oxygène montre que les chiens lors d'un LBA ont tendance à développer un état

hypoxémique ( $CaO_2 < 14$  ml d'oxygène par ml de sang). On considère que la normoxie se situe aux alentours de 16 ml d'oxygène par ml de sang. Entre 14 et 16, on parle d'hypoxémie modérée et en deçà de 12, d'hypoxémie sévère. Cette hypoxémie a également été objectivée de manière non invasive par l'oxymétrie pulsée avec des valeurs de saturation inférieures à 95%. Cependant, d'un point de vue pratique, il convient de souligner la difficulté technique rencontrée lors de la réalisation de LBA en ce qui concerne l'obtention d'un tracé pléthysmographique pulsatile et de qualité, seul garant de la fiabilité et de la validité des valeurs de  $SpO_2$  ainsi obtenues. De plus, dans notre étude, le rapport  $PaO_2/FiO_2$  post-LBA atteint des valeurs compatibles avec celles décrites lors d'un « acute lung injury » (ALI) comme défini par une séance de consensus en 2007 (Wilkins P.A et al, 2007). L'hypoxémie observée traduit donc d'une part, la difficulté de passage de l'oxygène au niveau de l'espace alvéolo-capillaire du fait de la présence de liquide dans les alvéoles pulmonaires lors de la réalisation d'un LBA et d'autre part, l'existence probable d'une hypoperfusion pulmonaire aggravée par un effet « shunt » lié à l'utilisation du propofol (Sharifian A. et al, 2014 ; Karci A. et al, 2013). D'un point de vue clinique, cette observation doit inciter le clinicien à prendre toutes mesures nécessaires afin d'assurer la sécurité anesthésique du patient dans cette indication.

Enfin, il convenait de vérifier que l'utilisation de la kétamine n'était pas non plus associée à une augmentation du risque anesthésique. En effet, les agents dissociatifs lorsqu'ils sont utilisés à dose anesthésique (5-20 mg/kg) peuvent être à l'origine d'une durée de réveil prolongée ainsi que de signes cliniques morbides comme des tremblements et des convulsions. Des études précédentes (Sarrau S. et al, 2007 ; Loix S. et al, 2011) ont montré que la kétamine utilisée à une dose infra-anesthésique (500  $\mu$ g/kg) était dénuée de ces effets non recherchés. A cette dose, elle ne modifie ni les paramètres cliniques ni la période anesthésique (induction, maintenance et réveil). Notre étude confirme ces observations. La durée de la séquence anesthésique n'est pas modifiée de manière significative entre les deux groupes. Sur les 30 chiens composant initialement la population, un seul chien a présenté des signes assez typiques des anesthésiques dissociatifs (mouvements désorganisés, diminution de l'état de vigilance) qui se sont exprimés de manière transitoire et n'ont nécessité aucune prise en charge spécifique.

D'un point de vue strictement méthodologique, il faut signaler que nous avons dû changer d'automates d'analyses en cours d'étude. Or, selon les analyseurs, la correction des paramètres, notamment par la température corporelle diffère. En effet, les variations de la température entraînent des modifications physico-chimiques des gaz sanguin : augmentation de la solubilité du CO<sub>2</sub>, de l'O<sub>2</sub>, et par conséquent une modification de leur pression partielle respective. L'affinité de l'O<sub>2</sub> pour l'hémoglobine est aussi modifiée (effet Bohr). Cependant, certains auteurs suggèrent aussi que ces modifications sont compensées par l'organisme et que dans certaines conditions il n'est pas nécessaire de corriger les valeurs des paramètres gazométriques. Deux modèles théoriques s'affrontent : l'alpha-stat et le pH-stat. Le modèle d'analyse sans correction par la température est l'alpha-stat (Bisson J. et al, 2006). Ceci pose aussi une question fondamentale, faut-il corriger par la température les valeurs de gazométrie artérielle ? Cette question reste d'actualité même en médecine humaine et peu de données sont disponibles sur le sujet en médecine vétérinaire.



## **CONCLUSION**

En dépit de ses effets bronchodilatateur et anti-pro-inflammatoire connus, la kétamine à dose infra-anesthésique associée au propofol n'améliore pas la sécurité anesthésique lors d'un lavage broncho-alvéolaire, dans nos conditions expérimentales. Toutefois, une standardisation du geste, du volume de liquide ainsi que de l'analyseur utilisé (correction par la température) aurait peut-être permis d'évaluer plus objectivement ces résultats.

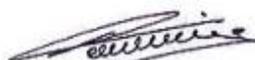
Il convient cependant de signaler que les résultats de notre étude soulignent que le lavage broncho alvéolaire reste un acte invasif associé à des conséquences fonctionnelles sévères : hypoventilation, hypoxémie, désaturation, altération de l'espace alvéolo-capillaire. La sécurité anesthésique ne doit pas se limiter au choix même judicieux des médicaments qui composent le protocole.



**AGREMENT SCIENTIFIQUE**

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

Je soussigné, Patrick VERWAERDE, Enseignant-chercheur, de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, directeur de thèse, certifie avoir examiné la thèse de **ALBERTINI Guillaume** intitulée « **utilisation de la kétamine à dose infra-anesthésique dans l'amélioration de la sécurité anesthésique du LBA.** » et que cette dernière peut être imprimée en vue de sa soutenance.



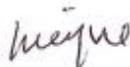
**P. VERWAERDE**

Fait à Toulouse, le 10 janvier 2017  
Docteur Patrick VERWAERDE  
Maître de Conférences  
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 Christian VIRENQUE



Vu et autorisation de l'impression :  
Président de l'Université  
Paul Sabatier  
Monsieur Jean-Pierre VINEL

Le Président de l'Université Paul Sabatier  
par délégation,  
La Vice-Présidente de la CFVU



Régine ANDRE-OBRECHT

M. ALBERTINI Guillaume  
a été admis(e) sur concours en : 2011  
a obtenu son diplôme d'études fondamentales vétérinaires le : 25/06/2015  
a validé son année d'approfondissement le : 03/11/2016  
n'a plus aucun stage, ni enseignement optionnel à valider.



## **BIBLIOGRAPHIE**

- 1) **DELANO B.A, ADAMS S.D, MERCER D.W**, *Can Ketamine exert anti-inflammatory effects if given after an LPS insult ?*, in Association for academic surgery and society of university surgeons : Huston, Texas. p. 239-240.
- 2) **ADRIAN MS**, *Effect of intravenous administration of kétamine on the minimum alveolar concentration of isoflurane in anesthetized dogs*. Am. J. Vet. Res., 2006, **67**, 21-25
- 3) **AMERICAN SOCIETY OF ANESTHESIOLOGISTS**, *New classification of physical status*. Anesthesiology, 1963, 24-111.
- 4) **ANDREASEN CB**, *Bronchoalveolar lavage*, Vet. Clin. North Am. Small Animal Practice, 2003, **33**, 1, 69-88
- 5) **AUBRUN F, PAQUERON X, RIOU B**, *Kétamine*, Conférences d'actualisation 2000, 279-291.
- 6) **BAHA F**, *Potentialisations et antagonismes de l'anesthésie à la kétamine chez le chien*. Th. Vet : Toulouse : 1991 ; 158p.
- 7) **BARÇANTE JM, BARÇANTE TA, RIBEIRO VM, OLIVEIRA-JUNIOR SD, DIAS SR, NEGRÃO-CORREA D, LIMA WS**, *Cytological and parasitological analysis of bronchoalveolar lavage fluid for the diagnosis of Angiostrongylus vasorum infection in dogs*. Vet Parasitol., 2008, **158**, 1-2, 93-102.
- 8) **BARONE R**, *Anatomie comparée des mammifères domestiques*. 2010, **3**, 1, 593-824.
- 9) **BISSON J**, *Correcting arterial blood gases for temperature : (when) is it clinically significant ?* , British Association of Critical Care Nurses, Nursing in Critical Care 2006 Vol 11n°5
- 10) **BLAIZE N**, *L'association xylazine-kétamine : données bibliographiques*, Th. : Med. Vet. : Nantes : 1997.
- 11) **BOSCAN P, PYPENDOP BH, SOLANO AM, ILKIW JE**, *Cardiovascular and respiratory effects of ketamine infusions in isoflurane-anesthetized dogs before and during noxious stimulation*. AJVR, Vol 66, No. 12, December 2005
- 12) **BROWN NO, NOONE KE, KURZMAN ID**, *Alveolar lavage in dogs*, Am. J. Vet. Res., 1983, **44**, 335-337.
- 13) **CADORE JL**, *Le lavage broncho-alvéolaire*. Le Point Vét., 1994, **26**, 171-172.
- 14) **CHAUVIN M**, *La kétamine dans la douleur aigue : de la pharmacologie à la clinique*, Réanimation, 2005, **14**, 8, 686-691.

- 15) DAWIDOWICZ AL, FORMAL E, MARDAROWICZ M, FIJALKOWSKA A**, *The Role of Human Lungs in the Biotransformation of Propofol*. *Anesthesiology*, 2000, **93**, 4, 992-997.
- 16) DENEUCHE A, DESBOIS C**, *Le propofol : 1- Propriétés pharmacologiques, 2- Indications, contre-indications et modalités d'emploi*. *Le Point Vét.*, 1999, **30**, 201, 457- 467.
- 17) DUCHAMP B**, *Intérêt diagnostique du lavage broncho-alvéolaire chez le chien : Etude bibliographique et présentation de cas cliniques*. Th. : Med. Vet. : Lyon : 1996 ; 126p.
- 18) DUCROS L, PLAISANCE P, LECARPENTIER Y, PAYEN D**, *Mécanismes de la bronchodilatation induite par la kétamine*. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*, 1996, **15**, 6, p.752.
- 19) FABRE M**, *Evaluation d'un protocole anesthésique incluant le propofol pour la réalisation de lavages broncho-alvéolaires chez le chien et chez le chat*. Th.: Med. Vet. : Toulouse, 2007; 87p.
- 20) GROEBEN H**, *Strategies in the patient with compromised respiratory function*. *Best Practice and Research Clinical Anaesthesiology*, 2004, **18**, 4, 579-594.
- 21) HALL LW, CLARK KW**, *Dissociative agents in: Veterinary Anesthesia*. 9.ed. Londres : Bailliere Tindall, 1991, 93-95.
- 22) HAWKINS EC, DENICOLA DB, PLIER ML**, *Cytological analysis of bronchoalveolar lavage fluid in the diagnosis of spontaneous respiratory tract disease in dogs*. *J. Vet. Intern. Med.*, 1995, **9**, 386-392.
- 23) HAWKINS EC, ROGALA AR, LARGE EE**, *Cellular composition of bronchial brushings obtained from healthy dogs and dogs with chronic cough and cytologic composition of bronchoalveolar lavage fluid obtained from dogs with chronic cough*. *Am. J. Vet. Research*, 2006, **67**, 160-167.
- 24) HAWKINS EC, DENICOLA DB, KUEHN NF**, *Bronchoalveolar lavage in the evaluation of pulmonary disease in dog and cat*. *J.Vet. Intern. Med.*, 1990, **4**, 267-274.
- 25) HAWKINS EC, BERRY CR**, *Use of a modified stomach tube for bronchoalveolar lavage in dogs*, *Journal of the veterinary medical association*, 1999, 215, 11, 1635-1644.
- 26) HELMER KS, CUI Y, CHANG L, DEWAN A, MERCER DW**, *Effects of Ketamine/Xylazine on expression of Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ , inducible Nitric Oxide Synthase, and Cyclo-Oxygenase-2 in Rat Gastric Mucosa during Endotoxemia*. *Shock*, 2003, **20**, 1, 63-69.
- 27) HELMER KS, SULIBURK JW, MERCER DW**, *Ketamine-induced gastroprotection during endotoxemia: role of heme-oxygenase-1*. *Dig. Dis. Sci.*, 2006, **51**, 1571-1581.

- 28) HILBERY ADR**, *Propofol* in: Manual of Anaesthesia for small animal practice. Cheltenham: B.S.A.V.A., 1992, p.57-61.
- 29) ILKIW JE, PASCOE PJ, HASKINS SC, PATZ JD**, *Cardiovascular and respiratory effects of propofol administration in hypovolemic dogs*, Am. J. Vet. Res., 1992, **53**, 12, 2323-2327.
- 30) FREDBERG JJ**, *Bronchospasm and its biophysical basis in airway smooth muscle*, Respir Res. 2004 Feb 26; 5:2.
- 31) KARCI A, DURUA S, HEPAGUSLAR H, CIFTCI L, YILMAZC O**, *Comparison of the effect of sevoflurane and propofol on oxygenation during gradual transition to one-lung ventilation*, Rev Bras Anesthesiol. 2014;64(2):79---83
- 32) KING LG**, *Textbook of respiratory disease in dogs and cats*, W.B. Saunders : Saint Louis, 2004, p.118-127
- 33) LACROIX E**, *Analyse cytologique du liquide de lavage broncho-alvéolaire : intérêt de la technique de prélèvement transtrachéal*, Th. : Med. Vet. : Toulouse : 2003 ; 61p.
- 34) LAURENT-STEINER S**, *Le lavage broncho-alvéolaire et l'endoscopie bronchique chez les carnivores*. Th. : Med. Vet. : Lyon : 1989.
- 35) LECOINDRE P, CADORE JL**, *Manuel d'endoscopie vétérinaire*, Lyon : Edition du Fleuve, 1992, 74-78.
- 36) LESEUR X**, *la kétamine à faible dose améliore-t-elle la sécurité anesthésique lors de réalisation de lavages broncho-alvéolaires chez le chien ? – étude pilote -*, Th : Med Vet Toulouse, 2010
- 37) LOIX S, DE KOCK M, HENIN P**, *the anti-inflammatory effects of ketamine: state of the art*, Acta Anaesthesiol Belg. 2011;62(1):47-58
- 38) LUMB W, WYNN JONES E**, *Dissociative agents* in: Veterinary Anesthesia and analgesia, Fourth Edition, Lea and Febiger, Philadelphia, PA, 2007, 300-354.
- 39) LUMB AB**, *Hypoxic Pulmonary Vasoconstriction* in: *Veterinary Anesthesia and analgesia* 2015; 122:932-46
- 40) MAC KIERNAN BC**, *Bronchoscopy in the small animal patient*. In: Kirk R. W. (ed) Current veterinary therapy XV – small animal practice. W.B. Saunders : Philadelphia, 2014, 219-224.
- 41) MADEN M, ALTUNCK V, BIRDANE M, ASLAN V, NIZAMLIOGLU M**, *Specific enzyme activities in bronchoalveolar lavage fluid as an aid to diagnosis of tracheobronchitis and bronchopneumonia in dogs*, Research in Veterinary Science, 2001, **71**, 2, 141-145.

- 42) MAIR AR, PAWSON P, COURCIER E, FLAHERTY D**, *A comparaison of the effects of two different doses of ketamine used for co-induction of anaesthesia with a target-controlled infusion of propofol in dog.*, *Veterinary Anaesth and Analg*, 2009 Nov; **36**, 6, 532-538.
- 43) MAYER P, LABER G, WALZL H**, *Bronchoalveolar lavage in dogs; analysis of proteins and respiratory cells.* *J. Vet. Med. Series A* , 1990, **37**, 392-399.
- 44) MELAMIES MA, JARVINEN AK, SEPPALA KM, RITA HJ, RAJAMAKI MM**, *Comparison of results for weight-adjusted and fixed-amount bronchoalveolar lavage techniques in healthy Beagles.* *Am J Vet Res* 72:694–698, 2011
- 45) MION, TORTOSA, PETITJEANS**, *Kétamine et fonction respiratoire.* *Annales Françaises d’Anesthésie et de Réanimation*, 2001, **20**, 8, 732-733.
- 46) MUIR WW, GADAWSKI JE**, *Respiratory depression and apnea induced by propofol in dogs.* *Am. J. Vet. Res.*, 1998, **59**, 2, 157-161.
- 47) NORRIS CR, GRIFFEY SM, SAMII VF, CHRISTOPHER MM, MELLEMA MS**, *Comparison of results of thoracic radiography, cytologic evaluation of bronchoalveolar lavage fluid, and histologic evaluation of lung specimens in dogs with respiratory tract disease: 16 cases (1996-2000).* *J. Amer. Vet. Med. Assn.*, 2001, **218**, 9, 1456-1461.
- 48) ORSER BA, PENNEFATHER PS, MAC DONALD JF**, *Multiple mechanisms of ketamine blockade of NMDA receptors.* *Anesthesiology*, 1997, **86**, 903 – 920.
- 49) PEETERS DE, MAC KIERNAN BC, WEISIGER RM, SCHAEFFER DJ, CLERCX C**. *Quantitative Bacterial Cultures and Cytological examination of Bronchoalveolar Lavage Specimens in Dogs.* *J. Vet. Intern. Med.*, 2000, **14**, 534-541.
- 50) QUANT JE, ROBINSON E, RIVERS WJ, RAFFE MR**, *Cardiorespiratory and anesthetic effects of propofol and thiopental in dogs.* *Am. J. Vet. Res.*, 1998, **59**, 1137- 1143.
- 51) RAMAJAKI MM, JARVINEN AK, SAARI SAM, MAISI PS**, *Effect of repetitive bronchoalveolar lavage on cytologic findings in healthy dogs.* *Am. J. Vet. Res.*, 2001, **62**, 13-16.
- 52) REBAR AH, HAWKINS EC, DENICOLA DB**, *Cytologic evaluation of the respiratory tract.* *Vet. Clin. North. Am.: Small Anim. Pract.*, 1992, **22**, 1065-1085.
- 53) RICHEBE P, RIVAT C, RIVALAN B, MAURETTE P, SIMONNET G**, *Kétamine à faibles doses: antihyperalgésique, non analgésique.* *Annales françaises d’anesthésie et de réanimation*, 2005, **24**, 11-12, 1349-1359.
- 54) RIESER TM**, *Arterial and Venous Blood Gas Analyses;* *Topics in Compan An Med* 28 (2013) 86–90.

**55) SARRAU S, JOURDAN G, DUPUIS-SOYRIS F, VERWAERDE P**, *Effects of postoperative ketamine infusion on pain control and feeding behaviour in bitches undergoing mastectomy*. J Small Anim Pract., 2007, **48**, 12, 670-676.

**56) SATO T, HIROTA K, MATSUKI A, ZSIGMOND EK, RABITO SF**, *The relaxant effect of ketamine on guinea pig airway smooth muscle is epithelium-independent*. Anesth Analg., 1997, **84**, 3, 641-648.

**57) SATO T, HIROTA K, MATSUKI A, ZSIGMOND EK, RABITO SF**, *The role of the N-methyl-D-aspartic acid receptor in the relaxant effect of ketamine on tracheal smooth muscle*. Anesth Analg. , 1998, **87**, 6, 1383-1391.

**58) SEVERINGHAUS JOHN W, POUL ASTRUP, JOHN FM**, *Blood Gas Analysis and Critical Care Medicine*, Am J Respir Crit Care Med. 1998 Apr; 157(4 Pt 2):S114-22.

**59) SEYMOUR C, GLEED R**, *Anaesthesia and propofol in: Manual of Small Anaesthesia and Analgesia*, Cheltenham : British Small Animal Veterinary Association, 1999. 54-98 and 304-320.

**60) SHARIFIAN ATTAR A, TABARI M, RAHNAMAZADEH M, SALEHI M**, *A Comparison of Effects of Propofol and Isoflurane on Arterial Oxygenation Pressure, Mean Arterial Pressure and Heart Rate Variations Following One-Lung Ventilation in Thoracic Surgeries*. Iranian Red Crescent Medical Journal. 2014;16(2):e15809. doi:10.5812/ircmj.15809.

**61) SHIBAKAWA, SASAKI Y, GOSHIMA Y, ECHIGO N, KAMIYA Y, KURAHASHI K, YAMADA Y, ANDOH T**, *Effects of ketamine and propofol on inflammatory responses of primary glial cell cultures stimulated with lipopolysaccharide*. British Journal of Anaesthesia, 2005, **95**, 6, 803-810.

**62) SHORE SA, LAPORTE J, HALL IP, HARDY E, PANETTIERI RA Jr**, *Effect of IL-1 beta on responses of cultured human airway smooth muscle cells to bronchodilators agonists*. Am J Resp Cell Mol Biol 1997, 16:702-712,

**63) SUNTHARALINGAM G, PERRY MR, WARD S, BRETT SJ, CASTELLO-CORTES A, BRUNNER MD, PANOSKALTSIS N**, *Cytokine storm in a phase 1 trial of the anti-CD28 monoclonal antibody TGN1412*, N Engl J Med. 2006 Sep 7;355(10):1018-28. Epub 2006 Aug 14.

**64) SOLOMON IC**, *Activation of NMDA and non-NMDA receptors in the caudal ventrolateral medulla dilates the airways*. Journal of the Autonomic Nervous System, 1998, **74**, 2-3, 169-174.

**65) SPANEVELLO A, MIGLIORI GB, SATTA A, SHARARA A, BALLARDINI L, IND PW, NERI M**, *Bronchoalveolar lavage causes decrease in PaO<sub>2</sub>, increase in (A-a) gradient value and bronchoconstriction in asthmatics*, Respir Med, 1998, **92**, 2, 191-7.

**66) VERWAERDE P, ESTRADE C**, *Kétamine in : Vade-mecum d'anesthésie des carnivores domestiques*. Paris: Editions MED'COM, 2005. 180-204.

**67) WAGNER AE, WALTON JA, HELLYER PW, GAYNOR JS, MAMA KR, Use of low doses of kétamine administered by constant rate infusion as an adjunct for postoperative analgesia in dogs. J. Am. Vet. Med. Assoc., 2002, 221, 1, 72-75.**

**68) WELLS AU, The clinical utility of bronchoalveolar lavage in diffuse parenchymal lung disease ; Eur Respir Rev. 2010 Sep;19(117):237-41**

**69) WILKINS P A, OTTO C M, BAUMGARDNER J E, DUNKEL B, BEDENICE D, PARADIS MR, STAFFIERI F, REBECCA S, SYRING, SLACK J, GRASSO S, PRANZO G, Acute lung injury and acute respiratory distress syndromes in veterinary medicine: consensus definitions: The Dorothy Russell Havemeyer Working Group on ALI and ARDS in Veterinary Medicine. J Vet Emerg Crit Care 2007; 17(4): 333–339**

**70) TSUBOKURA Y, KOBAYASHI T, OSHIMA Y, HASHIZUME N, NAKAI M, AJIMI S, IMATANAKA N, Effects of pentobarbital, isoflurane, or medetomidine-midazolam butorphanol anesthesia on bronchoalveolar lavage fluids and blood chemistry in rats, J Toxicol Sci. 2016;41(5):595-604**

**71) ZORAN DL, RIEDESEL DH, DYER DC, Pharmacokinetics of propofol in mixed-breed dogs and “greyhounds”. Am. J. Vet. Res., 1993, 54, 5, 755-760.**





## ANNEXES

### Annexe 1 : Fiche d'inclusion des animaux :

#### Fiche récapitulative utilisée lors de la réalisation des LBA

- Densité urinaire
- Biochimie pré examen (PT/Alb/Creat)
- Hémogramme pré examen
- Radios thorax face et profil : (interprétation)

Date :

N° LBA :

Poids :

Motif de LBA :

#### I) Phase de préparation :

##### Examen clinique pré anesthésique :

T°		
Etat d'hydratation		
Appareil cardiovasculaire	FC	
	Bruits	
	Muqueuses	
	TRC	
Appareil respiratoire	FR	
	Bruits	
	Rythme	
	Amplitude	
N.L.		
Autre anomalie		

Soluté per-anesthésique :

Débit théorique :

#### II) Prémédication et induction :

##### Médication préanesthésique :

- Produit x : Quantité injectée

Heure d'injection (= T<sub>0</sub>) :

##### Induction :

- Propofol dilué ? :

- Quantité injectée :  Heure d'injection (= T<sub>0</sub>) :

Taille de la sonde endotrachéale stérile (utilisée si besoin) :

Stérilité conservée :

Débit d'oxygène (utilisé si besoin) :

### III) LBA : (T<sub>0</sub> + x minutes)

LBA	1	2	
<b>Décubitus :</b>			
Heure décubitus sternal			
Heure début sondage			
Heure 1 <sup>er</sup> LBA			
Heure 2 <sup>ème</sup> LBA			
Quantité NaCl injecté			
Quantité NaCl récupéré			

### IV) Réveil :

Taille de la sonde endotrachéale non stérile (utilisée si besoin) :

Débit d'oxygène (utilisé si besoin) :

Commentaires sur le type de réveil :

Injection d'acépromazine (si besoin) :

Heure d'injection :

Dose :

Morphine (si besoin) :

Heure d'injection :

Dose :

Antibiothérapie post opératoire : Nature :

Posologie :

Volume total perfusé :

### Examens cliniques au réveil :

	DSV + 30 min	DSV + 60 min
Heure		
T°		
Etat d'hydratation		
Appareil cardiovasculaire	FC	
	Bruits	
	Muqueuses	
	TRC	
Appareil respiratoire	FR	
	Bruits	
	Rythme	
	Amplitude	
N.L.		
Autre anomalie		

**Cytologie :**

**Bactériologie :**

**Suivi des mesures lors de l'anesthésie générale :**

*PHASE I : Induction (décubitus sternal)*

*PHASE II/III : LBA*

*PHASE IV : Réveil*

Temps T ( $T_0 + x \text{ min}$ )	0	1	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60		
Heure réelle																
Phase (1 → 4)																
Réflexe palpébral (oui/non)																
Efforts pour expectorer (oui/non)																
FC ( <i>bpm</i> )																
FR ( <i>mpm</i> )																
SpO <sub>2</sub> (%)																
FiO <sub>2</sub> (%)																
PO <sub>2</sub> insp. (mmHg)																
PO <sub>2</sub> exp. (mmHg)																
EtCO <sub>2</sub> (mmHg)																
CO <sub>2</sub> exp. (mmHg)																
Patm (mmHg)																
Vapeur d'eau																
Propofol (mL) (doses non cumulées)																

Accident per anesthésique																	
Solution apportée																	

**Gazométrie artérielle (Vetstat, IDEXX<sup>ND</sup>)**

	Au moment de l'examen clinique	Après médication préanesthésique	Après LBA
Heure			
T° (°C)			
pH			
PCO <sub>2</sub>			
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>			
tCO <sub>2</sub>			
PO <sub>2</sub>			
SO <sub>2</sub>			
tHb			
An Gap			
Na <sup>+</sup>			
K <sup>+</sup>			
Cl <sup>-</sup>			
Remarques			

**Annexe 2 : Table de randomisation LBA, Kétamine et chiens**

N° LBA	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Kétamine			X	X		X	X	X		X		X	X	
Placebo	X	X			X				X		X			X

N° LBA	15	16	17	18	19	20
Kétamine	X		X			
Placebo		X		X	X	X

Poids de l'animal (kg)	1	2	3	4	5	10	15	20	25	30	40	50
Solution diluée de Kétamine* (mL)	0.05	0.1	0.15	0.2	0.25	0.5	0.75	1	1.25	1.5	2	2.5
Placebo NaCl 0.9% (mL)	0.05	0.1	0.15	0.2	0.25	0.5	0.75	1	1.25	1.5	2	2.5

\*Diluer 1 mL de kétamine à 100 mg/mL dans 9 mL de NaCl 0.9%

Toulouse, 2016

NOM : ALBERTINI

PRENOM : Guillaume

TITRE : UTILISATION DE LA KETAMINE A DOSE INFRA-ANESTHESIQUE DANS L'AMELIORATION DE LA SECURITE ANESTHESIQUE DU LAVAGE BRONCHO-ALVEOLAIRE CHEZ LE CHIEN MALADE

RESUME : Le lavage Broncho-alvéolaire est un acte médical à visée diagnostic réalisé sous anesthésie générale sur des patients atteints de troubles respiratoires légers à sévères. La réalisation de cet examen s'accompagne systématiquement d'un bronchospasme entraînant une hypoventilation puis une hypoxémie. De plus, du fait de l'utilisation d'endoscope pour la réalisation d'un tel examen, l'apport en O<sub>2</sub> via une sonde est limité. L'objectif de notre étude est d'évaluer si les propriétés broncho-dilatatrices connues de la kétamine participent à une optimisation de la sécurité anesthésique en limitant ce bronchospasme. Notre étude s'articule sur une stratégie en double aveugle randomisée sur des chiens malades avec d'un coté un groupe placebo (recevant seulement une anesthésie propofol – bolus de NaCl) et un groupe dit « kétamine » (recevant une anesthésie propofol – bolus de kétamine à 500 µg/kg). Le suivi anesthésique de ces 2 groupes se fait à la fois cliniquement et par gazométrie artérielle. Les résultats ne permettent pas de conclure quant à l'amélioration de la sécurité per-anesthésique chez les animaux ayant reçu de la kétamine. Un bolus de kétamine à la dose de 500µg/kg n'améliore pas la ventilation et ne limite pas l'hypoxie lors d'un LBA.

MOTS CLES : Propofol, kétamine, anesthésie, lavage broncho-alvéolaire, bronchospasme, gazométrie artérielle, chien

---

TITLE : USE OF INFRA-ANAESTHESIC DOSE OF KETAMINE TO ENHANCE THE ANAESTHESIC SECURITY IN ILL DOGS UNDERGOING BRONCHO-ALVEOLAR LAVAGES

ABSTRACT : Bronchoalveolar lavage is a diagnostic tool always performed under general anesthesia on respiratory compromised patients. It is highly described that BAL is associated with bronchospasm leading to hypoventilation, and hypoxemia. Moreover, the use of videoscropy during BAL prevents any oxygentherapy in order to support the respiratory system of the patient. Our study's aim was to determine wether ketamine's bronchodilative abilities would enhance anesthetic security by restricting induced bronchospasm. Our studie is designed to compare two anesthetic strategies (propofol vs propofol-iv bolus ketamine) on a respiratory ill dog population. Clinical evaluation and arterial blood gases analysis were performed so as to follow the clinical response to BAL. The results fail to show any improvement of the anesthetic security. IV bolus of ketamine doesn't seem to improve ventilation nor prevent hypoxia during BAL.

KEY WORDS : Propofol, Ketamine, Anaesthesia, Broncho-alveolar lavage, bronchospasm, arterial blood gas analysis, dog