

INFLUENCE DU DEBIT DE PERFUSION PER- ANESTHESIQUE SUR LA LACTATEMIE CHEZ LE CHIEN

THESE
pour obtenir le grade de
DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

DIPLOME D'ETAT

*présentée et soutenue publiquement le 11 Juin 2007
devant l'Université Paul-Sabatier de Toulouse*

par

Alexandra, Christine GILLI
Née le 30 Mai 1981, à Nice (Alpes-Maritimes)

Directeur de thèse : M. le Docteur Patrick VERWAERDE

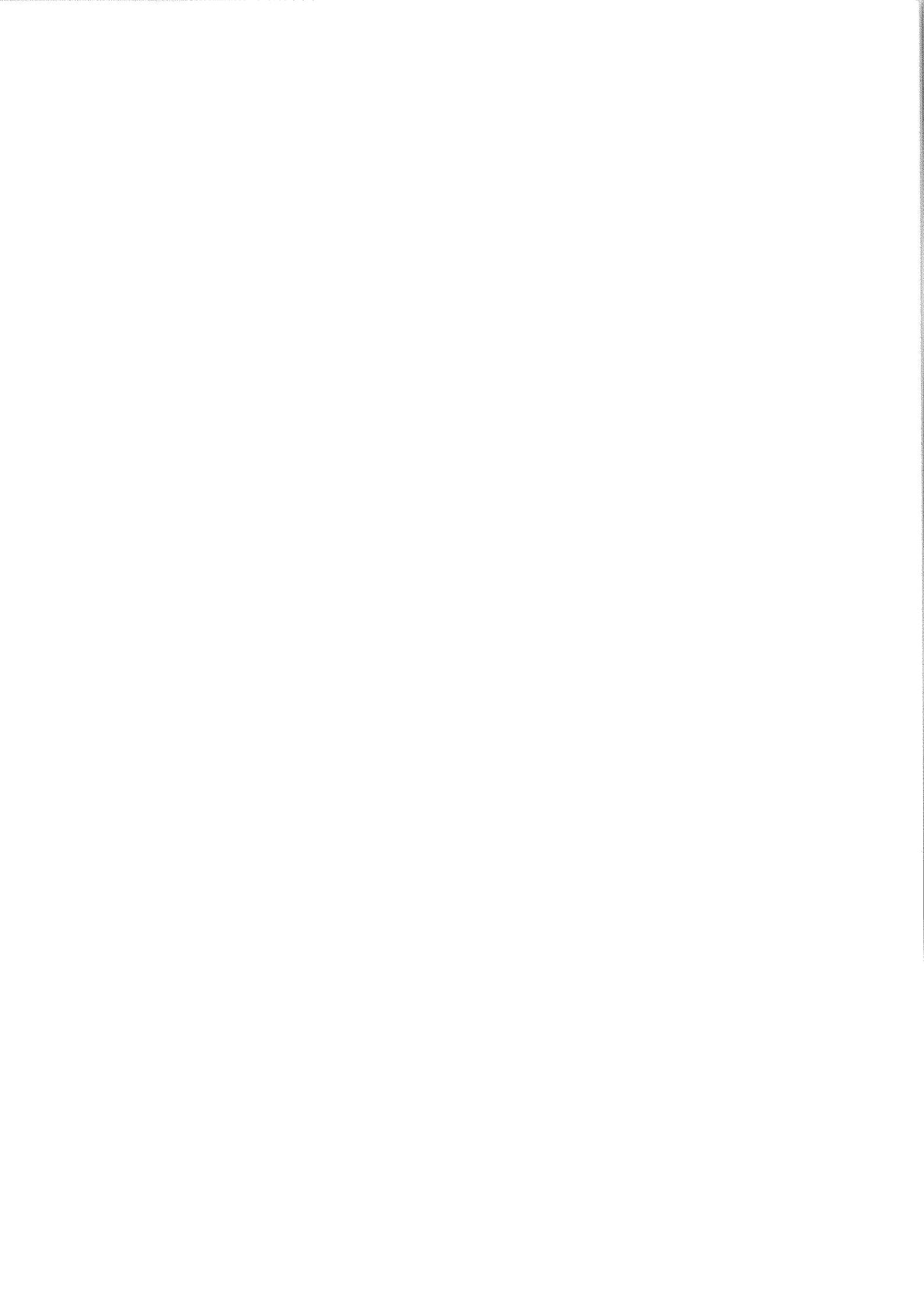
JURY

PRESIDENT :
M. Christian VIRENQUE

Professeur à l'Université Paul-Sabatier de TOULOUSE

ASSESEUR :
M. Patrick VERWAERDE
Mme Nathalie PRIYMENKO

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



MAÎTRES DE CONFERENCES CLASSE NORMALE

- M. ASIMUS Erik, *Pathologie chirurgicale*
M. BAILLY Jean-Denis, *Hygiène et Industrie des Denrées Alimentaires d'Origine Animale*
Mme BENNIS-BRET, Lydie, *Physique et Chimie biologiques et médicales*
M. BERGONIER Dominique, *Pathologie de la Reproduction*
M. BERTAGNOLI Stéphane, *Pathologie infectieuse*
Mme BOUCLAINVILLE –CAMUS, Christelle, *Biologie cellulaire et moléculaire*
Mme BOUCRAUT-BARALON Corine, *Pathologie infectieuse*
Mlle BOULLIER Séverine, *Immunologie générale et médicale*
Mme BOURGES-ABELLA Nathalie, *Histologie, Anatomie pathologique*
M. BOUSQUET-MELOU Alain, *Physiologie et Thérapeutique*
M. BRUGERE Hubert, *Hygiène et Industrie des Denrées Alimentaires d'Origine Animale*
Mlle CADIERGUES Marie-Christine, *Dermatologie*
Mme DIQUELOU Armelle, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*
M. DOSSIN Olivier, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*
M. FOUCRAS Gilles, *Pathologie du bétail*
Mme GAYRARD-TROY Véronique, *Physiologie de la Reproduction, Endocrinologie*
M. GUERIN Jean-Luc, *Elevage et Santé Avicoles et Cunicoles*
M. JACQUIET Philippe, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*
M. JAEG Jean-Philippe, *Pharmacie et Toxicologie*
Mlle LACROUX Caroline, *Anatomie Pathologie, Histologie*
Mme LETRON –RAYMOND, Isabelle, *Anatomie pathologique*
M. LYAZRHI Faouzi, *Statistiques biologiques et Mathématiques*
M. MATHON Didier, *Pathologie chirurgicale*
Mme MEYNAUD-COLLARD Patricia, *Pathologie chirurgicale*
M. MEYER Gilles, *Pathologie des ruminant*
M. MONNEREAU Laurent, *Anatomie, Embryologie*
Mme PRIYMENKO Nathalie, *Alimentation*
M. SANS Pierre, *Productions animales*
Mme TROEGELER –MEYNADIER, Annabelle, *Alimentation*
M. VERWAERDE Patrick, *Anesthésie, Réanimation*

MAÎTRES DE CONFERENCES CONTRACTUELS

- M. CASSARD Hervé, *Pathologie du bétail*
M. NOUVEL Laurent-Xavier, *Pathologie de la reproduction*
M. PADHILA MATHIAS Goncalo, *Maladies contagieuses*
M. REYNOLDS Brice, *Pathologie médicale des Equidés et Carnivores*
M. VOLMER Romain, *Infectiologie*

ASSISTANTS D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE CONTRACTUELS

- Mlle BIBBAL Delphine, *H.I.D.A.O.A Sciences de l'Alimentation*
M. CONCHOU Fabrice, *Imagerie médicale*
M. CORBIERE Fabien, *Pathologie des ruminants*
M. MOGICATO Giovanni, *Anatomie, Imagerie médicale*
Mlle PALIERNE Sophie, *Chirurgie des animaux de compagnie*
M. RABOISSON Didier, *Productions animales*

Remerciements

A Monsieur le professeur Christian VIRENQUE

Professeur des Universités
Praticien hospitalier
Anesthésiologie

Qui nous a fait l'honneur de présider notre jury de thèse.
Hommages respectueux.

A Monsieur le docteur Patrick VERWAERDE

Maître de Conférences à l' Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
Anesthésie, Réanimation

Qui nous a fait l'honneur d'accepter l'encadrement de cette thèse et pour nous avoir guidé tout au long de ce travail.
Qu'il trouve ici l'expression de toute notre sincère reconnaissance.

A Madame le docteur Nathalie PRIYMENKO

Maître de Conférences à l' Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse,
Alimentation

Qui a eu la gentillesse d'accepter d'être membre de notre jury de thèse, et pour l'accueil qu'elle a toujours su nous réserver.
Sincères remerciements.

A la mémoire de mon Papa, qui est parti juste avant de connaître mes résultats d'admission : ce concours et toutes ces années d'école, je te les dois, car tu as toujours cru en moi et c'est en ton souvenir que je puise ma force...

A ma p'tite Mamine : ça y est Maman, je suis Docteur !! Et oui, toi aussi tu as toujours cru en moi et tu as toujours été là pour partager mes joies et mes coups de blues...

A ma grande sœur et mon beaufrère, qui, malgré la distance, ont toujours été présents, et ont rapporté deux rayons de soleil dans la famille en faisant deux jolis bébés : Maeva et Quentin... Gros bisous à toute la famille Rigal... (Et Ludo, on prend l'apéro ?!)

A ma Tata José et mon Tonton Michel : merci de m'avoir hébergée et surtout supportée pendant ces deux années de prépa !

A mes grands-mères, ma Marraine et toute ma famille en général : merci à vous tous qui m'avez soutenue!

A mon Jérémie, qui est mon «*Tout* », tu resteras à jamais mon bizuth préféré et je n'oublierai jamais tout l'amour que tu m'as apporté, dans les pires moments comme dans les meilleurs... merci «*mon amour du jour* »...

A ma belle famille, merci d'avoir toujours été aussi gentils et accueillants avec moi !

A ma truie violette, enfin ma Céline quoi ! A notre amitié éternelle et à nos délires de gamines, y'a que ça de vrai... et puis, c'est ensemble que nous avons porté notre premier bonnet d'âne alors... respect !...

A ma Caro (cousiiiine !) et à tous nos moments de délire passés et à venir... J'adooôôôre !...

A tous mes amis du 06 qui ont gardé contact malgré la distance et grâce à qui il fait bon rentrer chez soi...

Aux M&M's (Marie et Myriam), à Flo, à mon groupe de TP, à mon ancienne équipe de handball, à Guillaume et nos soirées poker, à mes potes de prépa et d'ailleurs, bref, merci à vous tous qui avez réussi à me supporter toutes ces années, j'espère que nous resterons en contact !...

A toute l'équipe de la Clinique Vétérinaire du Vernet, notamment Alex, Laurent et Rémi, grâce à qui j'ai pu apprendre les bases de la médecine et de la chirurgie dans une super ambiance : je n'oublierai jamais tout ce que vous avez fait pour moi ! Un grand merci aussi à Virginie et Véronique !

A tous ceux que j'ai oublié et qui ne se vexeront pas...

Petite mention spéciale à mon toutou Kenny, qui m'a «*entraînée* » pour l'auscultation cardiaque, l'examen neuro, l'échographie... en restant, malgré tout, toujours content !

Table des matières

Table des illustrations	11
Problématique	13
Chapitre I – Introduction	14
A. Conséquences de l’anesthésie générale sur les fonctions cardio-vasculaire et respiratoire	15
1. Fonction cardio-vasculaire.....	15
1.1. Rappels de physiologie.....	15
1.2. Effets des principaux agents anesthésiques.....	19
2. Fonction respiratoire.....	21
2.1. Rappels de physiologie.....	21
2.2. Effets des principaux agents anesthésiques.....	22
3. Etudes rétrospectives sur les complications de l’anesthésie générale.....	23
B. Les lactates : marqueurs d’hypoxie	25
1. Origine des lactates.....	25
2. L’acidose lactique.....	27
3. Valeur pronostique de la lactatémie.....	27
C. Objectifs de l’étude	30
Chapitre II - Matériels et méthodes	31
A. Groupe d’étude	32
B. Déroulement de l’étude	32
1. Avant l’induction	34
2. A l’induction	34
3. Après l’induction	35
C. Analyse des données	35
Chapitre III – Résultats	37
A. Caractéristiques de chaque groupe d’étude à l’inclusion	38
B. Evolution de la fréquence cardiaque et de la fréquence respiratoire	40
C. Evolution de la température corporelle	41

D. Evolution de la lactatémie	42
Chapitre IV – Discussion	43
A. Commentaires concernant les animaux inclus	44
1. Homogénéité des caractéristiques	44
2. Stade ASA	45
B. Commentaires concernant la taille des groupes	45
C. Commentaires concernant les choix expérimentaux	46
1. Choix des débits de perfusion	46
2. Choix du protocole anesthésique	46
3. Mesure de la lactatémie	47
Conclusion de l'étude	48
<i>Annexe 1 : Fiche d'inclusion</i>	<i>49</i>
<i>Annexe 2 : Fiche de suivi per-anesthésique</i>	<i>51</i>
<i>Annexe 3 : La classification ASA</i>	<i>53</i>
Bibliographie	54

Table des illustrations

Figure 1: Mise en place des différents mécanismes de régulation de la pression artérielle	17
Figure 2: Effets de différents stimuli sur la ventilation alvéolaire	22
Figure 3: Lactate et acide lactique	25
Figure 4: Réduction du pyruvate en lactate	26
Figure 5: Diminution de la pression partielle d'oxygène parallèle à l'augmentation de la lactatémie	28
Figure 6: Les relations entre la lactatémie et le devenir des patients	29
Figure 7: Evolution de la fréquence cardiaque en fonction du débit	40
Figure 8: Evolution de la fréquence respiratoire en fonction du débit	40
Figure 9: Evolution de la température corporelle en fonction du débit	41
Figure 10: Evolution de la lactatémie en fonction du débit	42
Schéma 1: Système nerveux intervenant dans la régulation de la pression artérielle.....	18
Schéma 2: Centre respiratoire	21
Schéma 3: Effet de l'anesthésie et du décubitus sur la position du diaphragme	23
Schéma 4: Mise en place d'un état d'anaérobiose lors d'anesthésie générale	24
Schéma 5: Devenirs du pyruvate	26
Schéma 6: Déroulement de l'étude clinique	33
Tableau 1: Les effets des principaux agents anesthésiques sur les fonctions cardiovasculaire et respiratoire	19
Tableau 2: Caractéristiques générales des deux groupes d'étude	38
Tableau 3: Caractéristiques cliniques des deux groupes d'étude à l'inclusion	39

Ce travail de recherche clinique s'inscrit dans une approche générale plus globale portée par l'unité d'anesthésie-réanimation-urgence, qui s'intéresse à la maîtrise des risques de morbi-mortalité de l'animal critique. Cette étude clinique préliminaire vise à évaluer la pertinence de deux régimes de perfusion per-anesthésique chez le chien.

Après avoir rappelé, en introduction, les principales conséquences cardiovasculaires et respiratoires de l'anesthésie, ainsi que l'intérêt de la mesure de la lactatémie, nous présenterons le matériel et les méthodes utilisés pour la réalisation de cette étude clinique. Par la suite, nous décrirons les résultats obtenus et nous les discuterons dans une dernière partie, afin de souligner les enseignements pratiques de cette étude clinique réalisée en pratique vétérinaire libérale.

Chapitre I - Introduction

Avant d'aborder la description de l'étude clinique réalisée dans le cadre de ce document, il importe de réaliser quelques rappels à la fois de physiologie et de pharmacologie cardio-respiratoire.

A. Conséquences de l'anesthésie générale sur les fonctions cardio-vasculaire et respiratoire

1. Fonction cardio-vasculaire

1.1. Rappels de physiologie

L'anesthésie générale, et plus particulièrement les médicaments de la narcose, induisent diverses conséquences sur l'hémodynamique, c'est-à-dire sur les phénomènes régissant l'écoulement du sang dans le cœur et les vaisseaux. Pour mieux les appréhender, revenons sur quelques rappels simples de physiologie [1].

Le débit sanguin correspond au volume de sang qui s'écoule dans un vaisseau ou un groupe de vaisseaux en un temps donné.

Le débit cardiaque est le volume de sang éjecté par le cœur en un temps donné.

Le sang exerce une force contre la paroi des vaisseaux, qui peut se distendre: cette force est appelée pression. Au sortir des ventricules, on parle de pression artérielle.

Il existe des relations fondamentales entre débit et pression:

$$\text{Débit sanguin} \propto \frac{[\text{Pression} \times (\text{Diamètre})^4]}{[\text{Longueur} \times \text{Viscosité sanguine}]}$$

$$\text{Pression artérielle} = \text{Débit cardiaque} \times \text{Résistance périphérique totale}$$

Ainsi, la résistance à l'écoulement du sang dans les vaisseaux est proportionnelle à la longueur des vaisseaux et à la viscosité sanguine, et inversement proportionnelle au diamètre des vaisseaux. Or, presque tous les vaisseaux de la grande circulation sont innervés par le système nerveux sympathique. Une augmentation de fréquence des potentiels d'action le long des fibres sympathiques, induit une vasoconstriction et donc une augmentation de pression artérielle mais aussi une réduction de la perfusion sanguine des territoires concernés par l'augmentation des résistances artérielles. D'autre part, le système sympathique peut moduler son action, et aboutir, suite à une diminution de fréquence des potentiels d'action, à une vasodilatation, réduisant ainsi la pression artérielle tout en augmentant le débit sanguin tissulaire. Ces explications sont bien évidemment valables à condition que la mécanique cardiaque reste inchangée et que, notamment, le débit cardiaque ne soit pas modulé, comme cela est souvent observé en situation d'anesthésie générale.

Pour assurer une perfusion convenable des tissus, le débit sanguin doit être ajusté en fonction des besoins de l'organisme. La régulation s'exerce pour l'essentiel sur la pression artérielle et l'on dénombre quatre grands types de mécanismes régulateurs :

- des mécanismes nerveux contrôlant la pression artérielle par le degré de vasoconstriction artériolaire. Ils impliquent le centre vasomoteur et les systèmes de barorécepteurs (*Schéma 1*) ;
- des mouvements liquidiens capillaires ajustant la pression artérielle en modifiant le volume sanguin (passage d'eau et d'électrolytes dans le secteur extracellulaire et extravasculaire) ;
- un mécanisme rénal contrôlant la pression artérielle en modifiant le volume sanguin par une régulation essentiellement de la natriurèse ;
- des mécanismes hormonaux qui contrôlent le volume sanguin et/ou le degré de vasoconstriction artériolaire.

Ces différents systèmes régulateurs s'enchaînent de façon précise dans le temps pour faire face à une hypotension (*Figure 1*). Ainsi, lors d'une baisse de la pression artérielle, les barorécepteurs et les chémorécepteurs agissent dès les premières secondes. Ensuite, les mouvements liquidiens capillaires prennent le relais et agissent dans les premières minutes. Enfin, si l'hypotension dure plusieurs heures,

les mécanismes rénaux et hormonaux se mettent en place pour ajuster à plus ou moins long terme la pression artérielle et la perfusion périphérique.

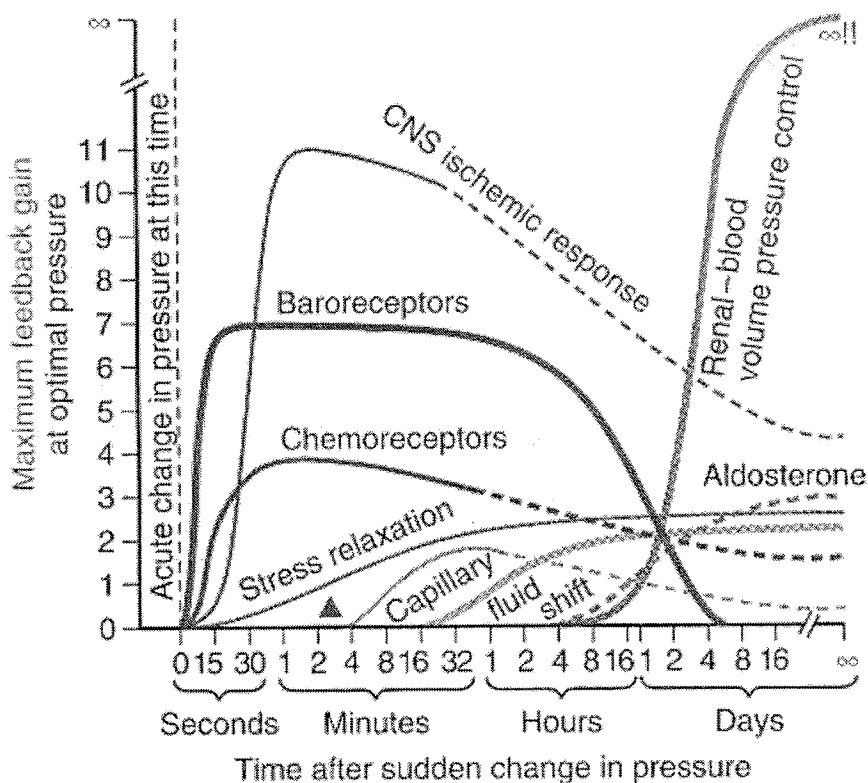


Figure 1 : Mise en place des différents mécanismes de régulation de la pression artérielle (d'après [2])

Lorsque la pression sanguine est trop basse, on parle d'hypotension artérielle. En pratique vétérinaire, une hypotension est définie comme une diminution d'au moins 20% de la pression artérielle « normale ». Cependant, cette définition issue de la médecine humaine pose le problème des valeurs usuelles de pression artérielle systolique ou diastolique chez les carnivores domestiques. Ainsi, en anesthésie vétérinaire, il est d'usage d'évaluer une hypotension par rapport à la pression artérielle initiale (mesurée avant ou juste après l'induction). Hors du contexte anesthésique, il apparaît que les valeurs usuelles de pression artérielle systolique et de pression artérielle diastolique sont comprises respectivement entre 120-140 mmHg et 80-100 mmHg [3] et sont largement conditionnées par le statut racial de l'animal (les petites races ayant souvent une pression artérielle plus élevée que les races géantes).

Afin de mieux comprendre comment s'exerce la régulation de la pression artérielle, citons, à titre d'exemples, les cas particuliers d'une hémorragie et d'une transfusion :

Cas particulier d'une hémorragie

Dans ce cas, on observe assez rapidement (au-delà de 10-15% de pertes volumiques) une diminution de pression dans les vaisseaux de la grande circulation, et un retour veineux diminué : les mécanismes régulateurs induisent notamment une tachycardie avec constriction des artéριοles périphériques, dont la finalité est de rétablir le débit cardiaque, et, à terme, la perfusion tissulaire des « organes nobles ». Dans un contexte anesthésique per-chirurgical, il est fréquent d'observer de telles adaptations, notamment si les médicaments utilisés n'interfèrent pas avec ces mêmes mécanismes régulateurs.

Cas particulier d'une transfusion sanguine

Une transfusion sanguine augmente le volume de sang dans les vaisseaux périphériques. Le retour veineux est augmenté et la pression moyenne dans la grande circulation de même que le débit cardiaque augmentent. Dans cette situation, les systèmes régulateurs déclenchent presque immédiatement une diminution des résistances périphériques, et après quelques minutes, le débit cardiaque se normalise.

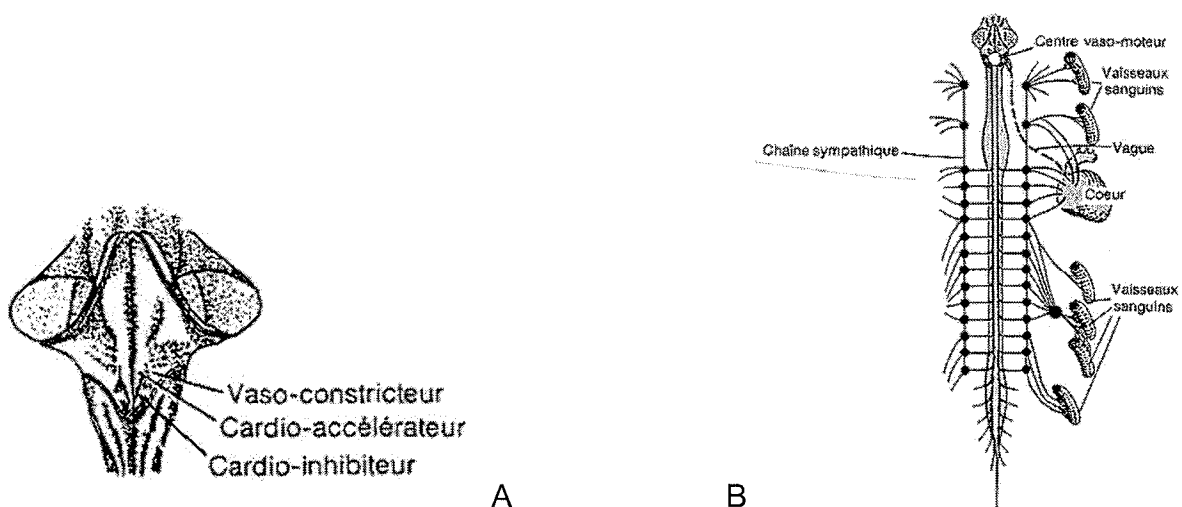


Schéma 1 : Système nerveux intervenant dans la régulation de la pression artérielle (d'après [1])
 (A) Localisation du centre vaso-moteur sur la portion bulbaire du tronc cérébral
 (B) Le centre vaso-moteur et ses connexions avec le système cardio-vasculaire

1.2. Effets des principaux agents anesthésiques

Ces effets sont répertoriés dans le tableau 1 [3] :

Nom de l'anesthésique général	Effets sur la fonction cardio-vasculaire	Effets sur la fonction respiratoire	Autres effets
<i>Acépromazine</i> <i>Chlorpromazine</i> <i>Dropéridol</i>	-Vaso-dilatateur périphérique : hypotenseur -Inotrope négatif	-Faible dépression respiratoire (<i>plus nette pour le dropéridol</i>)	-Nette tendance à l'hypothermie
<i>Diazépam</i> <i>Midazolam</i>	-Dépression faible à modérée	-Dépression (<i>supérieure pour le midazolam</i>)	-Hyperexcitabilité paradoxale -Désinhibition
<i>Halothane</i> <i>Isoflurane</i>	-Vaso-dilatateur (<i>net pour l'isoflurane</i>) -Inotrope négatif -Troubles du rythme -Augmentation de la pression intra-crânienne (<i>modérée pour isoflurane</i>)	-Dépression ventilatoire dose-dépendante -Augmentation des résistances pulmonaires (<i>isoflurane</i>)	-Possibilité d'hyperthermie maligne -Hypothermie
<i>Kétamine</i>	-Tachycardie avec légère augmentation de pression artérielle	-Dépression dose-dépendante	-Contractures, tremblements musculaires, convulsions...
<i>Médétomidine</i> <i>Romifidine</i> <i>Xylazine</i>	-Bradycardie sinusale intense et systématique -Vaso-constriction périphérique -Blocs auriculo-ventriculaires (BAV) type I et II -Extrasystoles (ES) -Augmentation puis diminution de la pression artérielle	-Bradypnée dose-dépendante	-Hypothermie
<i>Pentobarbital</i> <i>Thiopental</i>	-Vaso-dilatateur faible -Inotrope négatif -Bradycardie -BAV -ES ventriculaire -Arythmie transitoire (<i>thiopental</i>)	-Dépression dose-dépendante	-Hypothermie
<i>Propofol</i>	-Vaso-dilatateur net -Inotrope négatif	-Dépression dépendant de la dose et surtout de la vitesse d'administration -Bradypnée, apnée -Broncho-constriction légère	-Hypothermie
<i>Tilétilamine-Zolazépam</i>	-Tachycardie avec augmentation du débit cardiaque -Hypertension systémique et intra-crânienne possible.	-Dépression dose-dépendante, apnée transitoire à l'induction	-Hypothermie

Tableau 1 : Les effets des principaux agents anesthésiques sur les fonctions cardio-vasculaire et respiratoire (d'après [3])

Les anesthésiques généraux agissent, soit sur le système nerveux central et autonome, soit directement sur le cœur et les vaisseaux, en modifiant notamment la contractibilité du myocarde, la fréquence cardiaque, et la vasomotricité [4,5]. De plus, la fréquence cardiaque est influencée par le degré d'anesthésie : on observe une bradycardie lorsque la narcose est trop profonde, alors qu'une tachycardie apparaît généralement quand l'anesthésie est trop légère ou l'analgésie insuffisante [6].

Lors de narcose suffisante, on observe, avec la plupart des agents de l'anesthésie, une vasodilatation ainsi qu'une diminution d'inotropie à l'origine d'une hypotension artérielle.

Une étude réalisée sur 2556 chiens montre que l'hypotension représente 7% des complications per-anesthésiques (l'hypotension étant définie, dans cette étude comme une pression artérielle systolique inférieure à 80 mmHg et une pression artérielle moyenne inférieure à 60 mmHg) [8].

Lors d'hypotension, le sang est moins distribué, et divers tissus sont alors hypoperfusés. La quantité d'oxygène délivrée est alors généralement insuffisante par rapport aux besoins cellulaires : on parle d'hypoxie. Cette hypoxie, si elle n'est pas due à un manque d'oxygène dans le sang (hypoxémie), est dite non hypoxémique. A l'inverse, si la quantité d'oxygène transportée dans le sang est, en plus, diminuée, on parle d'hypoxie hypoxémique.

Cependant, si une hypotension artérielle est systématiquement associée à une hypoperfusion de tout ou partie de l'organisme, il existe entre autres de très nombreuses situations dans laquelle la pression est maintenue dans les valeurs physiologiques alors que certains organes s'avèrent hypoperfusés.

Certains agents, comme les dissociatifs (kétamine, tilétamine) sont à l'origine d'une tachycardie avec une tendance à la vasoconstriction périphérique. On observe alors une légère augmentation de pression artérielle, pouvant être à l'origine d'un état d'hypoxie, notamment lors d'hypoxémie pré-existante.

La mise en place d'une fluidothérapie pendant l'anesthésie générale s'avère dès lors indispensable pour :

- maintenir une voie veineuse permanente et perméable
- lutter contre l'hypovolémie et l'hypoperfusion et ainsi contre l'hypoxie tissulaire

- remplacer les pertes hydriques physiologiques (productions d'urine, salive, évaporation d'eau métabolique...) et iatrogènes (délabrement tissulaire, exposition de tissus internes, hémorragies...)
- réduire in fine la morbi-mortalité anesthésique.

Dans la pratique vétérinaire, un débit de perfusion per-anesthésique compris entre 5 et 10 mL/kg/h est communément admis pour prévenir les possibles hypotensions médicamenteuses. L'utilisation de ces débits de solutés cristalloïdes per-anesthésiques repose sur une étude réalisée en médecine humaine et datant des années 60 [7]. Cependant, bien que communément recommandés en pratique vétérinaire courante [3], la réelle pertinence de tels débits n'a à ce jour jamais été validée par des études cliniques bien menées.

2. Fonction respiratoire

2.1. Rappels de physiologie

La respiration est contrôlée par le centre respiratoire, qui se trouve de chaque côté du tronc cérébral (*Schéma 2*). Des influx nerveux sont envoyés aux muscles respiratoires à partir de ce centre. Le cycle respiratoire résulte des oscillations rythmiques et alternées des neurones inspiratoires et expiratoires du centre respiratoire.

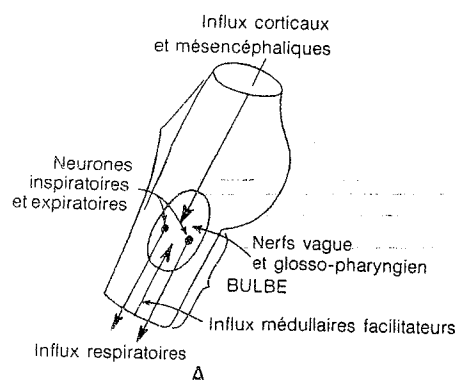


Schéma 2 : Centre respiratoire situé de chaque côté dans la substance réticulée latérale du bulbe et de la partie basse de la protubérance (d'après [1])

Le centre respiratoire est sensible à plusieurs types de stimuli :

- La quantité de gaz carbonique contenue dans le sang est le stimulus le plus puissant. Ainsi, une hypercapnie entraîne une augmentation de la vitesse et de la profondeur de la respiration (voie chémoréflexe centrale).
- De même, une augmentation de la concentration sanguine en ions hydrogène (souvent étroitement liée à une augmentation de la quantité de gaz carbonique dans le sang) induit une augmentation de la ventilation alvéolaire.
- Le déficit en oxygène sanguin (voie chémoréflexe périphérique).
- L'exercice musculaire
- La pression artérielle : quand elle est élevée, les barorécepteurs sont stimulés, et le centre respiratoire est déprimé, réduisant ainsi la ventilation.

La figure 2 montre les effets de ces stimuli et leur importance relative dans l'ajustement de la ventilation spontanée. Ainsi, un déficit en oxygène peut doubler la ventilation alvéolaire, alors qu'une diminution de pH peut la multiplier par 5. Une hypercapnie, peut, quand à elle augmenter jusqu'à 10 fois la ventilation alvéolaire.

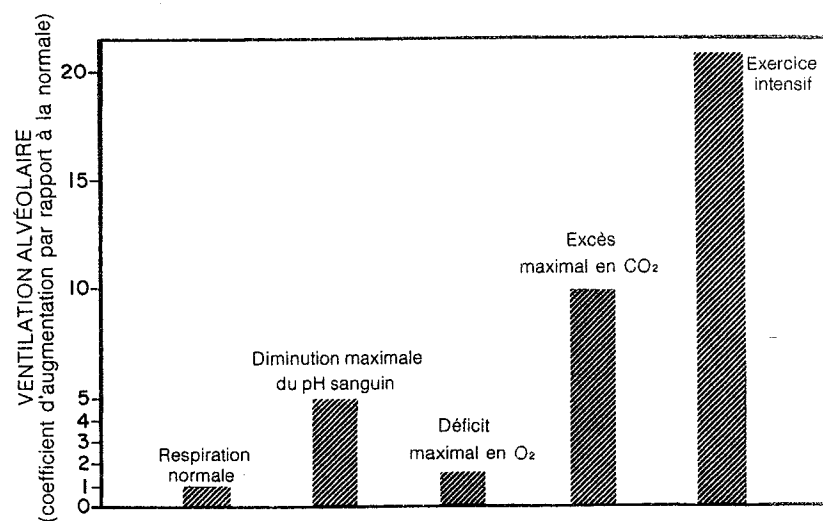


Figure 18-2. Effet sur la ventilation alvéolaire d'une diminution maximale du pH sanguin, d'un déficit maximal en oxygène, d'un excès maximal en CO₂ et d'un exercice intensif.

Figure 2 : Effets de différents stimuli sur la ventilation alvéolaire (d'après [1])

2.2. Effets des principaux agents anesthésiques

La plupart des agents anesthésiques ont un effet dépresseur sur la fonction respiratoire (Tableau 1). On observe fréquemment, et avec de nombreux

médicaments de l'anesthésie, une dépression des centres respiratoires, qui deviennent moins sensibles aux stimuli comme l'hypoxie ou l'hypercapnie. Ainsi, en situation anesthésique, il est fréquent d'être confronté à une inadéquation de la ventilation alvéolaire.

D'autre part, ces principes actifs sont à l'origine d'une myorelaxation [5], qui atteint l'ensemble des muscles squelettiques, notamment le diaphragme et les muscles intercostaux. Cette myorelaxation, par modification de la courbe respiratoire et du volume thoracique [5], favorise les phénomènes d'hypoventilation et, par voie de conséquence, une hypoxie hypoxémique. Par ailleurs, le décubitus (latéral ou dorsal) et l'hypothermie sont des facteurs favorables à une altération de l'équilibre ventilation/perfusion pulmonaire, associant notamment une réduction du volume courant à la bradypnée et une hypoperfusion (*Schéma 3*).

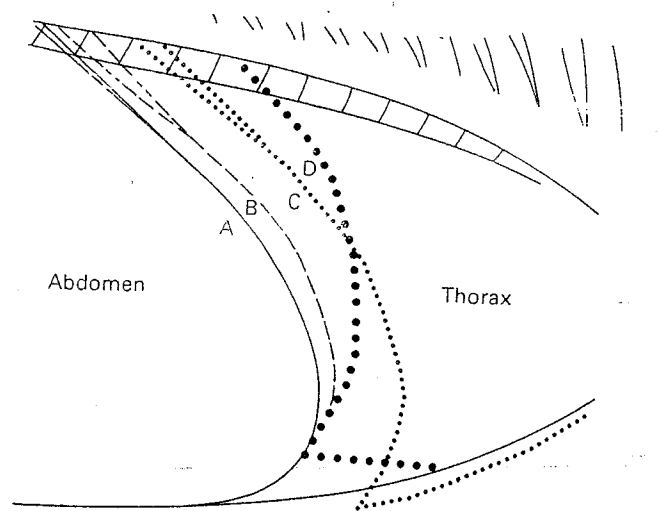


Schéma 3 : Effet de l'anesthésie et du décubitus sur la position du diaphragme (d'après [5])

(A) Animal conscient et debout

(B) Animal anesthésié, en décubitus sternal

(C) Animal anesthésié, en décubitus dorsal

(D) Animal anesthésié, en décubitus latéral gauche

3. Etudes rétrospectives sur les complications de l'anesthésie générale

Bien que peu nombreuses, quelques études vétérinaires ont permis de définir l'incidence des principales complications per-anesthésiques chez le chien et le chat. Ainsi, une étude réalisée sur 2556 chiens et 683 chats [8], montre que l'hypotension est la principale complication de l'anesthésie générale. Sa survenue concerne 7% des chiens et 8,5% des chats. De plus, des arythmies cardiaques ont été observées chez 2,5% des chiens et 1,8% des chats.

Par ailleurs, 1,3 % des chiens et près de 1% des chats ont présenté une hypercapnie, et 0,5% des chiens ont présenté une hypoxémie.

Une autre étude, portant cette fois sur 8087 chiens [9], a montré qu'une arythmie cardiaque survient chez 0,74% des chiens. Les principaux troubles observés sont une tachycardie dans 0,06% des cas et une bradycardie dans 0,62% des cas. Dans cette étude, une dépression respiratoire est apparue dans 0,53% des cas.

La superposition d'une dépression respiratoire et circulatoire s'avère susceptible d'induire une hypoxie hypoxémique ou non, à l'origine d'une anaérobiose tissulaire plus ou moins intense.

Le schéma 4 résume l'ensemble des effets rencontrés lors d'une anesthésie générale.

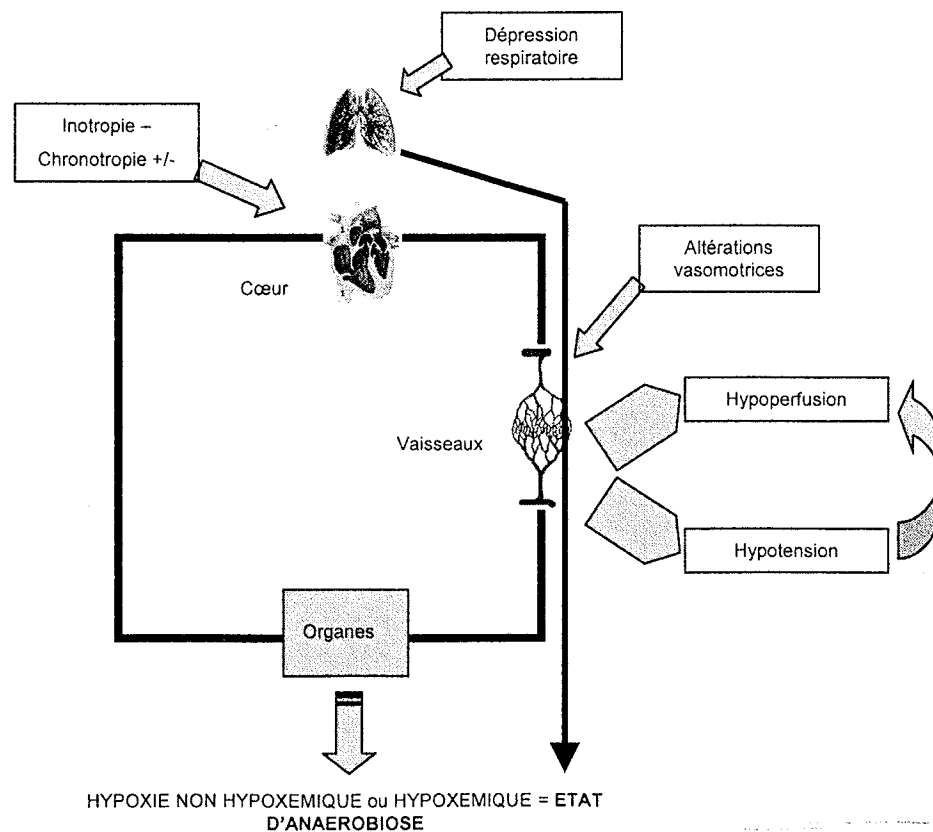


Schéma 4 : Mise en place d'un état d'anaérobiose lors d'anesthésie générale

Ainsi, l'anesthésie générale, par ses effets sur la fonction cardio-respiratoire, peut être à l'origine d'un état d'hypoxie tissulaire qui, comme nous allons le voir, peut être objectivé par la mesure d'un marqueur: les lactates.

B. Les lactates : marqueurs d'hypoxie

Pour bien comprendre l'intérêt des lactates, il importe de préciser quelques points relatifs à leur métabolisme [10,11, 12].

1. Origine des lactates

Le lactate est la forme ionisée de l'acide lactique ou acide 2-hydroxypropanoïque ($\text{CH}_3\text{-CHOH-COOH}$) (Figure 3).

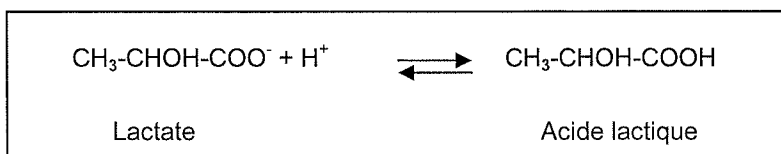


Figure 3: Lactate et acide lactique

La principale voie d'utilisation du glucose est la glycolyse anaérobie. Dans cette voie métabolique en dix étapes, le glucose est transformé en deux molécules de pyruvate. Ainsi formé, le pyruvate a plusieurs devenir (Schéma 5) :

-dans des conditions aérobies, il est oxydé, perd son groupement carboxyl sous forme de CO_2 et fournit les groupements acétyls de l'acétylcoenzyme A, lesquels sont ensuite complètement oxydés en CO_2 par le cycle de l'acide citrique.

-dans des conditions anaérobies, il est à l'origine d'une production d'éthanol ou d'acide lactique.

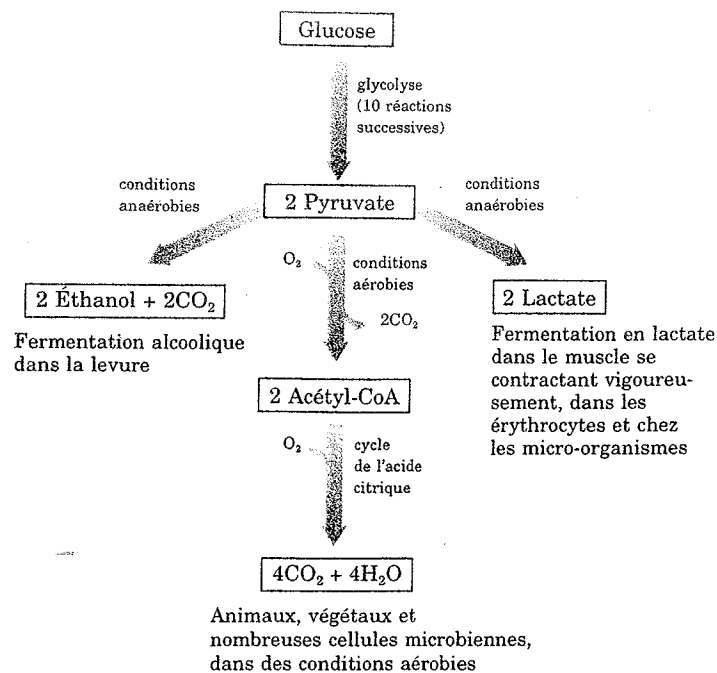


Schéma 5: devenirs du pyruvate d'après [11]

La réduction du pyruvate en lactate est catalysée par la lactate déshydrogénase (Figure 4).

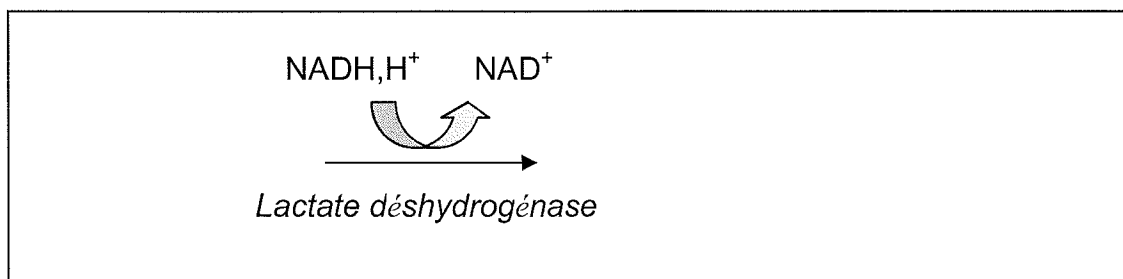


Figure 4: Réduction du pyruvate en lactate

Certains tissus tirent la plus grande partie de leur énergie de la glycolyse avec production de lactate, il s'agit notamment des fibres blanches des muscles

squelettiques, des muscles lisses, des érythrocytes, du cerveau, du tractus gastro-intestinal, de la médullaire rénale, de la rétine et de la peau. D'autres organes ne produisent le lactate que dans des conditions hypoxiques : c'est le cas du foie, des reins et du cœur [10]. Cependant, il apparaît que la production physiologique de lactate reste minoritaire à l'échelle de l'ensemble des tissus de l'organisme.

2. L'acidose lactique

Le principal système tampon acido-basique plasmatique est le système bicarbonate/acide carbonique. Lors d'hypoperfusion tissulaire, et, par conséquent, d'hypoxie tissulaire, le métabolisme du glucose passe d'un mode aérobie à un mode anaérobie. L'acide lactique produit se dissocie en lactate et ions H^+ (*Figure 3*).

Dans un premier temps, les systèmes tampons prennent en charge l'excès d'ions H^+ , et les lactates s'accumulent dans le secteur extracellulaire: il y a hyperlactatémie. Si l'hypoxie tissulaire persiste, les systèmes tampons sont saturés, et les ions H^+ s'accumulent : il y a alors acidémie par acidose lactique [12].

On admet que les valeurs normales de la lactatémie chez le chien sont inférieures à 2 mmol/L sur plasma et 2,5 mmol/L sur sang total [13]. Une étude réalisée sur un échantillon de 25 chiens a montré que la lactatémie moyenne chez le chien sain était voisine de 1,8 mmol/L dans du sang veineux périphérique total [14]. Dans cette étude, la méthode de mesure de la lactatémie est identique à celle utilisée dans notre étude.

3. Valeur pronostique de la lactatémie

En médecine humaine, la mesure de la lactatémie est largement utilisée, notamment en soins intensifs. En effet, la lactatémie est considérée comme un marqueur précoce d'hypoxie tissulaire et d'hypoperfusion occulte [15]. Une augmentation de la lactatémie apparaît rapidement et proportionnellement au défaut d'oxygène [16,17]. La *figure 5* montre clairement qu'une diminution de PO_2 est directement corrélée à

une augmentation de la lactatémie. Ces valeurs ont été relevées chez des animaux de laboratoire exposés à une situation d'hypoxie.

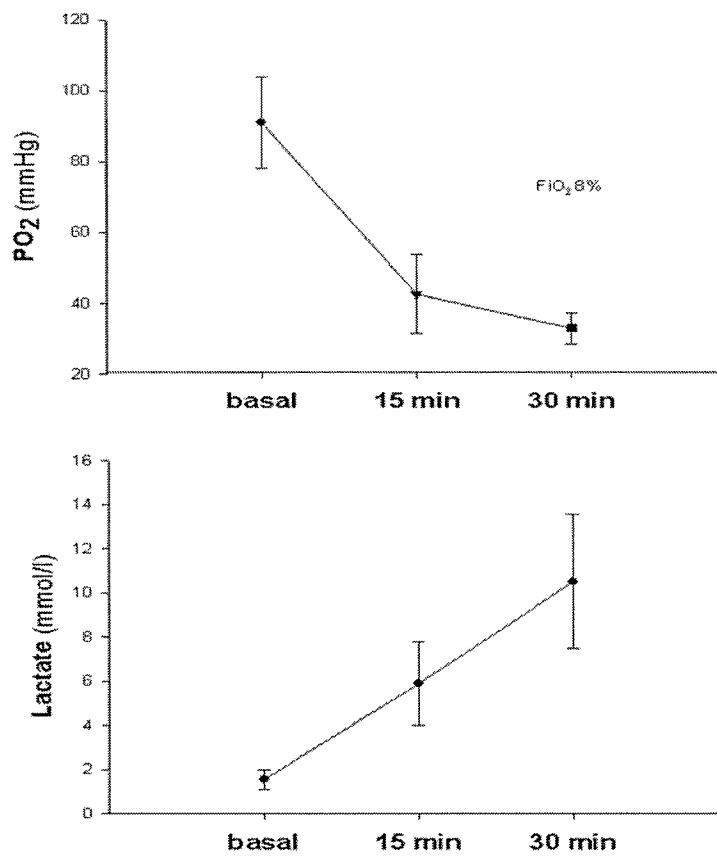


Figure 5: Diminution de la pression partielle d'oxygène parallèle à l'augmentation de la lactatémie (d'après [16])

De plus, une étude a montré que la mesure de lactatémie artérielle couplée à celle d'excès de bases permettait de prévoir la survie de patients atteints de sepsis sévères [18]. La valeur pronostique de la lactatémie est d'autant plus pertinente que l'on utilise une cinétique, plutôt que des valeurs isolées. En effet, une étude portant sur 33 patients atteints de traumatismes sévères admis dans un service d'urgence, a montré que le suivi des valeurs de lactatémie sur 24h avait, contrairement à la mesure d'excès de bases, une bonne valeur prédictive sur le devenir du patient [19].

En outre, une étude réalisée sur 87 patients en choc septique, a montré qu'il est beaucoup plus intéressant en terme de pronostic, de suivre l'évolution de la lactatémie, au cours du temps, plutôt que de s'intéresser à des valeurs

isolées notamment à l'admission [21]. Cette idée bien qu'elle reste encore à valider, est largement admise en médecine vétérinaire [22, 23].

En médecine vétérinaire, la valeur pronostique de la mesure de la lactatémie a également été démontrée.

- Une étude rétrospective sur 102 chiens atteints de dilatation-torsion de l'estomac a montré que la concentration des lactates plasmatiques était significativement plus élevée chez les chiens ayant une nécrose gastrique. De plus, 99% des chiens dont la lactatémie était inférieure à 6 mmol/L ont survécu, alors que le taux de survie était de 58% chez les chiens dont la lactatémie était supérieure à 6 mmol/L [20].

- Une autre étude a comparé le devenir de 109 chiens accidentés ou malades (atteints de troubles aussi divers que des chocs hypovolémiques, tumeurs hépatiques, torsion de la rate, pancréatite, anémie hémolytique auto-immune...) et de 20 chiens cliniquement sains. Les résultats ont prouvé que la lactatémie des chiens n'ayant pas survécu était significativement plus élevée que celle des survivants et des chiens cliniquement sains (*Figure 6*) : il y a bien en médecine vétérinaire une corrélation entre l'augmentation de la lactatémie et le devenir clinique des animaux [12].

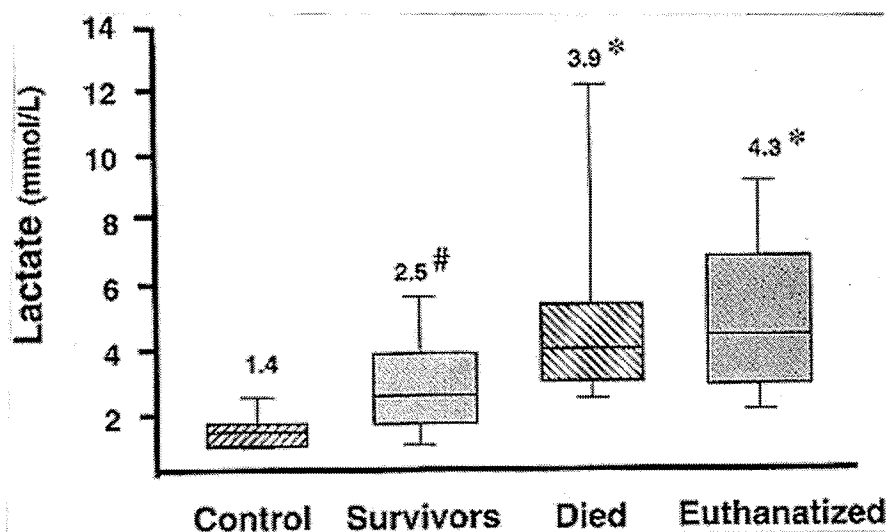


Figure 6: Les relations entre la lactatémie et le devenir des patients (d'après [11])

-La lactatémie est significativement plus élevée chez les chiens accidentés et malades que chez les sains

- La lactatémie est significativement plus élevée chez les non survivants que chez les survivants

Il a récemment été évoqué qu'une augmentation de la lactatémie n'est pas toujours corrélée à une issue fatale, dans la mesure où elle peut témoigner de la mise en place d'une réponse adaptative de l'organisme face à un désordre énergétique aigu [17]. De plus, l'interprétation d'une hyperlactatémie doit se faire en tenant compte du statut acido-basique de l'individu [24]. En effet, l'acidose peut être la cause ou la conséquence d'un déficit énergétique :

- lorsqu'elle en est la cause, l'augmentation de la lactatémie est modérée et la correction du pH améliore ce désordre métabolique.

- lorsqu'elle est la conséquence d'un déficit énergétique primaire, l'augmentation de la lactatémie, sans amélioration de ce déficit, altère la réponse adaptative de l'organisme, et le pronostic s'avère plus sombre.

C. Objectifs de l'étude

Lors d'anesthésie générale, l'hypoperfusion associée ou non à une hypotension est une complication fréquente qui induit un état d'hypoxie tissulaire et d'anaérobiose à l'origine d'une acidose métabolique de type lactique. Afin de prévenir l'existence même de cette hypoperfusion, il est habituellement recommandé de mettre en place une perfusion continue d'un soluté cristalloïde isotonique. Si il est classiquement admis de réaliser une perfusion à un débit compris entre 5 et 10mL/kg/h per-anesthésie, la pertinence de ces débits pour la prévention des états d'hypoperfusion et/ou d'hypotension n'a jamais été validée par une approche expérimentale. Cette étude propose donc de comparer chez le chien la production per-anesthésique d'un marqueur d'anaérobiose (lactate) sous deux débits distincts de perfusion.

En résumé, cette étude vise à déterminer si il existe une influence significative du débit de perfusion per-anesthésique sur la lactatémie plasmatique du chien, au cours d'une anesthésie générale.

Chapitre II - Matériels et méthodes

Nous allons maintenant décrire notre étude expérimentale qui a été réalisée au sein d'une structure vétérinaire privée, la « clinique vétérinaire du Vernet » des docteurs Guénégo, Gautier et Madelenat.

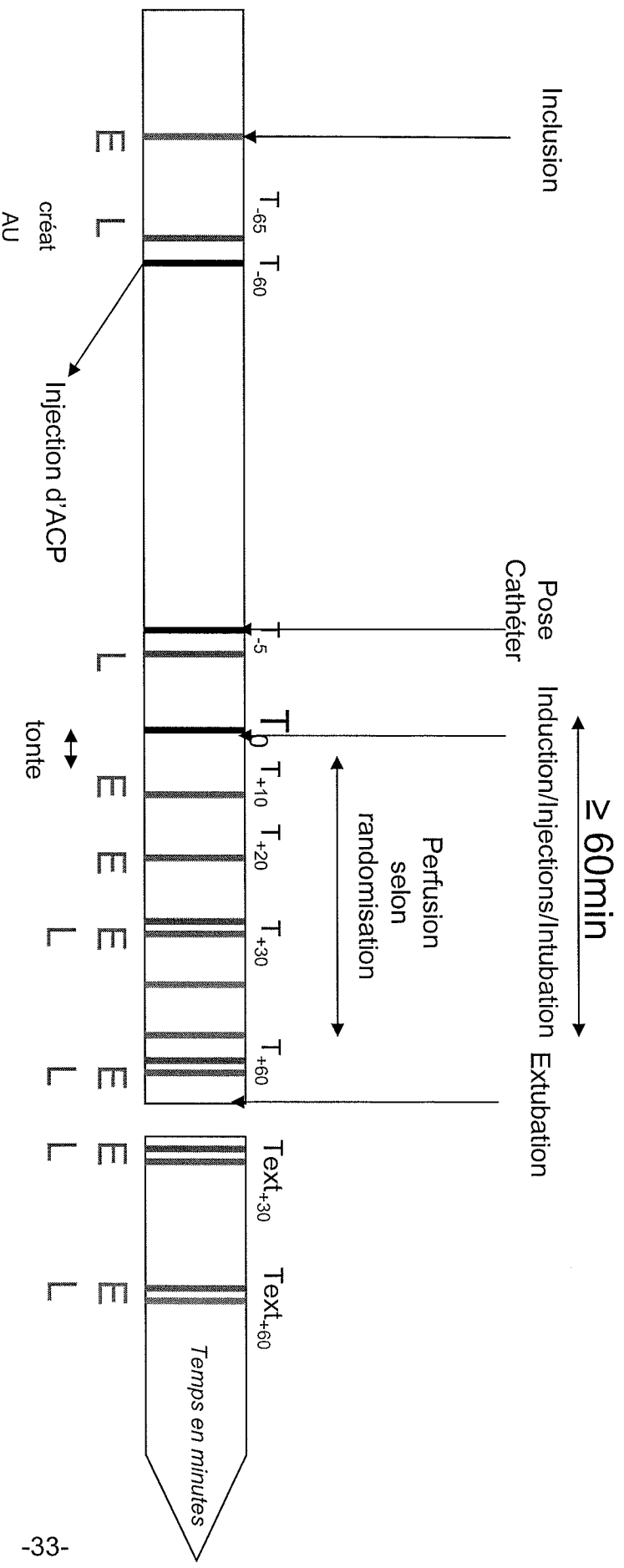
A. Groupe d'étude

L'inclusion des animaux dans cette étude s'est déroulée entre février et avril 2006. Les animaux inclus dans l'étude ont été présentés par leur propriétaire à la clinique vétérinaire du Vernet (31), pour la réalisation d'une intervention nécessitant une anesthésie générale d'une durée au moins égale à 60 minutes. Tout animal d'espèce canine, âgé de 6 mois à 12 ans, quel que soit son sexe, sa taille, et la nature de l'intervention a été inclus. L'inclusion a été limitée aux seuls chiens dont l'examen clinique pré-anesthésique a permis d'évaluer un risque anesthésique comme étant inférieur ou égal à 2 selon la classification définie par l'American Society of Anesthesiologists (ASA) (*voir Annexe 3*).

Deux groupes expérimentaux ont été établis par randomisation (tirage au sort). Le groupe A (n=6) a été perfusé à un débit fixé à 5 mL/kg/h durant la période anesthésique. Le groupe B (n=6) a été soumis à un débit de perfusion per-anesthésique fixé à 10 mL/kg/h.

B. Déroulement de l'étude

Le déroulement de l'étude est résumé par le schéma 6.



Légende:

- T₀ = Début de l'anesthésie
- T_{ext} = temps d'extubation
- L = mesure de la lactatémie et du TRC
- E = examen clinique
- Créat = mesure de la créatinine plasmatique
- AU = analyse urinaire
- ACP = acépromazine

Schéma 6: déroulement de l'étude clinique

1. Avant l'induction

Les paramètres cliniques déterminés lors de l'examen pré-anesthésique pour chaque chien inclus sont l'aspect général d'embonpoint, l'état d'hydratation (persistance du pli de peau scapulaire), la température rectale (thermomètre électronique), la couleur des muqueuses gingivales et oculaires, l'algidité éventuelle, le temps de remplissage capillaire (par compression digitée), la fréquence cardiaque, la qualité des pouls métatarsien et fémoral, la fréquence respiratoire et le type de courbe respiratoire.

Cet examen clinique toujours effectué par le même clinicien, a été complété par les examens complémentaires suivants:

-une analyse d'urine : après prélèvement d'urine par miction spontanée ou sondage urétral, la mesure de la densité urinaire a été réalisée par réfractométrie et l'analyse biochimique de l'urine a été réalisée après imbibition de bandelettes urinaires (de marque Combi-screen 10 SL[®]).

-une mesure de la créatinine plasmatique, sur prélèvement de sang périphérique (veine céphalique) à l'aide d'un Vet test 8008[®], après centrifugation réalisée à 1000 tours par minute, immédiatement après prélèvement.

-une mesure de la lactatémie avant toute prémédication, sur prélèvement de sang périphérique (veine céphalique) à l'aide d'un Accutrend Lactate[®] et de bandelettes réactives BM-Lactate[®]. Chaque mesure de lactatémie a été réalisée à l'aide d'une goutte de sang déposée immédiatement sur la bandelette réactive.

Chaque animal a ensuite reçu une injection sous-cutanée d'acépromazine (Calmivet[®]) 60 minutes avant l'induction, à la dose de 0,17 mg/kg.

La mesure de lactatémie pré-anesthésique a été répétée 5 minutes avant l'induction de l'anesthésie générale, au moment de l'établissement d'une voie veineuse permanente (cathéter) au niveau de la veine céphalique.

2. A l'induction

L'induction anesthésique a été réalisée à l'aide du mélange tilétamine et zolazépam (Zolétil100[®]), à raison de 0,6 mg/kg par voie intraveineuse (IV).

Le suivi clinique des animaux a été réalisé par la mesure des fréquences cardiaque et respiratoire, de la température rectale et de la lactatémie. Durant toute l'anesthésie, les animaux ont respiré de l'air ($FiO_2 \approx 21\%$). Lors d'allègement de la narcose, tous les animaux ont été maintenus sous anesthésie générale en ventilation spontanée par des bolus itératifs de la combinaison tilétamine et zolazépam (Zolétil100[®]) à raison de 0,5 mg/kg (IV).

3. Après l'induction

Immédiatement après l'induction, l'administration de chlorhydrate de morphine (0,1 mg/kg), de l'association benzympenicilline-dihydrostreptomycine-prednisolone (Histacline[®], 0,1 mL/kg) et de bromure de prifinium (Prifinial[®], 3,75 mg/kg), a été réalisée par voie sous-cutanée. Puis, la perfusion d'un cristalloïde isotonique de NaCl (0,9%) au débit de 5 ou 10 mL/kg/h selon le groupe d'étude de l'animal a été établie. Tous les animaux ont ensuite été intubés à l'aide d'une sonde endotrachéale de taille adaptée au diamètre de leur trachée.

Tout au long de l'anesthésie générale, le suivi clinique des fonctions vitales a été réalisé par la mesure des fréquences cardiaque et respiratoire, et de la température rectale. L'intervalle de mesure a été établi à dix minutes jusqu'à l'extubation.

La lactatémie et le temps de remplissage capillaire ont été évalués toutes les 30 minutes après l'induction (*voir Annexe 1 : fiche de suivi per-anesthésique*).

La perfusion de cristalloïde a été arrêtée au moment de l'extubation. Les mesures précédemment citées, ont été renouvelées 30 et 60 minutes après l'extubation.

C. Analyse des données

Les résultats de l'étude sont présentés sous la forme de moyenne plus ou moins écart-type pour les critères quantitatifs. Les paramètres qualitatifs sont présentés sous la forme de pourcentage.

L'analyse statistique des données a été réalisée à l'aide des logiciels Microsoft Excel 2003[®] et Systat 5.2[®].

Les comparaisons statistiques ont été réalisées au moyen de tests paramétriques de Student pour séries appariées ou non selon les cas.

Une différence associée à une probabilité $p < 0,05$ a été considérée comme significative.

Chapitre III - Résultats

Dans un premier temps, nous allons nous intéresser aux caractéristiques générales et cliniques des deux groupes de l'étude. Ensuite, nous décrirons l'évolution des paramètres mesurés au cours de la phase expérimentale dans les deux groupes.

A. Caractéristiques de chaque groupe d'étude à l'inclusion

Les douze chiens recrutés pour l'étude sont âgés de 6 mois à 11 ans, la moyenne d'âge n'apparaît pas significativement différente dans les deux groupes.

Leur poids s'échelonnait de 4kg à 54 kg, et ne sont pas significativement différents.

Le tableau 2 récapitule les caractéristiques générales (+/- l'écart-type) des chiens par groupe d'étude.

	Groupe A : 5mL/kg/h (n=6)	Groupe B : 10mL/kg/h (n=6)	
Age (années)	1,8 +/- 1,3	4,3 +/- 3,8	NS
Poids	19,0 +/- 13,2	30,8 +/-12,6	NS
Sexe	83,3 % Mâles 16,7% Femelles	83,3 % Mâles 16,7% Femelles	NS
Classe ASA	100% ASA II	100% ASA II	NS
Durée de l'anesthésie générale (minutes)	100,0 +/- 37,6	153,8 +/- 38,9	p<0,05
Type d'intervention	TPLO 50% Arthroscopie 16,7% ETF 33,3%	TPLO 16,7% Arthroscopie 33,2% ETF 16,7% Réduction fracture 16,7% Radios sous AG 16,7%	

Tableau 2 : Caractéristiques générales des deux groupes d'étude. Abréviations : ASA : American Society of Anesthesiologists, TPLO: Tibial Plateau Leveling Osteotomy, ETF: Exérèse de tête(s) fémorale(s), AG : Anesthésie générale, NS : Différence non significative par test de Student bilatéral pour séries non appariées.

Les deux groupes ne diffèrent significativement que par la durée de l'anesthésie. En effet, malgré la randomisation réalisée a priori, le groupe B, c'est-à-dire le groupe perfusé à

raison de 10 mL/kg/h, a subi une durée d'anesthésie générale significativement plus longue que le groupe A ($p < 0,05$).

Le tableau 3 récapitule l'ensemble des caractéristiques cliniques à l'inclusion (+/- l'écart-type) des chiens par groupe d'étude.

A l'inclusion	A	B	
Aspect général	66% Normal 17% Maigre 17% Obèse	50% Normal 17% Maigre 33% Obèse	
Persistance du pli de peau	Absente dans 100% des cas	Absente dans 100% des cas	
Pourcentage de déshydratation	0 % de déshydratation dans 100% des cas	0 % de déshydratation dans 100% des cas	
Couleur des muqueuses	100% rosées	100% rosées	
Temps de remplissage capillaire (TRC)	100% Normal	100% Normal	
Pouls métatarsien	Palpable dans 100% des cas	Palpable dans 100% des cas	
Pouls fémoral	100% Net	100% Net	
Algidité	Absente dans 100% des cas	Absente dans 100% des cas	
Fréquence cardiaque (FC)	95,3 +/- 14,8 bpm	84,7 +/- 14,2 bpm	NS
Fréquence respiratoire (FR)	.21,0 +/- 3,8 mpm dans 67% des cas .polypnée dans 33% des cas	.20,0 +/- 5,7 mpm dans 33% des cas .polypnée dans 67% des cas	NS
Bruits cardio-respiratoires	Absents dans 100% des cas	Absents dans 100% des cas	
Amplitude de la courbe respiratoire	Normale dans 100% des cas	Normale dans 100% des cas	
Température rectale	38,6 +/- 0,2 ° C	38,9 +/- 0,5 ° C	NS
Lactatémie	3,2 +/- 1,5 mmol/L	2,3 +/- 0,7 mmol/L	NS
Densité urinaire	1,038 +/- 1,010	1,040 +/- 1,008	NS
Créatininémie	13,7 +/- 4,5 mg/L	13,6 +/- 3,2 mg/L	NS
pH urinaire	6,7 +/- 0,7	6,6 +/- 1,1	NS
Analyse urinaire (bandelettes)	.17% Normale .83% Anormale avec présence de : -leucocytes dans 40% des cas -protéines dans 40% des cas -sang dans 40% des cas	.17% Normale .83% Anormale avec présence de : -leucocytes dans 40% des cas -protéines dans 100% des cas -sang dans 60% des cas -bilirubine dans 40% des cas	

Tableau 3 : Caractéristiques cliniques des deux groupes d'étude à l'inclusion. Abréviations: bpm : battements par minute, mpm : mouvements par minute, NS : Différence non significative par test de Student bilatéral pour séries non appariées

Les différences de ces paramètres cliniques n'apparaissent pas statistiquement significatives. Les deux groupes expérimentaux de notre étude s'avèrent donc comparables et homogènes.

B. Evolution de la fréquence cardiaque et de la fréquence respiratoire

Les figures 7, 8 et 9 sont des graphiques représentant l'évolution des paramètres étudiés au cours de la période péri-anesthésique.

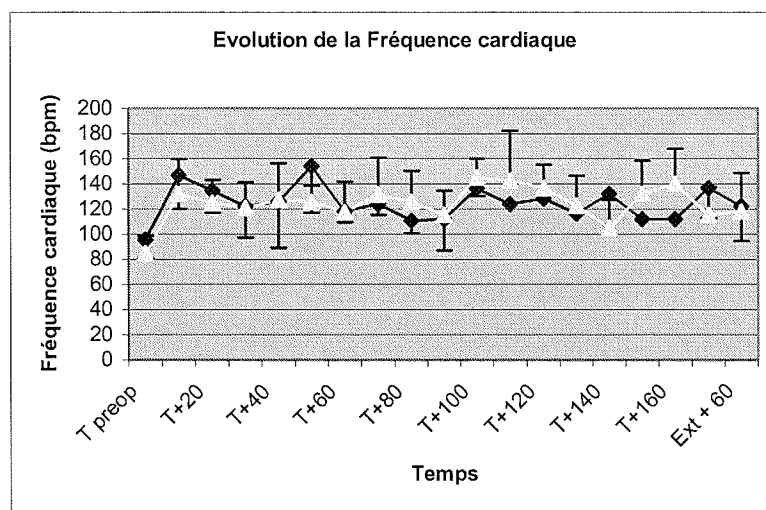


Figure 7: Evolution de la fréquence cardiaque en fonction du débit

- ◆ : 5 mL/kg/h (A)
- ▲ : 10 mL/kg/h (B)

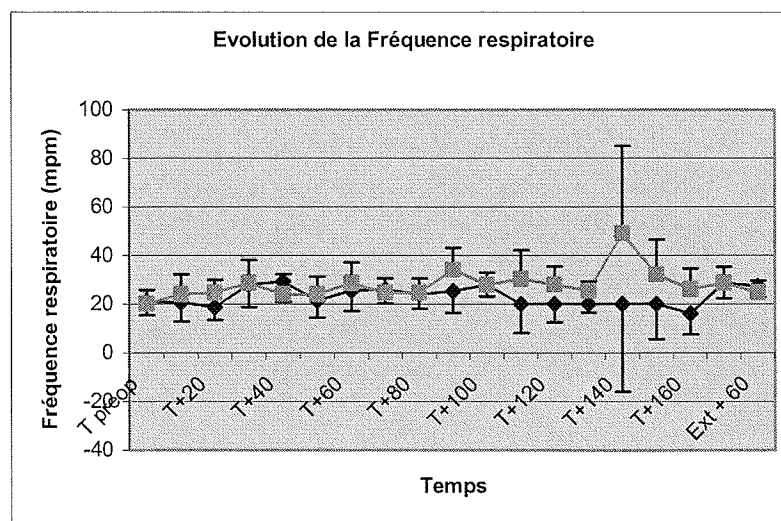


Figure 8 : Evolution de la fréquence respiratoire en fonction du débit

- ◆ : 5 mL/kg/h (A)
- : 10 mL/kg/h (B)

La fréquence cardiaque évolue de façon comparable dans les deux groupes sous les deux débits de perfusion étudiés. Elle augmente significativement entre la phase pré-anesthésique et les premières minutes de l'anesthésie, puis reste stable jusqu'au réveil.

De même, on n'observe aucune différence significative entre les courbes de fréquence respiratoire des chiens du groupe A et du groupe B. Dans les deux groupes, la fréquence respiratoire reste stable au cours du temps et ne varie pas de façon significative.

C. Evolution de la température corporelle

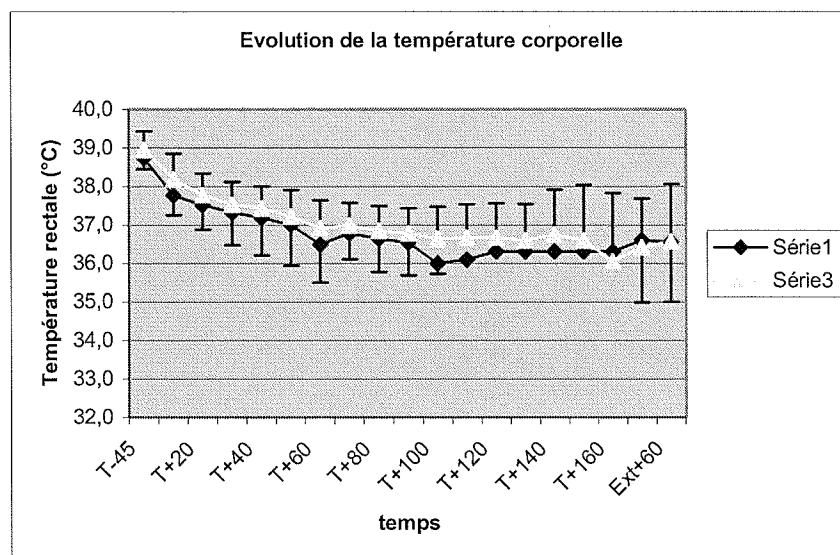


Figure 9 : Evolution de la température corporelle en fonction du débit

◆ : 5 mL/kg/h (A)

▲ : 10 mL/kg/h (B)

On constate que la température corporelle évolue de manière identique sous ces deux débits de perfusion. Elle diminue rapidement et significativement entre l'examen clinique pré-anesthésique et l'induction (notamment après l'injection d'acépromazine). L'hypothermie per-anesthésique s'accroît progressivement mais de façon plus lente entre l'induction et les quatre vingt premières minutes de l'anesthésie, puis se stabilise jusqu'au réveil.

D. Evolution de la lactatémie

L'évolution de la lactatémie au cours de la période péri-anesthésique est illustrée par la figure 10.

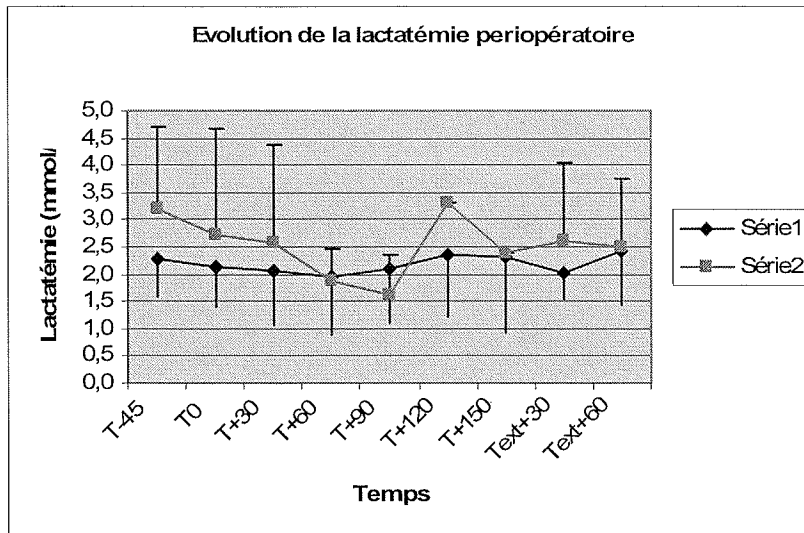


Figure 10 : Evolution de la lactatémie en fonction du débit

■ : 5 mL/kg/h (A)

◆ : 10 mL/kg/h (B)

La lactatémie n'évolue pas de manière significativement différente pour les deux groupes.

On observe cependant, dans le groupe A, une tendance non significative à la diminution de celle-ci entre l'examen pré-anesthésique (45 minutes avant l'induction soit T-45) et T+90, puis une augmentation de sa moyenne entre T+90 et le réveil.

Dans le groupe B, la lactatémie tend aussi à diminuer entre T-45 et T+60, puis augmente légèrement entre T+60 et le réveil.

Chapitre IV - Discussion

Cette étude clinique vise à comparer l'évolution de la lactatémie selon le débit de perfusion per-anesthésique (5 mL/kg/h vs 10 mL/kg/h). Douze chiens ont été inclus dans l'étude. Les deux groupes constitués par randomisation ne présentent pas de caractéristiques significativement différentes, excepté pour la durée d'anesthésie.

Bien qu'en situation d'anesthésie générale, connue pour être associée à une incidence élevée d'hypotension et d'hypoperfusion [7], nos résultats n'indiquent pas de différence significative dans l'évolution de la lactatémie entre les groupes perfusés à 5 mL/kg/h ou à 10 mL/kg/h.

Ainsi, notre étude semble indiquer qu'il n'existe pas, chez le chien, de différence significative entre une perfusion per-anesthésique réalisée à raison de 5 ou 10 mL/kg/h d'un soluté cristalloïde, sur la survenue d'une hypoperfusion.

Bien qu'à priori surprenants, ces résultats appellent plusieurs commentaires.

A. Commentaires concernant les animaux inclus

1. Homogénéité des caractéristiques

Les groupes, formés selon un tableau de randomisation réalisé par tirage au sort, n'étaient pas parfaitement homogènes en terme de poids corporel ou d'âge, bien que les différences ne soient pas significatives. La répartition du sexe était identique dans chaque groupe, où l'on dénombrait une femelle et cinq mâles. Il serait ainsi intéressant de réaliser le même type d'étude sur des groupes plus homogènes constitués par exemple par des chiens d'expérimentation de type Beagle, de poids similaires, nourris et élevés de la même manière, en ayant soin de répartir correctement mâles et femelles dans chaque groupe. Une parfaite homogénéité des groupes devrait permettre d'augmenter la sensibilité de cette étude. Cette méthode d'échantillonnage n'aurait pu avoir lieu dans le cadre d'une étude clinique comme la notre, qui rappelons-le, a été réalisée dans une clinique vétérinaire privée.

De plus, il existe une différence significative entre les deux groupes, en ce qui concerne la durée d'anesthésie. En effet, le groupe A, perfusé à 5 mL/kg/h, a subi une durée moyenne d'anesthésie de 100 minutes (+/- 37,6 minutes) alors que le groupe B, perfusé à 10 mL/kg/h, a subi une durée moyenne d'anesthésie de 153 minutes (+/- 38,9 minutes). Ainsi, on est en droit de se demander, pour les animaux

du groupe B, si le fait d'être perfusés à un plus haut débit n'a pas mieux compensé des phénomènes d'hypoperfusion induits par une plus longue anesthésie. En d'autres termes, il est possible que des différences d'évolution de la lactatémie auraient pu être significatives si le groupe A avait subi une durée d'anesthésie similaire à celle du groupe B. Il serait intéressant de réaliser ce type d'étude, dans un cadre expérimental, avec des durées d'anesthésie parfaitement équivalentes.

2. Stade ASA

Par ailleurs, nous avons décidé d'inclure dans l'étude des chiens se dont le risque anesthésique était inférieur ou égal à 2 selon la classification définie par l'American Society of Anesthesiologists (ASA). Or, dans les deux groupes, 100% des chiens étaient ASA II, c'est-à-dire qu'ils souffraient d'affections à répercussions générales mineures. Ainsi, on peut supposer que le choix d'un risque ASA faible est associé à une moindre incidence de l'hypotension/hypoperfusion. Ainsi, ce choix expérimental peut apparaître comme réduisant la sensibilité de notre étude. Il serait intéressant de réaliser le même type d'étude chez des patients ASA III ou IV par exemple (répercussions systémiques modérées à majeures d'une affection pré existante).

On remarque d'ailleurs dans les deux groupes que les valeurs moyennes de la lactatémie per-anesthésique sont globalement inférieures à 2,5 mmol/L (valeur seuil de lactatémie usuelle avec l'Accutrend Lactate®). Ainsi, dans nos conditions expérimentales, la majorité des animaux n'a pas présenté d'hypoperfusion per-anesthésique. Il apparaît cependant que les valeurs de lactatémie des animaux du groupe A (5 mL/kg/h) sont sensiblement plus dispersées (écarts types élevés) que celles du groupe B. Bien que l'on ne puisse pas mettre en évidence de différence significative dans l'évolution de la lactatémie dans les deux groupes, cette observation pourrait suggérer qu'un débit de 5 mL/kg/h ne soit pas toujours suffisant pour réduire l'incidence d'hypoperfusion occulte.

B. Commentaires concernant la taille des groupes

Avec deux groupes expérimentaux de six chiens, nous avons disposé d'un faible effectif, et par là même d'une puissance statistique réduite. De même, la période d'inclusion était

relativement courte. Ainsi, il est difficile d'affirmer une non différence car le risque de seconde espèce est d'autant plus élevé. Rappelons que les conditions expérimentales dans lesquelles nous nous trouvions devaient être compatibles avec les contraintes liées à une activité libérale privée. Ainsi, afin de pouvoir affirmer avec une forte conviction l'absence de différence entre ces deux débits per-anesthésiques sur la survenue d'une hypoperfusion, il serait utile d'envisager une étude comparable sur des échantillons plus larges.

C. Commentaires concernant les choix expérimentaux

1. Choix des débits de perfusion

Les deux débits comparés ne sont pas caricaturalement opposés, il en résulte un manque de sensibilité. Nous aurions pu comparer un premier groupe perfusé à un débit de 1mL/kg/h et un autre à 10mL/kg/h, mais ceci n'aurait pas été conforme à l'éthique et aux recommandations des bonnes pratiques définies en anesthésiologie vétérinaire qui préconisent un débit variant de 5 à 10 mL/kg/h. Il en serait de même avec des débits beaucoup plus élevés, qui exposeraient les animaux à une hypervolémie et à une surcharge hydrique. Dans un contexte d'étude clinique réalisée sur des animaux de propriétaires, l'évaluation de débit de perfusion plus élevé ou plus faible ne peut éthiquement être envisagée. Seule une approche de la sorte sur des animaux de laboratoire pourrait permettre une telle comparaison.

2. Choix du protocole anesthésique

Le protocole anesthésique utilisé dans notre étude, pouvait certes, être à l'origine d'une hypotension, par le côté inotrope négatif et vasodilatateur de l'acépromazine, mais celle-ci a pu être compensée par les effets hypertenseur et chronotrope positif de l'association tilétamine-zolazépam [3]. Ce protocole, bien toléré par des animaux souffrant d'affections à répercussions générales mineures, n'a peut être pas suffisamment induit d'hypoxie, et par là même de variations significatives de la lactatémie. En effet, ce type d'anesthésie utilisant un dissociatif, est connu pour être

moins hypotensif qu'un protocole reposant sur l'entretien de la narcose par un agent volatil ou le propofol par exemple [3]. La même étude avec un protocole anesthésique plus dépresseur serait susceptible d'aboutir à des résultats différents.

Par ailleurs, la prise en charge de la douleur par la morphine (dont les effets indésirables sont rarement rencontrés à la dose de 0,1 mg/kg et en présence de douleur) a peut-être amoindri les variations de la lactatémie. En effet, la morphine a permis, par l'instauration d'une analgésie précoce, de limiter les phénomènes d'hyperalgésie centrale et/ou périphérique pouvant être à l'origine d'une hyperlactatémie induite par les répercussions autonomes de la douleur.

3. Mesure de la lactatémie

Pour des raisons pratiques et cliniques, le choix du prélèvement sanguin pour mesurer la lactatémie s'est porté sur une ponction de la veine céphalique. Cependant, le prélèvement ne reflète que des modifications locales induites par une éventuelle hypoperfusion. Des prélèvements sanguins à la veine jugulaire, illustratifs d'une hypoperfusion globale auraient pu augmenter la sensibilité de notre étude [25]. Enfin, le suivi de la lactatémie réalisé toutes les 30 minutes au cours de l'anesthésie peut s'avérer insuffisant pour objectiver des hypoperfusions discrètes et de courte durée. Des mesures plus rapprochées devraient être envisagées dans les futures études consacrées à l'évaluation des phénomènes iatrogènes d'hypoperfusion.



Conclusion de l'étude

En conclusion, en tenant compte des limites de notre étude, il apparaît qu'un débit de 5 ou 10 mL/kg/h n'entraîne pas de différence significative dans l'évolution péri-anesthésique des principaux signes vitaux de l'animal anesthésié. En effet, les fréquences cardiaque et respiratoire, de même que la température corporelle ou la lactatémie évoluent de façon comparable dans les deux groupes.

De plus, il s'avère que, tout au long de l'étude, les valeurs de la lactatémie n'ont jamais atteint de valeurs critiques (≥ 6 mmol/L): on peut donc conclure, que ces animaux, n'ont pas été hypoperfusés de façon majeure au cours de l'anesthésie générale. Cette observation semble conforter la pertinence de ces deux débits (5 et 10 mL/kg/h) chez des chiens ASA II, même si un débit de 10 mL/kg/h peut apparaître comme associé à une perfusion tissulaire plus stable au cours de l'anesthésie.

En outre, ce travail préliminaire consacré à l'étude de l'hypoperfusion per-anesthésique ouvre des perspectives cliniques et de recherche en médecine vétérinaire quant à l'utilisation de la lactatémie comme marqueur d'hypoxie tissulaire et d'hypoperfusion. Cette dernière constitue en effet une des principales causes de morbi-mortalité chez les animaux en situation critique dans un contexte d'anesthésie ou de réanimation.

Grâce à de récentes études qui ont établi les valeurs usuelles de lactatémie chez le chien et le chat [14,26], l'utilisation des lactates comme nouvel outil diagnostique et pronostique s'avère de plus en plus pertinent en médecine vétérinaire. De même, la commercialisation d'analyseurs portables (Accutrend Lactate[®]) ou non (Vet test 8008[®]) met désormais ce dosage ainsi que ses enseignements sémiologiques et thérapeutiques à la portée de tous les vétérinaires praticiens.

AGREMENT ADMINISTRATIF

Je soussigné, A. MILON, Directeur de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, certifie que

Melle GILLI Alexandra, Christine

a été admis(e) sur concours en : 2001

a obtenu son certificat de fin de scolarité le : 6 Juillet 2006

n'a plus aucun stage, ni enseignement optionnel à valider.

AGREMENT SCIENTIFIQUE

Je soussigné, Patrick VERWAERDE, Professeur de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse,

autorise la soutenance de la thèse de :

Melle GILLI Alexandra, Christine

intitulée :

Influence du débit de perfusion per-anesthésique sur la lactatémie chez le chien

**Le Professeur
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
Professeur Patrick VERWAERDE**



**Vu :
Le Directeur
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
Professeur Alain MILON**



**Vu :
Le Président de la thèse :
Professeur Christian VIRENQUE**



**Vu le : 18 DEC. 2006
Le Président
de l'Université Paul Sabatier
Professeur Jean-François SAUTEREAU**



Annexe 1 : Fiche d'inclusion

Date :

N° inclusion :

FICHE D'INCLUSION**ANIMAL**

Nom du chien :	A1
Race :	
Age (date de naissance) :	
Sexe :	
Propriétaire (nom et lieu d'habitation) :	

INTERVENTION CHIRURGICALE

Nature :	A2
Durée prévue :	

EXAMEN CLINIQUE PRE-ANESTHESIQUE

Aspect général :	Obèse/Normal/Maigre	Poids :	kg	A3	
Persistence plis peau :	0	+	++	+++	A jeun : Non Oui
Déshydratation :	Non	Oui (si oui : %) :			

T° :	C	Couleur des muqueuses :	Rouges/Rosées/Blanches/Bleues	A4
Algidité	Non	Oui		
TRC :	FC :	Bruits :	Non	Oui :
Pouls métarsien palpable :	Non	Oui		
Pouls fémoral :	Filant/Net/Frappé			

FR :	Bruits :	Non	Oui :	A5	
Amplitude :	Normale	Superficielle	Profonde		
Courbe respiratoire :	Normale	Inspiratoire	Expiratoire	Mixte	Discordante

ASA :	1	2	3	4	A6
Créatinémie préopératoire :					Fait par :
Analyse urinaire :					
Lactatémie préopératoire					Fait par :

Annexe 2 : Fiche de suivi per-anesthésique

N° inclusion

FICHE DE SUIVI PER-ANESTHESIQUE

Animal :

Propriétaire :

Nature intervention :

ANESTHESIE

CHIRURGIE

Heure de début (induction) :

Heure de début :

Heure de fin (extubation) :

Heure de fin :

Durée totale :

Durée totale :

+TRC

	FC	FR	Lactatémie	T°
T-45				
T-40				
T ₀			(T ₀)	
T+10				
T+20				
T+30				
T+40				
T+50				
T+60				
T+70				
T+80				
T+90				
T+100				
T+110				
T+120				
T+130				
T+140				
T+150				
T+160				
T+170				
T+180				
T+190				
T+200				
T+210				
T+220 Text +30				
T+230 Text +60				
T+240				
T+250				
T+260				
T+270				
T+280				

CLASSE ASA	DÉFINITION	MORTALITÉ ASSOCIÉE
I	Bonne santé sans affection discernable cliniquement.	0,05-0,2 % risque minimal
II	Affection à répercussion générale mineure. Ex. : fracture sans choc, hernie non compliquée, obésité, pédiatrie (8-12 semaines), gériatrie (< 8-10 ans), insuffisance cardiaque (IC) compensée, infection localisée, chirurgie dentaire et ophtalmique, gestation.	ASA I x 1,5 à 2 risque faible
III	Affection à répercussions générales modérées nécessitant une réanimation préanesthésique Ex. : fièvre modérée, déshydratation, anorexie, dénutrition, anémie, césarienne, pédiatrie (< 8 semaines), gériatrie (8-10 ans), pneumothorax, hernie diaphragmatique, fracture compliquée.	ASA I x 3 à 5 risque modéré
IV	Affection à répercussions générales majeures, nécessitant une réanimation préanesthésique des grandes fonctions Ex. : état de choc, urémie, dilatation-torsion de l'estomac, forte fièvre, forte déshydratation, IC décompensée, sepsis, insuffisance rénale, pneumonie sévère, uropéritoine.	ASA I x 30 à 50 risque élevé
V	Animal moribond Ex. : stade terminal, traumatisme sévère, choc extrême, CIVD, (coagulation intravasculaire disséminée), sepsis grave et choc septique.	± 99 % risque majeur
U	Lorsqu'il s'agit d'une urgence, c'est-à-dire que le temps manque pour atteindre la pleine efficacité de la réanimation préanesthésique, la classe ASA initiale est augmentée d'une classe. Ex. : Un animal, classé ASA III mais dont l'intervention est une urgence, sera considéré comme un ASA IV.	

Annexe 3 : La classification ASA (d'après [2])

Bibliographie

- [1]: GUYTON, A.C.
Physiologie de l'homme. Québec, Anjou : Les éditions HRW, 1974. 502 p.
- [2]: VERWAERDE, P.
Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, Conférence d'internat 2006-2007
- [3]: VERWAERDE, P., ESTRADE, C.
Vade-mecum d'anesthésie des carnivores domestiques. Paris : Editions MED'COM, 2005. 255 p.
- [4]: WOERLEE, G.M.
Common Perioperative Problems and the Anaesthetist. Kluwer, 1988
- [5]: HALL, L.W., CLARKE, K.W.
Veterinary anesthesia. 9th Ed. Toronto, Ont.: Baillière Tindall, 1991
- [6]: KOHN, D.F., WIXSON, S.K., WHITE, W.J. *et al.*
Anesthesia and Analgesia in Laboratory Animals, 1997
- [7]: DIBARTOLA, S.P.
Fluid Therapy in Small Animal Practice. Second edition, W.B. Saunders, 2000.
- [8]: GAYNOR, J.S., DUNLOP, C.I., WAGNER, A.E. *et al.*
"Complications and mortality associated with anesthesia in dogs and cats"
J. Am. Anim. Hosp. Assoc., 1999; 35, 13-17
- [9]: DYSON, D.H., MAXIE, M.G., SCHNUUR, D.
"Morbidity and mortality associated with anesthetic management in small animal veterinary practice in ontario"
J. Am. Anim. Hosp. Assoc., 1998;34,325-335
- [10]: MURRAY R.K., GRANNER D.K., MAYES P.A. *et al.*
Biochimie de Harper, 2^{ème} édition
- [11]: LEHNINGER, A.L.
Principes de Biochimie. 2^{ème} édition. Paris: Flammarion, 1994. 1035 p.
- [12]: LAGUTCHIK, M.S., OGILVIE, G.K., HACKETT, T.B. *et al.*
"Increased lactate concentrations in ill and injured dogs".
J. Vet. Emergency and Crit. Care. 1998;8(2):117-128
- [13]: GOY-THOLLOT, I., JANDREY, K.
« *Diagnostic et traitement de l'état de choc chez le chien et le chat* »
Le Point Vétérinaire 2006 ; 37(265) p.20-25

- [14]: POUDEROUX, L.
« Contribution à l'étude de la lactatémie en urgence et soins intensifs chez le chien : intérêts, valeurs usuelles, influence d'une perfusion de Ringer Lactate »
Th. : Med. vet.: Lyon: 2004 – 6609-2004-108. 148
- [15]: PISON, C.M., CHAUVIN, C., PERRAULT, H. *et al.*
"In vivo hypoxic exposure impairs metabolic adaptations to a 48 hour fast in rats"
Eur Respir J 1998, 12:658-665
- [16]: MIZOCK, B.A.
"Lactic acidosis in critical illness."
Crit Care Med 1992, 20:80-93
- [17]: VALENZA, F., ALETTI, G., FOSSALI, T. *et al.*
"Lactate as a marker of energy failure in critically ill patients: hypothesis"
Critical Care 2005, 9:588-593 (28 September 2005)
- [18]: SILVA, J.M., CAMPOS, E.V., SILVA, M.O. *et al.*
"Base excess and arterial lactate as early prognostic markers in severe sepsis patients"
Critical Care 2005, 9(Suppl 2):P53 (9 June 2005)
- [19]: AZAN, G., CAPASSO, A., ORLANDO, L. *et al.*
"Monitoring of lactate and base deficit: what is their role in the predictive outcome of severe trauma?"
Critical Care 2006, 10(Suppl 1):P314 (21 March 2006)
- [20]: DE PAPP, E., DROBATZ, K.J., HUGUES, D.
"Plasma lactate concentration as a predictor of gastric necrosis and survival among dogs with gastric dilatation-volvulus."
J. Amer. Vet. Med. Assn. 1999; 215(1):49-52
- [21]: BAKKER, J., GRIS, P., COFFERNILS, M. *et al.*
"Serial blood lactate levels can predict the development of multiple organ failure following septic shock".
Am. J. Surg. 1996 Feb;171(2):221-6
- [22]: POUDEROUX, L., MUGUET-CHANOIT, A., GOY-THOLLOT, I.
"Urgence et soins intensifs chez le chien. Mesure de la lactatémie : un nouvel outil pronostique »
Le Point Vétérinaire 2004 ; 35(247) p.12-13
- [23]: VERWAERDE, P., JOURDAN, G.
« La mesure des lactates : quand et comment la réaliser chez le chien et le chat »
Le Nouveau Praticien Vétérinaire 2005 ; 118 p.34-36
- [24]: LEVERVE, X.
« Lactate in the intensive car unit : pyromaniac, sentinel or fireman ? »
Critical Care 2005, 9:P622-623

[25]: HUGHES, D., ROZANSKI, E., SHOFER, F.

«Effect of sampling site, repeated sampling, pH and CO₂ on plasma concentration in healthy dogs»

Am. J. Vet. Res. 1999; 60: 521-4

[26]: JOSIEN, A.

« *Etablissement de valeurs usuelles de lactatémie chez le chat* »

Th. : Med. vet.: Toulouse: 2006 - TOU 3 - 4091. 48

Toulouse, 2007

NOM : GILLI

Prénom : Alexandra

TITRE : INFLUENCE DU DEBIT DE PERFUSION PER-ANESTHESIQUE SUR LA LACTATEMIE CHEZ LE CHIEN

RESUME :

Lors d'anesthésie générale, l'hypoperfusion est une complication fréquente qui induit un état d'anaérobiose à l'origine d'une acidose métabolique de type lactique.

Il est habituellement recommandé de mettre en place une perfusion d'un soluté cristalloïde isotonique afin de prévenir l'existence même de cette hypoperfusion. Si il est classiquement admis de réaliser une perfusion per-anesthésique à un débit compris entre 5 et 10mL/kg/h, la pertinence de ces débits n'a jamais été validée par une approche expérimentale.

Cette étude se propose de comparer chez le chien la production per-anesthésique d'un marqueur de l'anaérobiose (lactate) sous deux débits distincts de perfusion.

MOTS-CLES : DEBIT, PERFUSION, LACTATEMIE, CHIEN

ENGLISH TITLE : INFLUENCE OF PERANESTHETIC INFUSION RATE ON LACTATEMIA IN DOGS

ABSTRACT :

Hypoperfusion occurs as a frequent complication of general anesthesia, which induces an anaerobic state, leading to a metabolic acidosis (a lactic-typed one).

It is usually recommended to perform a cristalloid constant rate infusion (CRI), in order to prevent hypoperfusion. The flow rate usually used during general anesthesia is from 5 to 10 mL/kg/h, nevertheless, none study validating the clinical relevance of those flow rates has been performed.

The aim of this study is to compare production of an anaerobic state marker (lactate) during anesthesia in dogs under two distinct infusion rates.

KEYWORDS : PERFUSION FLOW RATE, LACTATEMIA, DOGS