



## 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 : 19335

**To cite this version :**

Marchal, Charlie-Rose. *Utilisation d'une co-médication morphine/maropitant ou morphine/kétamine à dose infra-anesthésique lors d'ovariectomie ou d'ovario-hystérectomie chez la chienne*. Thèse d'exercice, Médecine vétérinaire, Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse - ENVT, 2017, 66 p.

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

# UTILISATION D'UNE CO-MEDICATION MORPHINE/MAROPITANT OU MORPHINE/KETAMINE A DOSE INFRA-ANESTHESIQUE LORS D'OVARIECTOMIE OU D'OVARIO-HYSTERECTOMIE CHEZ LA CHIENNE

---

THESE  
pour obtenir le grade de  
DOCTEUR VETERINAIRE

DIPLOME D'ETAT

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

*par*

**MARCHAL, Charlie-Rose**  
Née, le 03/02/1992 à NANCY (54)

---

**Directeur de thèse : M. Patrick VERWAERDE**

---

## JURY

PRESIDENT :

**M. Christian VIRENQUE**

Professeur à l'Université Paul-Sabatier de TOULOUSE

ASSESEURS :

**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

MEMBRE INVITE :

**Mme Géraldine JOURDAN**  
**Mme Caroline DIDIER**

Docteur Vétérinaire  
Docteur Vétérinaire



**Ministère de l'Agriculture de l'Agroalimentaire et de la Forêt  
ECOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE 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°  
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**, *Zootechnie*
- 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. **PICAVET Dominique**, *Pathologie infectieuse*
- M. **SANS Pierre**, *Productions animales*
- Mme **TRUMEL Catherine**, *Biologie Médicale Animale et Comparée*

**PROFESSEURS 2°  
CLASSE**

- M. **BAILLY Jean-Denis**, *Hygiène et Industrie des aliments*
- Mme **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 **PRIYMENKO 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 **WASET-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*



## REMERCIEMENTS

Que soit ici exprimée toute ma reconnaissance à **Monsieur le Professeur Christian VIRENQUE,**

Professeur à l'université Paul Sabatier, praticien hospitalier, anesthésiologie,  
qui nous fait l'honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse.

Je remercie sincèrement **Monsieur le Docteur Patrick VERWAERDE,**  
Maître de conférences de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse,  
Anesthésie, Réanimation et Urgence Soins intensifs,  
qui nous a fait l'honneur d'accepter la direction de cette thèse, ce travail de thèse  
n'aurait pas pu être mené à bien.

**Que Madame le Professeur Nathalie PRIYMENKO,**  
Maître de conférences de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse,  
Alimentation,  
trouve ici l'expression de ma gratitude pour avoir accepté de participer au jury de  
soutenance de la présente thèse.

Enfin, j'adresse mes remerciements et toute ma sympathie à **Mesdames, les Docteurs Géraldine JOURDAN et Caroline DIDIER,**  
Anesthésie, Réanimation :  
leur soutien et leur accompagnement ont été une ressource précieuse durant toute  
cette aventure expérimentale. Un grand merci pour leur présence comme membres  
invités à notre jury de thèse.

**A ma Maman**

*Qui a toujours raison*

**A mon Padre**

*Qui n'a jamais tort*





# SOMMAIRE

REMERCIEMENTS .....	6
SOMMAIRE .....	9
TABLE DES FIGURES .....	12
TABLE DES ABREVIATIONS .....	14
INTRODUCTION.....	17
PARTIE 1 : PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE .....	19
1. Le maropitant chez les carnivores domestiques, un antagoniste NK1 .....	19
1.1. Pharmacologie du maropitant .....	19
1.1.1. Pharmacocinétique.....	19
1.1.2. Pharmacodynamique .....	20
1.2. Mécanisme d'action.....	20
1.3. Mentions légales du maropitant.....	21
1.3.1. L'indication antiémétique.....	21
1.3.2. Les contre-indications .....	21
1.3.3. Les voies d'administration.....	21
1.3.4. Schémas posologiques .....	22
1.4. L'indication analgésique : une nouveauté .....	22
1.4.1. Les récepteurs NK1 et la douleur : physiopathologie.....	22
1.4.2. Les récepteurs NK1 et la douleur : application avec le maropitant .....	22
2. La kétamine chez les carnivores domestiques.....	25
2.1. Pharmacologie de la kétamine.....	25
2.1.1. Pharmacocinétique.....	25
2.1.2. Pharmacodynamie .....	26
2.1.2.1. Effets respiratoires.....	26
2.1.2.2. Effets cardiovasculaires.....	26
2.1.2.3. Effets sur le système nerveux .....	26
2.1.2.4. Effets sur le tractus digestif .....	27
2.1.2.5. Autres effets rapportés .....	27
2.2. Mécanisme d'action de la kétamine sur le signal nociceptif .....	27

2.3.	Utilisation clinique.....	29
2.3.1.	indication anesthésique.....	29
2.3.2.	indication analgésique.....	29
2.3.3.	Contre-indications .....	32
2.3.4.	Voies d'administration .....	32
2.3.5.	Schémas posologiques.....	32
3.	Problématique .....	33
PARTIE 2 : DEMARCHE EXPERIMENTALE .....		35
1.	Matériel et méthode.....	35
1.1.	Procédure générale.....	35
1.2.	La population .....	37
1.2.1.	Critères d'inclusion .....	37
1.2.2.	Critères d'exclusion .....	37
1.3.	Paramètres étudiés .....	37
1.3.1.	Anesthésie.....	37
1.3.2.	Analgésie .....	37
1.3.2.1.	Evaluation de la douleur.....	37
1.3.2.2.	Gestion de l'analgésie .....	38
1.3.3.	Reprise alimentaire .....	40
1.3.4.	Score de sédation .....	40
1.3.5.	Evaluation des nausées/vomissements : absence ou présence .....	41
1.3.6.	Evaluation des borborygmes digestifs : absence ou présence.....	41
1.3.7.	Produits utilisés .....	41
1.3.8.	Statistiques .....	41
2.	Résultats.....	42
2.1.	La population .....	42
2.1.1.	Agés des chiennes .....	42
2.1.2.	Répartition des poids.....	42
2.1.3.	Population raciale .....	42

2.1.4.	Répartition selon le type de chirurgie réalisée .....	42
2.2.	L'anesthésie.....	43
2.2.1.	La durée de l'anesthésie .....	43
2.2.2.	Les marqueurs indirects de la douleur en per-anesthésie .....	43
2.2.2.1.	Comparaison des fréquences cardiaques per-anesthésique.....	43
2.2.2.2.	Comparaison des pressions artérielles systoliques (PAS) et moyennes (PAM) per-anesthésiques .....	44
2.2.3.	Les gaz anesthésiques .....	45
2.2.3.1.	Comparaison des Fi ISO moyennes per-anesthésiques.....	45
2.2.3.2.	Comparaison des Fe ISO moyennes per-anesthésiques .....	46
2.3.	L'analgésie.....	46
2.3.1.	Comparaison des besoins morphiniques des 3 groupes en peropératoire.....	46
2.3.2.	En post-opératoire.....	47
2.3.2.1.	Comparaison du besoin morphine des 3 groupes en postopératoire ...	47
2.3.2.2.	L'apparition d'hyperalgésie.....	47
2.4.	La reprise alimentaire .....	49
2.4.1.	Pourcentage de couverture du BER .....	49
2.4.2.	Pourcentage de couverture cumulée du BER .....	50
3.	Discussion .....	51
CONCLUSION .....		55
ANNEXES : .....		57
Annexe 1 : Consentement éclairé.....		57
Annexe 2 : Echelle visuelle analogue (EVA) .....		58
Annexe 3 : Grille d'évaluation CSU.....		59
Annexe 4 : grille 4AVET non modifiée .....		60
Annexe 5 : Test Voan Frey à 0 cm à droite de la plaie .....		61
Annexe 6 : Test Voan Frey à 5 cm à gauche de la plaie .....		61
Annexe 7 : Test Voan Frey à 10 cm à gauche de la plaie .....		62
Annexe 8 : Test Voan Frey à 10 cm à droite de la plaie .....		62
BIBLIOGRAPHIE .....		64

## TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Structure chimique du maropitant (Benchaoui et al., 2007).....	20
Figure 2 : Tableau récapitulatif des sources traitant des propriétés analgésique du maropitant en médecine vétérinaire .....	24
Figure 3: Structure chimique du mélange racémique de la kétamine (White, Way, Trevor 1982) .....	25
Figure 4 : Le récepteur NMDA : composition et fonctionnement (Mion, Villeveille 2013) .....	28
Figure 5 : Tableau récapitulatif des sources traitant des propriétés co-analgésique de la kétamine en médecine vétérinaire .....	31
Figure 6 : Effet analgésique selon le moment de l'administration (Woolf, Chong 1993) .....	33
Figure 7 : Schéma expérimental général.....	36
Figure 8 : Schéma expérimental de la prise en charge analgésique .....	39
Figure 9 : Schéma expérimental de la reprise alimentaire.....	40
Figure 10 : Les différentes tranches d'âges des chiennes.....	42
Figure 11 : Répartition du poids des chiennes dans chaque groupe .....	42
Figure 12 : Répartition raciale.....	42
Figure 13 : Durée de l'anesthésie .....	43
Figure 14 : P-Value comparatives des 3 groupes concernant les durées d'anesthésie .....	43
Figure 15 : Evolution de la fréquence cardiaque per-anesthésique.....	44
Figure 16 : Evolution de pression artérielle systolique moyenne per-anesthésique .	44
Figure 17 : Evolution de pression artérielle moyenne per-anesthésique .....	45
Figure 18 : Evolution de la Fi ISO moyenne en per-anesthésie.....	45
Figure 19 : Besoin morphinique des 3 groupes en peropératoire .....	46
Figure 20 : Tableau récapitulatif des p-value de comparaison des besoins morphiniques entre les 3 groupes en peropératoire .....	46
Figure 21 : Intervalle de temps entre les 2 premières morphines en per-opératoire.	46
Figure 22 : Tableau récapitulatif des p-value de comparaison des intervalles de temps entre les 2 premières morphines entre les 3 groupes en peropératoire.....	47
Figure 23 : Besoin morphinique des 3 groupes en postopératoire .....	47
Figure 24 : Tableau récapitulatif des p-value des comparaisons des besoins morphiniques entre les 3 groupes .....	47
Figure 25 : Evolution des mesures du Test témoin.....	48
Figure 26 : Test Voan Frey à 0cm à gauche de la plaie .....	48
Figure 27 : Test Voan Frey à 5 cm à gauche de la plaie .....	49
Figure 28 : Pourcentage de couverture du BER .....	50
Figure 29 : Pourcentage de couverture cumulé du BER à T8 et T12 .....	51



## TABLE DES ABREVIATIONS

4AVET : Association vétérinaire pour l'anesthésie et l'analgésie animale

µg : Microgramme

AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens

AMM : Autorisation de mise sur le marché

AMPA : α-amino-3hydroxy-5-méthyl-4-isoxasol

bpm : Battements par minute

CHUVAC : Centre hospitalier universitaire vétérinaire des animaux de compagnie

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

CSU : Colorado State University

DLMK : Dexemethomidine-Lidocaïne-Morphine-kétamine

EtCO<sub>2</sub> : Fraction expirée en CO<sub>2</sub> (End-tidal CO<sub>2</sub>)

EVA : Echelle visuelle analogue

FC : Fréquence cardiaque

FR : Fréquence respiratoire

IM : Intramusculaire

IR : Intrarectale

IV : Intraveineux

KA : Kainate

kg : Kilogramme

LMK : Lidocaïne-Morphine-kétamine

mg : Milligramme

mmHg : Millimètre de Mercure

mpm : Mouvement par minute

NK1 : Neurokinine de type 1

NMDA : N-methyl-D-aspartate

O2: Dioxygène

PAD : Pression artérielle diastolique

PAM : Pression artérielle moyenne

PAS : Pression artérielle systolique

SC : Sous-cutanée





## INTRODUCTION

La douleur se définit comme étant une expérience sensorielle et/ou émotionnelle désagréable associée à des lésions tissulaires réelles ou potentielles. Le terme de nociception correspond à la dimension sensorielle de la douleur, permettant ainsi de la décrire en termes de nature, durée, localisation. La douleur peut être protectrice en jouant le rôle de signal d'alarme pour l'organisme (on parle parfois de « douleur symptôme »). Mais on peut être amené aussi à parler de « douleur maladie » lorsque la prise en charge de la douleur initiale n'est pas adéquate. Il est donc important de la prendre en charge du mieux possible pour éviter tout phénomène d'allodynie ou d'hyperalgésie.

Les modalités de prise en charge de la douleur font l'objet de nombreuses travaux de recherches scientifiques afin d'améliorer le confort de l'animal et sa récupération, notamment postopératoires. En effet, il est démontré qu'une analgésie mal maîtrisée peut aboutir à un retard de récupération fonctionnelle, à une augmentation de la morbidité et à la mise en place de douleur neuropathique, d'hyperalgésie.

Depuis quelques années, la thérapeutique de la prise en charge de la douleur suit le chemin de « l'analgésie multimodale » et de la « co-analgésie » : potentialiser les molécules analgésiques en les combinant avec d'autres molécules, permet ainsi de maximiser les effets analgésiques de la combinaison tout en diminuant les doses des molécules ayant des effets indésirables doses-dépendants. À l'heure actuelle, les molécules que l'on utilise le plus fréquemment dans cet esprit de co-analgésie sont l'acépromazine et la kétamine (en perfusion continue à dose analgésique). Plus récemment, une nouvelle molécule a fait son entrée dans le domaine de l'analgésie peropératoire : le maropitant. Cette molécule, utilisée classiquement pour la gestion des états vomitifs chez l'animal, présenterait un potentiel analgésique. Pour autant, peu d'études s'intéressent aux effets analgésiques / co-analgésiques chez les carnivores domestiques du fait de la difficulté d'évaluer la douleur chez ces derniers, notamment durant la période postopératoire immédiate.

Ce travail de thèse propose donc d'évaluer la co-analgésie du maropitant et de la kétamine conjointement à l'utilisation d'un morphinique mu-agoniste plein, la morphine durant les périodes per et postopératoires chez les chiennes subissant une ovariectomie. Après une première partie consacrée à une revue bibliographique sur le maropitant et la kétamine, la seconde partie du manuscrit sera consacrée à la présentation de l'étude clinique et de ses résultats.



# **PARTIE 1 : PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE**

## **1. Le maropitant chez les carnivores domestiques, un antagoniste NK1**

Les antagonistes NK1 sont bien connus en médecine humaine. L'aprépitant est le médicament antagoniste NK1 le plus utilisé.

Un seul antagoniste NK1 possède une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) vétérinaire : Le maropitant. Actuellement, le maropitant a seulement une indication anti-émétique mais des études récentes tentent de démontrer que cette molécule pourrait avoir une autre application : l'analgésie.

### **1.1. Pharmacologie du maropitant**

#### **1.1.1. Pharmacocinétique**

Le maropitant a une pharmacocinétique dose-dépendant non linéaire. Son métabolisme est en majorité hépatique avec une métabolisation par le cytochrome P450 (isoforme CYP3A12). Du fait de sa cinétique non linéaire, le maropitant s'accumule dans l'organisme lors d'administrations répétées sur 24 heures. Le temps de demi-vie ( $t_{1/2}$ ) est aussi variable selon la dose et la voie d'administration. Pour une administration à 1mg/kg (dose AMM) :

- Par voie IV, le  $t_{1/2}$  est d'environ 4 heures et 20 minutes
- Par voie SC, le  $t_{1/2}$  est d'environ 9 heures
- Par voie orale, le  $t_{1/2}$  est d'environ 6heures

Le pic de concentration plasmatique est atteint en moins de 5 minutes lorsque la voie IV est utilisée, mais il faut attendre une à 2 heures pour les autres voies d'administration.

L'élimination de maropitant est en priorité biliaire (maropitant et métabolites), mais il existe une faible excrétion par voie rénale (1%).

De par sa forte affinité aux protéines plasmatiques, le maropitant passe la barrière hémato-méningée.

Le maropitant peut s'administrer de diverses manières, ce qui induit une pharmacocinétique différente selon la prise. Les administrations par voie parentérale présentent une meilleure biodisponibilité (allant de 100% en IV à 90,7% en sous-

cutanée [SC]) que la voie d'administration orale (en 20 et 40% selon la dose à cause du premier passage hépatique) (Benchaoui et al., 2007).

### 1.1.2. Pharmacodynamique

Le maropitant est une molécule synthétique non peptidique antagoniste des récepteurs NK1.

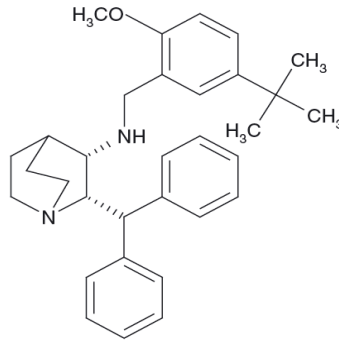


Figure 1 : Structure chimique du maropitant (Benchaoui et al., 2007)

La zone de distribution principale est le système nerveux central et il inhibe spécifiquement l'action de la substance P sur les récepteurs agissant dans le mécanisme d'initiation des vomissements (Benchaoui et al., 2007). En effet, il a été démontré que la substance P joue un rôle important dans la physiopathologie du vomissement (Diemunsch, Grélot, 2000).

Les récepteurs NK1 ne sont pas uniquement localisés dans le système nerveux central (corne dorsale de la moelle épinière). En effet, chez la souris, on retrouve des récepteurs NK1 sur les cellules musculaires lisses, sur les neurones des voies ascendantes et descendantes, les cellules interstitielle de Cajal de la musculature (« pacemaker » du tractus digestif), sur les cellules myéloïdes (Vannucchi, Fausson-Pellegrini 2000). Mais on peut aussi les retrouver dans d'autres organes comme le tractus uro-génital (Otsuka, Yoshioka, 1993).

Il a été rapporté que le maropitant pouvait influencer la motilité du tube digestif en créant une hyperactivité de ce dernier. Le maropitant peut donc entraîner des désordres de la motilité intestinale (Mikawa et al., 2015)

## 1.2. Mécanisme d'action

Il existe 3 récepteurs neurokinines : NK1, NK2, NK3. Ces récepteurs neurokinines sont activés par la substance P (un neuropeptide appartenant à la famille des tachykinines). Le récepteur NK1 est le récepteur pour lequel la substance P a la plus grande affinité (Hökfelt et al., 1975).

Les récepteurs NK1 sont des récepteurs protéine G couplés. Lors que la substance P vient se fixer sur le site de liaison (en région transmembranaire), cela active la protéine G qui active à son tour la phospholipase C. Cette activation va

induire la production d'inositol triphosphate et de diacylglycérol. Ces productions permettent l'ouverture de canaux calciques et donc de libérer du calcium (Pennefather et al., 2004) ce qui active les cellules sensibles.

### **1.3. Mentions légales du maropitant**

#### **1.3.1. L'indication antiémétique**

Les premières études réalisées sur le maropitant ont eu essentiellement pour objectif de montrer l'intérêt de cette molécule dans la prévention et le traitement symptomatique des états vomitifs médico-induits ou non. En effet il a été démontré que le maropitant permettait d'éviter les vomissements faisant partie du tableau clinique de l'animal (Conder et al., 2008).

De plus en plus d'études se proposent d'étudier l'effet antiémétique du maropitant chez les patients subissant des chimiothérapies (Vail et al., 2007).

D'autres études se concentrent sur la gestion des états vomitifs médico-induits lors de la prise d'opioïdes. Une étude publiée en 2014 nous montre que l'administration de maropitant précédant la prise d'hydromorphone (analogue synthétique de la morphine) permet de diminuer l'incidence des vomissements chez le chien. Néanmoins l'administration de maropitant n'empêche pas l'apparition de signes de nausée (ptyalisme, polypnée nauséuse) (Claude et al., 2014). Une autre étude, en 2016, se propose d'évaluer l'efficacité du maropitant (injection sous-cutanée) sur des animaux prémédiqués à la morphine (0,5mg/kg) et à l'acépromazine (50µg/kg) dans l'objectif d'éviter toute cause de bronchopneumonie par fausse déglutition due au vomissement. La conclusion de cette étude est que si le maropitant est administré au moins 30 minutes avant la morphine, on observe une diminution de l'incidence des vomissements. Néanmoins, les auteurs rejoignent les observations de Claude et al. (2014) concernant les signes de nausée persistant sous maropitant (Lorenzutti et al., 2016).

L'administration de maropitant, avant une prémédication à l'acépromazine et à l'hydromorphone, permettrait de limiter le risque de vomissement post-prémédication à un opioïde, mais n'empêche pas les reflux gastroesophagiens (Johnson, 2014).

#### **1.3.2. Les contre-indications**

L'innocuité n'a pas été étudiée chez le jeune animal (chiots de moins de 8 semaines et chatons de moins de 16 semaines) ou chez les femelles gestantes.

#### **1.3.3. Les voies d'administration**

Le maropitant peut s'administrer par voie orale et en injectable par voie sous-cutanée et par voie intraveineuse (suite à une modification de l'AMM en 2016).

Si l'administration par voie orale ne présente aucune particularité, son administration par voie parentérale doit se faire selon certaines modalités (injection lente en IV, conservation froid pour une injection en sous-cutanée) pour ne pas induire des effets secondaires indésirables.

L'injection de maropitant par voie sous-cutanée est douloureuse et peut induire une réaction inflammatoire cutanée en région du site d'injection, car les excipients qui constituent la solution injectable sont irritants (sulphobutylether –  $\beta$  – cyclodextrin et méta-cresol). Une étude de 2009 nous propose une solution qui est de réfrigérer le maropitant avant injection. Les effets indésirables dus à l'injection sous-cutanée sont moins présents lorsque le maropitant est réfrigéré à 4°Celsius (Narishetty et al., 2009).

#### **1.3.4. Schémas posologiques**

La dose dépend de la voie d'administration :

- 2mg/kg par voie orale, une fois par jour
- 1mg/kg par voie sous-cutanée ou par voie intraveineuse, une fois par jour

Actuellement, aucune étude ne précise une durée de traitement.

#### **1.4. L'indication analgésique : une nouveauté**

##### **1.4.1. Les récepteurs NK1 et la douleur : physiopathologie**

Il est apparu que la substance P pouvait être libérée à la faveur d'une stimulation nociceptive, mécanique importante ou encore d'une inflammation. La substance P participerait donc à la transmission de l'information nociceptive dans la corne dorsale de la moelle épinière (voie afférente) (Kuraishi et al., 1989). La substance P semble activer en priorité les neurones nociceptifs. De plus, les antagonistes NK1 semblent inhiber la réponse nociceptive des neurones devant être activés par la substance P (Radhakrishnan, Henry, 1991). En conséquence se pose la question du potentiel analgésique des antagonistes des récepteurs NK1.

##### **1.4.2. Les récepteurs NK1 et la douleur : application avec le maropitant**

Depuis 2011, la médecine vétérinaire s'intéresse de plus en plus aux propriétés du maropitant notamment en matière d'analgésie.

Voici, ci-après, un tableau récapitulatif (figure 2) que nous avons réalisé, des différentes études réalisées sur le potentiel analgésique du maropitant.

Référence	Population étudiée (effectif)	Protocole anesthésique et analgésique	Protocole d'utilisation du maropitant	Résultats
<b>Effect of maropitant, a neurokinin 1 receptor antagonist, on anesthetic requirements during noxious visceral stimulation of the ovary in dogs (Boscan et al., 2011)</b>	8 Chiennes âgées de 1 an, venues pour ovariectomie par laparoscopie	Induction au sévoflurane au masque  identification de la concentration minimale alvéolaire (MAC <sub>1</sub> ) contrôle lors de la stimulation nociceptive du ligament ovarien	Administration d'une dose de charge à 1mg/kg en IV puis mise en place d'une perfusion continue (CRI) à 30µg/kg/h ⇒ Détermination de la MAC <sub>2</sub> lors de la stimulation nociceptive du ligament ovarien Administration de maropitant à 5mg/kg suivi d'une CRI à 150mg/kg/h ⇒ Détermination de la MAC <sub>3</sub> lors de la stimulation nociceptive du ligament ovarien	Diminution significative de la MAC lors de l'administration du Maropitant ce qui suggère que les antagoniste NK1 pourrait avoir une valence analgésique pertinente dans la prise en charge des douleurs viscérales imputables à l'ovariectomie
<b>Effect of maropitant, a neurokinin-1 receptor antagonist, on the minimum alveolar concentration of sevoflurane during stimulation of ovarian ligament in cats (Niyom et al., 2013)</b>	15 chattes de plus de 12 semaines, venues pour ovariectomie par laparoscopie	Induction au sévoflurane  Identification de la MAC lors de la stimulation nociceptive du ligament ovarien  Administration de buprénorphine à 20µg/kg en postopératoire	La valeur de la MAC obtenue à la suite de l'injection de 2 doses différentes :  - 1mg/kg en IV sur 5 minutes - 5 mg/kg en IV en 5 minutes	Diminution significative de la MAC lors de l'administration du maropitant. il n'y a pas de différence entre les résultats obtenue avec 1mg/kg et 5 mg/kg



<p><b>Comparison of NK-1 receptor antagonist (maropitant) to morphine as a pre anaesthetic agent of canine ovariohysterectomy (Marquez et al., 2015)</b></p>	<p>30 chiennes ASA1 venues pour ovariohysterectomie</p>	<p>Prémédication : Maropitant en SC, 2 doses testées</p> <p>Induction au Propofol puis relais isoflurane analgésie : Morphine à 0,1mg/kg IV en post opératoire selon le score de sédation</p>	<p>Maropitant en SC, 2 doses testées, 30 min avant l'induction</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Un groupe maropitant à 0,5 mg/kg en SC</li> <li>- Un groupe maropitant à 1 mg/kg en SC</li> </ul>	<p>Différence non significative avec ou sans morphine. Néanmoins diminution de l'isoflurane.</p> <p>Hypothèse : le maropitant a une valence analgésique similaire à une morphine dosée à 0,5mg/kg IV</p> <p>Observation en post-opératoire : reprise alimentaire plus précoce pour les animaux du groupe maropitant</p>
<p><b>Effect of epidural and intravenous use of neurokinin -1 (NK-1) receptor antagonist Maropitant on the sevoflurane minimum alveolar concentration (MAC) in dogs (Alvillar et al., 2012)</b></p>	<p>7 chiennes stérilisées de 25 kg</p>	<p>Induction au sévoflurane</p>	<p>Maropitant :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 1<sup>ère</sup> anesthésie : 5mg/kg en IV suivi d'une CRI à 150µg/kg/h</li> <li>- 2<sup>ème</sup> anesthésie : 2mg/kg en épidurale</li> </ul>	<p>Lors de l'administration intraveineuse, on observe une réduction significative de la MAC mais pas dans le cas d'une administration par voie épidurale ce qui sous-entend que le blocage de la remontée du stimulus nociceptif est local et non dans le système nerveux central</p>

Figure 2 : Tableau récapitulatif des sources traitant des propriétés analgésiques du maropitant en médecine vétérinaire

## 2. La kétamine chez les carnivores domestiques

La kétamine est une molécule bien connue en médecine vétérinaire et très largement en anesthésie depuis les années 60 (Schmid et al., 1999). Au début des années 2000, son action antagoniste NMDA en fait un potentiel analgésique, voire co-analgésique notamment en combinaison avec la morphine. La kétamine fait alors ses premiers pas dans le domaine de l'analgésie notamment en médecine humaine. Aujourd'hui la kétamine est très largement utilisée en médecine vétérinaire grâce à son AMM multi-espèces. Dans cette partie il s'agit de faire un point sur l'utilisation de la kétamine chez le chien et plus particulièrement de son intérêt en co-analgésie périopératoire.

### 2.1. Pharmacologie de la kétamine

#### 2.1.1. Pharmacocinétique

La kétamine (figure 3) en solution donne un mélange racémique d'énantiomère R et d'énantiomère S. Ce dernier à une plus grande affinité pour le récepteur NMDA (Oye et al., 1992).

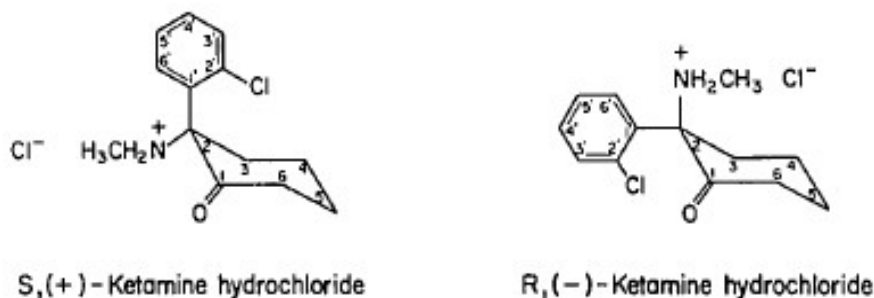


Figure 3: Structure chimique du mélange racémique de la kétamine (White, Way, Trevor 1982)

La kétamine est métabolisée par le foie principalement, via le cytochrome P450, en quatre métabolites dont la norketamine. La présence de ce métabolite peut prolonger les effets anesthésiques de la kétamine car il persiste plus longtemps dans l'organisme (Mion, Villevieille, 2013). Elle est éliminée par voie rénale et biliaire suite à une glucuronocouplage. Cette élimination est rapide avec un temps de demi-vie d'élimination de 2 à 3 heures (White et al., 1982).

Lorsque la kétamine est administrée par voie intraveineuse (IV) elle a un temps de demi-vie de moins d'une minute. La voie intramusculaire (IM) a une biodisponibilité de 95% et un pic plasmatique à 5 minutes post – injection. Du fait du métabolisme hépatique de la kétamine, la biodisponibilité par voie orale n'est que de 20% avec un pic de concentration à 20 à 30 minutes post – ingestion. La voie épidurale peut aussi être envisagée. Néanmoins les effets secondaires associés (effets psychogènes) n'en font pas une voie d'injection privilégiée (Mion, Villevieille, 2013).

## **2.1.2. Pharmacodynamie**

### **2.1.2.1. Effets respiratoires**

La kétamine permet de maintenir la capacité résiduelle fonctionnelle des poumons limitant d'éventuelle hypoxémie tissulaire peropératoire (Haas, Harper, 1992). Néanmoins il a été démontré qu'une administration trop rapide de la kétamine par voie intraveineuse pouvait provoquer une apnée transitoire (Craven, 2007).

Dans la littérature, il est rapporté que la kétamine possède un effet bronchodilatateur par son action stimulatrice des récepteurs  $\beta_2$  adrénergiques et inhibitrice du nerf vague. De plus, la kétamine permet une conservation des réflexes pharyngés et laryngés. Des spasmes laryngés peuvent alors survenir lors de l'intubation endotrachéale de l'animal (Craven, 2007).

### **2.1.2.2. Effets cardiovasculaires**

L'administration de kétamine provoque une augmentation de la fréquence cardiaque, de la pression artérielle, du débit cardiaque par l'augmentation du volume d'éjection systolique. Cette propriété peut expliquer des hypertensions peropératoires, mais elles peuvent être prises en charge en associant des benzodiazépines par exemple. Elle augmente aussi le débit sanguin cérébral et de ce fait la pression intracrânienne (Craven, 2007).

Les dysrythmies cardiaques dues à l'administration de kétamine sont peu fréquentes, mais aucune étude récente ne permet de trancher sur ce sujet (Haas, Harper, 1992).

### **2.1.2.3. Effets sur le système nerveux**

La kétamine est un agent de narcose appartenant à la classe des dissociatifs : elle dissocie le système limbique et le thalamonéocortex. Cette propriété rend impossible l'évaluation de la profondeur de narcose, car il y a conservation de certains réflexes dont le réflexe pupillaire et cornéen (Haas, Harper, 1992).

De par ses effets cardiovasculaires, la kétamine augmente la pression intracrânienne par le biais d'une augmentation du débit sanguin cérébral. Cette augmentation fait suite à une vasodilatation cérébrale et à une augmentation de la pression artérielle (Fletcher, 2002)

La kétamine agit aussi comme un antagonisme NDMA ce qui lui confère des propriétés analgésiques, co-analgésiques et plus précisément anti-hyperalgésiques (détaillé en 2.3.2).

#### **2.1.2.4. Effets sur le tractus digestif**

La kétamine provoque un ptyalisme qui peut conduire à des spasmes laryngés voire des obstructions trachéales ce qui peut compliquer l'intubation. (Craven, 2007).

#### **2.1.2.5. Autres effets rapportés**

Comme dit précédemment, l'administration de kétamine augmente le tonus musculaire (Haas, Harper, 1992).

L'induction à la kétamine peut provoquer une hausse de la pression intraoculaire pouvant durer jusqu'à 15 minutes post-administration. De plus, il peut être observé un nystagmus à la suite d'une induction à la kétamine.

La kétamine est une molécule qui franchit la barrière placentaire. Elle peut donc agir sur le fœtus si elle est utilisée lors de césarienne.

A cause ses effets cardiovasculaires positifs, la kétamine doit être évitée sur les patients hypothyroïdiens sous traitement, car elle peut provoquer des hypertensions et des tachycardies supraventriculaires (Craven, 2007).

### **2.2. Mécanisme d'action de la kétamine sur le signal nociceptif**

La kétamine agit sur différents récepteurs dont les principaux sont les récepteurs aux glutamates. Le glutamate est un acide aminé libre qui peut activer divers récepteurs coexistant sur une cellule pré ou post-synaptique. Il a 2 types de récepteurs glutamate dépendants, les récepteurs NMDA et les Non NMDA dont les récepteurs AMPA ( $\alpha$ -amino-3hydroxy-5-méthyl-4-isoxasol) et KA (kainate). Ces récepteurs sont présents dans le système nerveux et notamment dans les voies afférentes primaires et la corne dorsale de la moelle épinière. Les récepteurs NMDA sont des récepteurs multimériques, composés de 4 sous unités :

- 2 sous unités NR2 : site de liaison du glutamate
- 2 sous unités NR1 : site de liaison de la glycine

Les deux sites de liaisons doivent être occupés simultanément pour permettre l'activation du récepteur NMDA. Néanmoins il existe un mécanisme régulateur qui est le bloc magnésien voltage – dépendant qui obstrue le canal du récepteur NMDA au repos même si les deux substrats co-agonistes sont fixés. Lors que le signal nociceptif transite, il provoque une dépolarisation neuronale. Cette dépolarisation provoque une attraction entre la sous-unité NR2 et les ions  $Mg^{2+}$ , ce qui entraîne l'ouverture du canal du récepteur NMDA par effondrement de la sous-unité NR2. Cette ouverture entraîne un afflux calcique proportionnel à la dépolarisation et donc

au signal douloureux. Ce signal calcique est le point de départ de la synthèse du second messager intervenant dans la traduction sur signal nociceptif.

La kétamine agit comme un antagoniste non compétitif, il vient se fixer sur son récepteur phencyclidine qui se trouve dans le canal du récepteur ce qui obstrue partiellement ce dernier et limite l'afflux calcique et donc bloque la voie de l'intégration de la douleur. Il apparaît que l'énantiomère S de la kétamine est 3 fois plus affine que l'énantiomère R pour le récepteur phencyclidine (Mion, Villevieille, 2013)

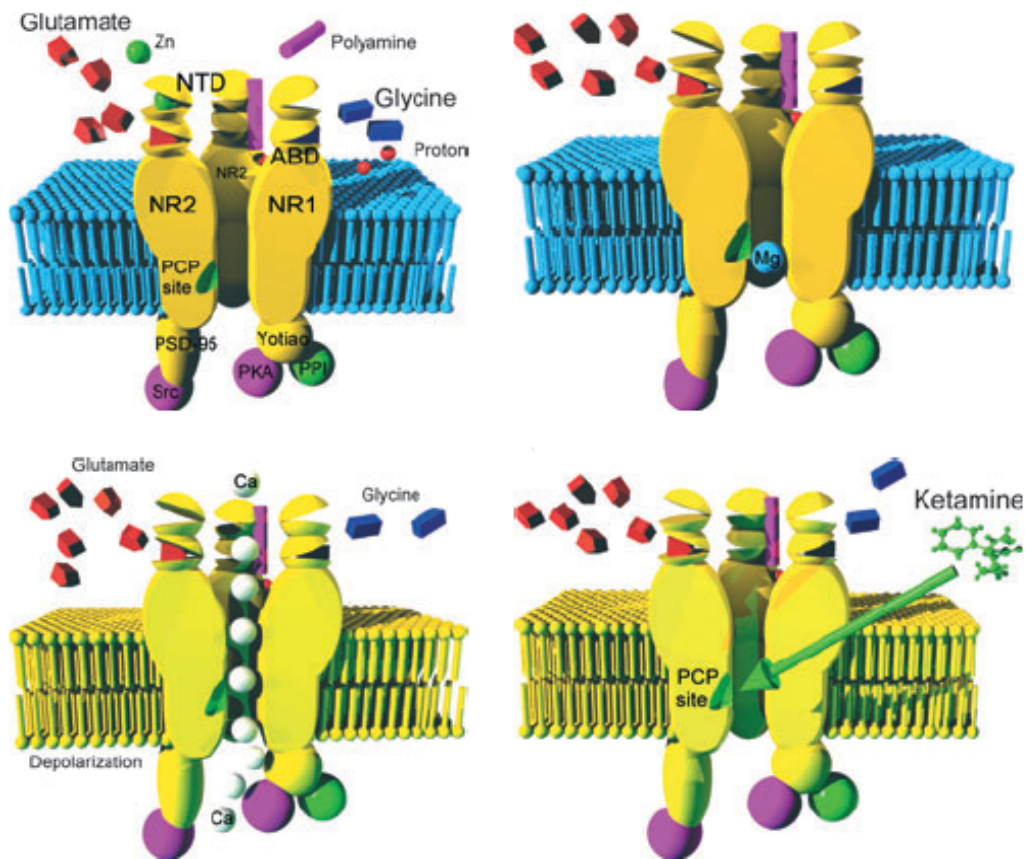


Figure 4 : Le récepteur NMDA : composition et fonctionnement (Mion, Villevieille 2013)

L'activation répétée des autres récepteurs glutamate (AMPA et KA) peuvent aider à la dépolarisation neuronale et donc à la levée du blocage de l'ion Magnésium et donc participe à la mise en place de l'hyperalgésie et des douleurs neuropathiques (Mion, Villevieille, 2013).

La kétamine peut aussi agir sur des récepteurs non-glutamate-dépendants et qui sont en lien avec la traduction du signal nociceptif. La kétamine peut se fixer sur les récepteurs aux opioïdes mu, kappa, mais la réponse analgésique est peu efficace (Hustveit et al., 1995).

Les interactions entre la kétamine et les opioïdes permettent d'expliquer les effets co-analgésiques de la kétamine. Du fait de sa faible affinité pour les récepteurs

NMDA les agonistes mu pleins sont eux-mêmes responsables d'un phénomène d'hyperalgésie. Mais en les combinant avec la kétamine on peut améliorer la prise en charge analgésique et limiter l'apparition des douleurs neuropathiques post-opératoires car on intervient sur l'ensemble des niveaux d'intégration de la douleur (Sarrau et al., 2007).

### **2.3. Utilisation clinique**

La kétamine est souvent utilisée comme inducteur et agent de maintien de la narcose. Mais elle peut être utilisée pour la contention chimique d'un animal difficile ou encore en analgésie. Actuellement, les propriétés analgésiques de la kétamine sont de plus en plus mises en avant, notamment dans le principe d'une prise en charge multimodale de la douleur (Kehlet, Dahl, 1993).

#### ***2.3.1. indication anesthésique***

De par ses effets sur le système cardiovasculaire et respiratoire, la kétamine est souvent considérée comme un agent anesthésique « safe » pour des patients jeunes, hypotendus ou en état de choc (White et al., 1982).

#### ***2.3.2. indication analgésique***

En médecine humaine, les propriétés analgésiques de la kétamine ont été largement étudiées.

Aujourd'hui les études se focalisent d'avantage sur les indications thérapeutiques quand à l'utilisation de la kétamine chez les patients critiques ou les patients plus jeunes. En comparant un grand nombre d'étude, il apparaît que la kétamine à dose infra-anesthésique à un intérêt en co-analgésie avec des opioïdes en post-opératoire immédiat ou dans la prise en charge d'état algique majeur en soins intensifs, permettant une épargne en opioïdes limitant ainsi certains de leur effets secondaires (méta-analyse faite sur 35 études) (Dahmani et al., 2011 ; Lee, Lee, 2016).

En médecine vétérinaire, la littérature faisant référence à cette utilisation de la kétamine est plus sommaire mais on y retrouve les mêmes idées. Voici un tableau récapitulant (figure 5) quelques études ayant introduit la notion de co-analgésie de la kétamine en médecine vétérinaire :

Référence	Population étudiée (effectif)	Protocole anesthésique et analgésique	Protocole d'utilisation du kétamine	Résultats
<b>The post-operative analgesic effects of ketamine after canine ovariohysterectomy— a comparison between pre- or post-operative administration (Slingsby, Waterman-Pearson, 2000)</b>	36 chiennes venues pour ovariohystérectomie en 3 groupes : - Groupe contrôle - Groupe kétamine ( 2,5mg/kg à l'induction et NaCl à l'extubation)- Groupe kétamine 2 ( NaCl à l'induction et 2,5mg/kg à l'extubation )	Prémédication à l'Acépromazine (0,05mg/kg) 45 min avant l'induction Induction au thiopental Anesthésie gazeuse à l'halothane Analgésie : Carprofène 4mg/kg en Sous cutanée	2 moments d'injection de la kétamine : 2,5mg/kg IV - A l'induction Ou - A l'extubation	Une seule administration de Kétamine à dose infra-anesthésique permet d'améliorer l'analgésique en post injection immédiat mais ne permettent pas d'éviter l'apparition d'hyperalgésie.
<b>Use of low doses of ketamine administered by constant rate infusion as an adjunct for postoperative analgesia in dogs (Wagner et al., 2002)</b>	27 chiennes venues pour amputation du membre thoracique répartir en 2 groupes :	Prémédication : - Glycopyrolate 0,01mg/kg en SC - Morphine 1 mg/kg Induction : propofol à 6mg/kg IV Maintenance : isoflurane CRI de fentanyl de 1 à 5 µg/kg/h pendant les premières 18heures	Le groupe kétamine : - Bolus à 0,5mg/kg avant la chirurgie - CRI à 10µg/kg/minute pendant la chirurgie - CRI à 2µg/kg/minute pendant les premières 18heures post opératoire	L'association de la kétamine au protocole analgésique permet de diminuer l'état algique de l'animal en post opératoire de chirurgie orthopédique invasive.
<b>Effects of postoperative ketamine infusion on pain control and feeding behaviour in bitches undergoing</b>	27 chiennes venues pour exérèse de chaîne mammaire, répartie en 3 groupes  - Groupe contrôle - Groupe kétamine forte	Prémédication : Acépromazine à 0,05mg/kg en IM associé à de la morphine à 0,2 mg/kg IM 20 minutes plus tard Induction : propofol à 4mg/kg IV Maintenance : isoflurane	Groupe kétamine à faible dose : bolus à 150µg/kg en IV suivi d'une CRI à 2 µg/kg/minute  Groupe kétamine à fort dose : bolus à 700µg/kg en IV suivi	Aucune épargne morphine n'est observée entre les 3 groupes. Néanmoins l'étude démontre que l'administration postopératoire d'un bolus de kétamine à 700µg/kg

<b>mastectomy (Sarrau et al., 2007)</b>	dose - Groupe kétamine faible dose	Post opératoire : - Bolus de morphine à 0,1mg/kg	d'une CRI à 10µg/kg/minute  Administration durant les 6heures postopératoires immédiates	suivi de la mise en place d'une CRI à 10µg/kg/minute permet une reprise alimentaire précoce en comparaison des autres groupes étudiés.
<b>Effect of dexmedetomidine, morphine-lidocaine-ketamine, and dexmedetomidine-morphine- lidocaine-ketamine constant rate infusions on the minimum alveolar concentration of isoflurane and bispectral index in dogs (Ebner et al., 2013)</b>	6 chiens en bonne santé	Anesthésie à l'isoflurane	3 associations testées CRI Ringer lactate et dexmédéthomidine à 0,5µg/kg/h Ou CRI MLK (morphine sulfate 0,2mg/kg/h, lidocaïne 3mg/kg/h, kétamine 0,6mg/kg/h) Ou CRIDLK (dexmédéthomidine 0,5µg/kg/h, morphine sulfate 0,2mg/kg/h, lidocaïne 3mg/kg/h, kétamine 0,6mg/kg/h)	La kétamine en CRI en association avec de la morphine, de la lidocaïne et de la dexmédéthomidine provoque une diminution significative de la MAC.

Figure 5 : Tableau récapitulatif des sources traitant des propriétés co-analgésique de la kétamine en médecine vétérinaire



La kétamine prend donc part à l'analgésie multimodale peropératoire et postopératoire, mais aussi à plus long terme : limiter l'apparition d'hyperalgésie.

### **2.3.3. Contre-indications**

De par sa pharmacodynamie, la kétamine à dose anesthésique est contre-indiquée lors d'hypertension artérielle, d'insuffisance cardiaque sévère, d'hypertension intracrânienne.

### **2.3.4. Voies d'administration**

La kétamine peut être administrée par voie intraveineuse (IV) ce qui lui permet de saturer rapidement les récepteurs. Elle peut aussi être administrée par voie intramusculaire (IM), intrarectale (IR), orale, intranasale (Mion, Villevieille, 2013).

### **2.3.5. Schémas posologiques**

En monothérapie dans un objectif de contention chimique ou anesthésique, la kétamine peut être administrée à forte dose : 5 à 10mg/kg en IV et 11 à 22 mg/kg en IM.

Dans une optique d'analgésie multimodale, la kétamine peut s'administrer en perfusion continue à raison de 10µg/kg/min jusqu'à 6 heures post-opératoire avec un bolus de charge à 750µg/kg lors que celle-ci est en association avec de la morphine (Sarrau et al., 2007).

La kétamine peut aussi se retrouver en perfusion continue associée à des opioïdes et à de la lidocaïne (perfusion « LMK ») : Morphine : à 0,2 mg/kg/h, Kétamine à 0,6mg/kg/h et lidocaïne à 3mg/kg/h qui peut être mise en place en préopératoire, lors d'une prise en charge en urgence (Ebner et al., 2013).

Le moment de l'administration de la kétamine peut aussi avoir son importance, notamment dans l'apparition ou non de l'hyperalgésie post opératoire. En effet il a été constaté que lorsque l'analgésie est bien menée de la prémédication au postopératoire incluse, on pouvait s'attendre à la non-apparition d'hyperalgésie comme l'illustre la figure 4 (Woolf, Chong, 1993).

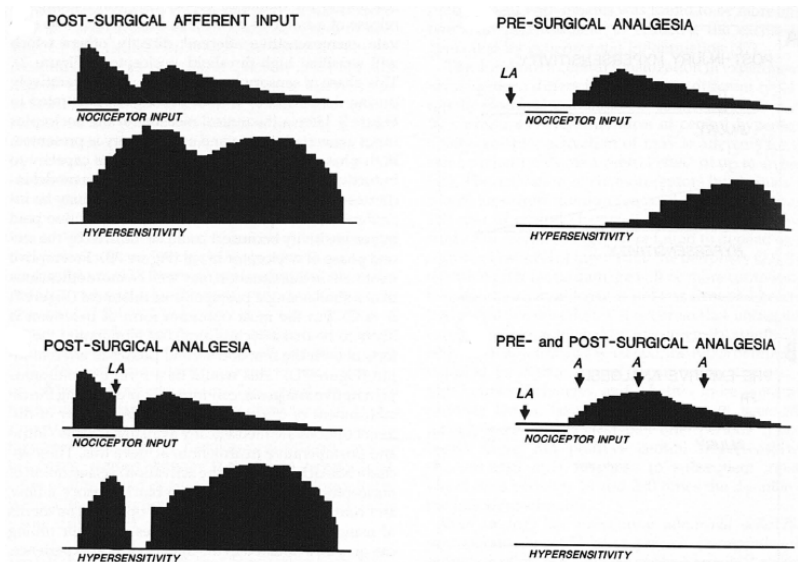


Figure 6 : Effet analgésique selon le moment de l'administration (Woolf, Chong 1993)

### 3. Problématique

La kétamine et le maropitant sont deux molécules couramment utilisées en médecine vétérinaire. La kétamine à dose infra-anesthésique en association avec des opioïdes a d'ores et déjà démontré son efficacité en tant que co-analgésique et ce lors d'utilisation en perfusion continue en post-opératoire. Mais son utilisation en per-opératoire ne fait pas l'objet de beaucoup d'études, de même qu'aucune étude ne traite des conséquences sur le confort de l'animal en post-opératoire lors d'utilisation stricte en per-opératoire.

Concernant le maropitant, la bibliographie faisant référence à son potentiel analgésique est plus allégée. Il s'agit de comparaison en maropitant seul contre morphine seule, sur la MAC d'isoflurane qui constitue un indicateur indirect de l'état algique de l'animal en per-opératoire. Néanmoins il est observé, dans l'étude la plus récente (Marquez et al., 2015), que les animaux ayant reçu du maropitant ont une reprise alimentaire plus précoce que ceux du groupe morphine seule. Le maropitant seul présenterait donc une valence analgésique intéressante dans la prise en charge algique de l'animal. On peut alors s'interroger sur l'intérêt de le coupler à la morphine qui est l'opioïde le plus souvent utilisé en analgésie per- et post-opératoire.

Notre étude expérimentale a pour objectif principal de démontrer la pertinence clinique d'une co-analgésie morphine-kétamine à dose infra-anesthésique ou morphine-maropitant versus morphine seule, lors d'intervention de convenance (ovariectomie ou ovario-hystérectomie chez la chienne ASA  $\leq 2$ ). Notre problématique est donc la suivante : les associations citées précédemment permettent-elle d'améliorer le confort de la chienne en per-opératoire et en post-opératoire ?



## **PARTIE 2 : DEMARCHE EXPERIMENTALE**

### **1. Matériel et méthode**

#### **1.1. Procédure générale**

Il s'agit d'une étude prospective randomisée en double aveugle contre placebo, réalisée chez des chiennes présentées aux consultations du Centre Hospitalier Universitaire Vétérinaire de Toulouse en vue de la réalisation d'une ovariectomie ou d'une ovariohystérectomie de convenance.

Le protocole expérimental a satisfait les exigences du comité d'éthique local (SSA\_2016\_14). Un consentement éclairé spécifique est également signé par chaque propriétaire d'animal satisfaisant aux critères d'inclusion de l'étude (Annexe 1).

Au moment de la prémédication, les chiennes sont randomisées en 3 groupes (tirage au sort selon une table de randomisation effectuée au préalable) : le premier groupe ou groupe placebo reçoit en prémédication une association acépromazine (0.05 mg/kg IV) -morphine (0.1 mg/kg, IV); le deuxième groupe ou groupe maropitant reçoit la même association médicamenteuse précédée d'une administration de maropitant (1 mg/kg, IV lente); un troisième groupe ou groupe kétamine reçoit la même association et recevra, après intubation, un bolus de kétamine (750 µg/kg, IV) suivi d'une perfusion continue (10 µg/kg/min) jusqu'au réveil de l'animal. L'ensemble des animaux recevront le même nombre d'injections de même volume afin de respecter le protocole en aveugle ; la personne procédant à l'administration n'a pas connaissance du groupe dans lequel a été assigné l'animal.

L'induction de la narcose se réalise avec du propofol en titration, en IV lente, jusqu'à ce que l'animal puisse être intubé (4-8 mg/kg, IV). La maintenance de la narcose est entretenue avec de l'isoflurane (sous 100 % d'O<sub>2</sub>) dont le pourcentage est modulé selon le degré de narcose désiré (Objectif : stade III plans 2 et 3 selon Guesdel). Un cathéter artériel (artère métatarsienne droite ou gauche) est mis en place afin d'obtenir la pression artérielle de manière invasive.

La fluidothérapie peropératoire à visée préventive de l'hypotension consiste en une perfusion d'isotonique salée (NaCl 0,9%) à un débit de 10ml/kg/h.

L'entretien de l'analgésie per et postopératoire (20 heures post-extubation) consiste en des boli de morphine (0.1 mg/kg), administrés selon des conditions citées ultérieurement (Cf. paragraphe 1.3.2.2).

L'ensemble de la procédure générale ainsi que l'ensemble des paramètres étudiés sont décrits selon la figure 7.

Tirage au sort / Randomisation :

- Groupe témoin : ACP + Morphine
- Groupe Maropitant : Maropitant + ACP + Morphine
- Groupe Kétamine : ACP + Morphine + Kétamine (Bolus + CRI)

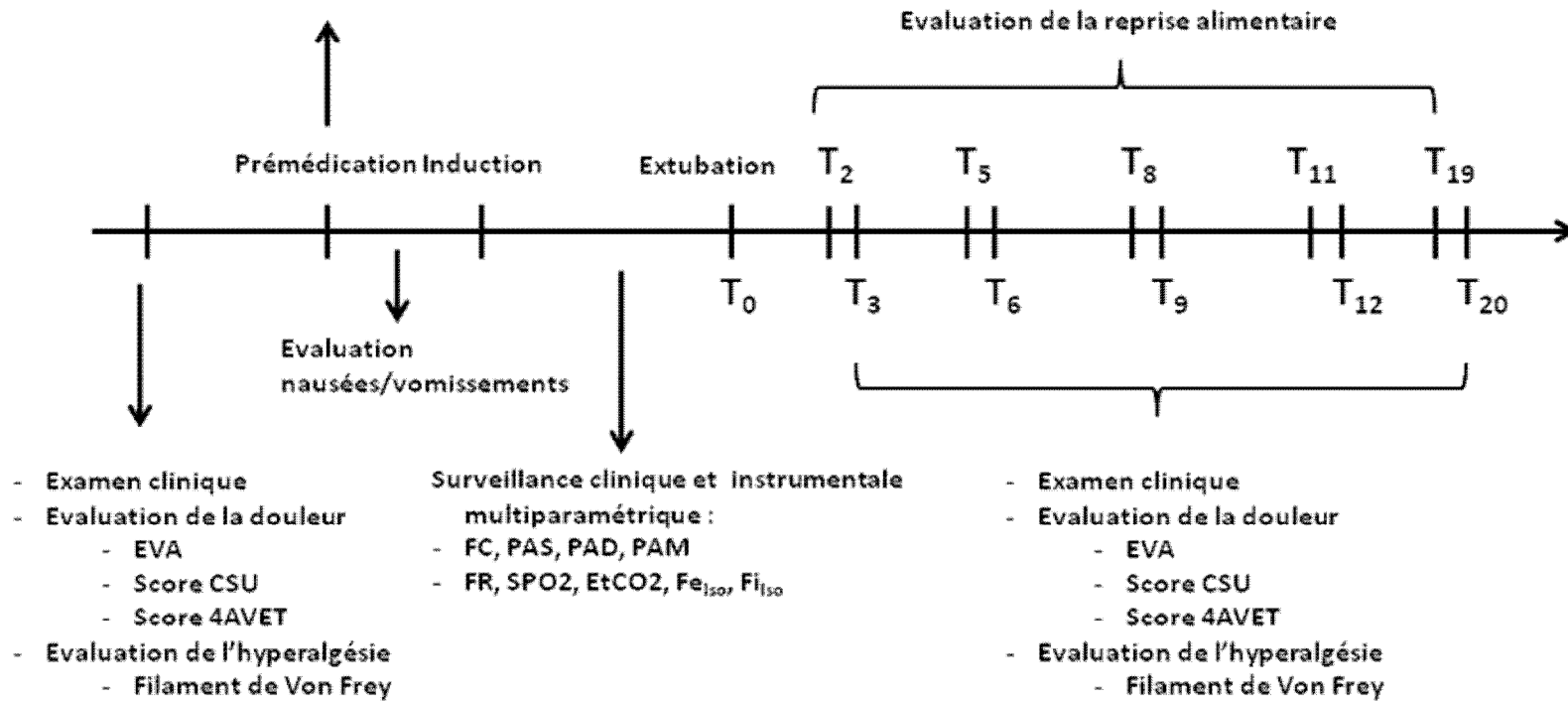


Figure 7 : Schéma expérimental général

## **1.2. La population**

### **1.2.1. Critères d'inclusion**

Les animaux inclus dans l'étude sont des chiennes présentées aux consultations du Centre Hospitalier Universitaire Vétérinaire de l'ENVT en vue de la réalisation d'une ovariectomie ou d'une ovariohystérectomie de convenance, stade ASA  $\leq 2$ , âgées de 6 mois à 10 ans, et pesant plus de 7 kg. La période d'inclusion s'étend de janvier à Juillet 2017.

### **1.2.2. Critères d'exclusion**

Sont exclues *a priori* de l'étude, les chiennes :

- nécessitant conjointement une intervention chirurgicale supplémentaire
- de race brachycéphale (bouledogue français, bouledogue anglais, boxer, carlin) ou appartenant à des races à forte prévalence de la mutation du gène « MDR1 » ou « ABCB1 » (colley, berger australien, berger blanc suisse, border collie)
- souffrant, ayant souffert de troubles hépatiques ou ayant une biochimie hépatique significativement anormale (ALAT, PAL hors de l'intervalle de référence) est exclu de l'étude.

Les animaux pourront aussi être exclus *a posteriori* s'ils ont présenté une complication per-opératoire nécessitant un traitement spécifique, c'est-à-dire des médicaments dont la nature diffère avec ceux prévus initialement dans l'étude ou si des données sont manquantes.

## **1.3. Paramètres étudiés**

### **1.3.1. Anesthésie**

Durant la période per-opératoire, voici les données qui seront mesurées :

- Durée (Induction – extubation)
- Surveillance clinique de la profondeur de la narcose (stades Guesdel)
- Surveillance clinique et instrumentale multiparamétrique (GE healthcare clinical systems, N°6454778, Finlande) : cardiovasculaire (FC, Pression artérielle systolique, diastolique et moyenne obtenue de façon invasive), respiratoire (FR, ETCO<sub>2</sub>, SpO<sub>2</sub>, fractions inspirée Fi<sub>ISO</sub> et expirée Fe<sub>ISO</sub> en isoflurane) et métabolique (température).

### **1.3.2. Analgésie**

#### **1.3.2.1. Evaluation de la douleur**

La douleur est toujours évaluée par le même observateur à l'aide de :

- Une échelle visuelle analogue (EVA) (score 0-10) (Annexe 2)
- Une grille d'évaluation simplifiée : Grille Colorado State University (CSU) (score 0-4) (Annexe 3)
- Une grille d'évaluation multiparamétrique : Grille d'évaluation de la douleur de l'Association vétérinaire pour l'Anesthésie et l'Analgésie (grille 4AVET) non modifiée (score 0-18) (Annexe 4)

Une évaluation de l'hyperalgésie est aussi conjointement réalisée à l'aide d'un filament de Von Frey électronique (Electronic Von Frey, Model EVF3, ID-TECH-BIOSEB, France). L'évaluation consiste en l'application d'une pression assimilable à un stimulus douloureux, c'est-à-dire suffisante pour déclencher une réaction de l'animal : essai de se soustraire au stimulus douloureux, augmentation de la fréquence respiratoire, tourne la tête vers la zone d'application de la pression, gémit, essaie de mordre... À la moindre réaction de l'animal, le stimulus est arrêté et la mesure de pression correspondante (en gramme) est notée. L'opération est répétée 3 fois successivement pour chaque point de pression. Les sites où sont réalisés les points de pression sont les suivants :

- coussinet central du membre thoracique gauche considéré comme témoin négatif
- A 0cm de la plaie opératoire à gauche et à droite
- À 5 cm de la plaie opératoire à gauche et à droite
- À 10 cm de la plaie opératoire à gauche et à droite

Les points de pression sont précisés au feutre noir sauf ceux sur la région directement adjacente à plaie chirurgicale.

L'ensemble de ces évaluations sont réalisées par le même investigateur (CRM) avant tout stimulus douloureux, juste avant la prémédication (Ti) puis 3 heures (T3), 6 heures (T6), 9 heures (T9), 12 heures (T12) et 20 heures (T20) post-extubation. Cette évaluation de la douleur est systématiquement précédée d'un examen clinique complet : FC, FR, TRC, couleur des muqueuses et température.

### ***1.3.2.2. Gestion de l'analgésie***

Le design expérimental concernant la prise en charge analgésique est récapitulé dans la figure 8.

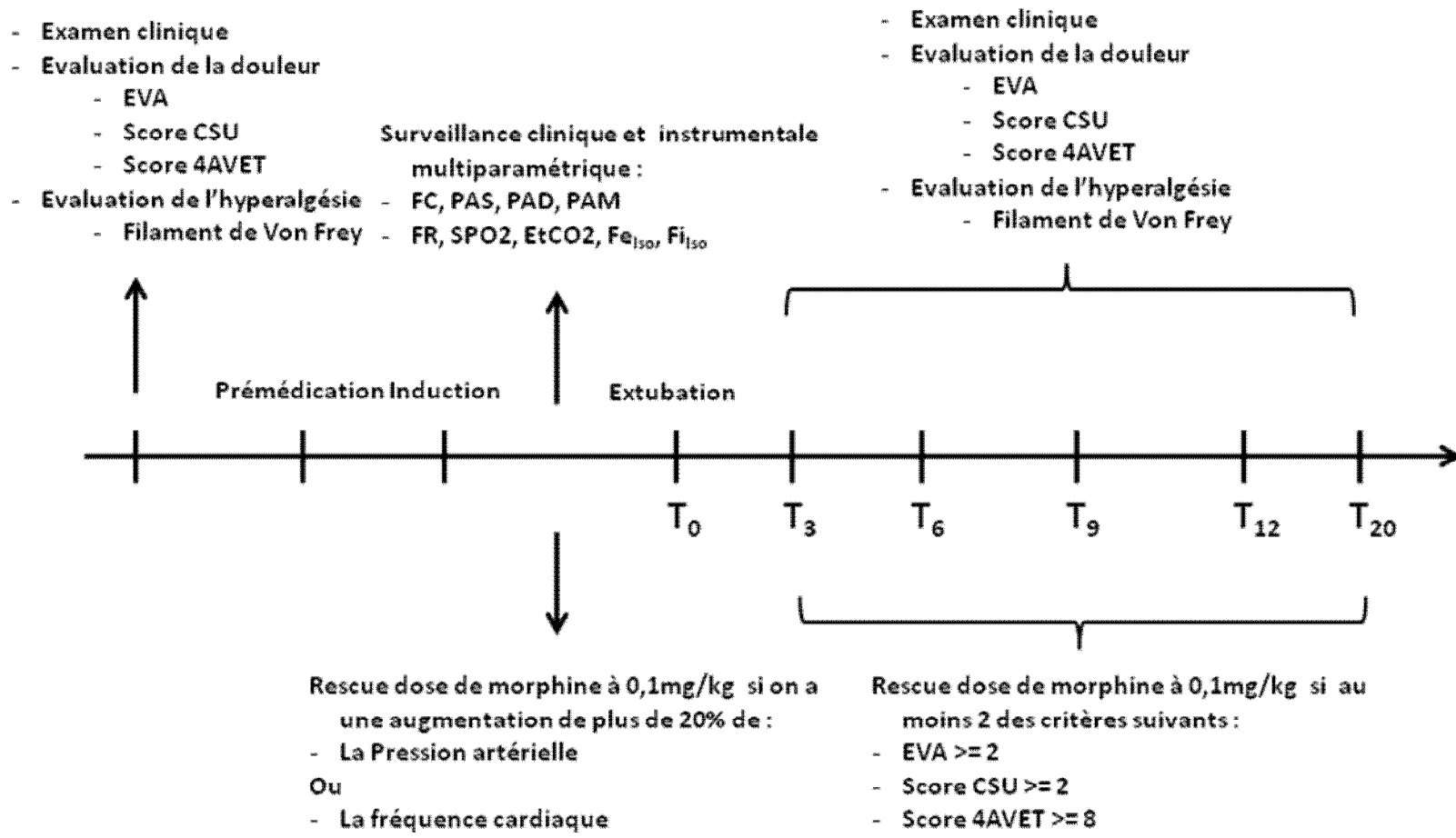


Figure 8 : Schéma expérimental de la prise en charge analgésique



Un bolus de morphine (0.1 mg/kg, IV) (ou rescue dose) est administré :

- Durant la période per-anesthésique / per-chirurgicale

En cas d'augmentation de 15 à 20% de la fréquence cardiaque et/ou de la pression artérielle (PAS, PAD, ou PAM) par rapport à la mesure du temps précédent. Si ce bolus ne suffit pas à restaurer la fréquence cardiaque et/ou la pression artérielle, l'animal reçoit de nouveau une dose de morphine (0,1mg/kg, IV). Un animal ne reçoit pas plus de 3 rescues doses consécutives.

- Durant la période post-anesthésique / post-intubation

Si au moins 2 des critères suivants sont validés :

- Score EVA  $\geq$  5
- Score 4AVET  $\geq$  8
- Score CSU  $\geq$  2

### **1.3.3. Reprise alimentaire**

L'hospitalisation pouvant être un frein à la reprise alimentaire, l'opérateur commence par une sortie du chien à l'extérieur puis commence la prise alimentaire par une petite stimulation pour encourager l'animal à manger. La gamelle est ensuite laissée 20 min à disposition du chien puis elle est retirée et pesée (Balance Proline, kitchenscale, KSR1, précision au gramme près, Chine). L'évaluation de la reprise alimentaire est réalisée à T2, T5, T8, T11 et T19 post-extubation avec une alimentation appétante (a/d Hill's, apport calorique 1037,04 kcal/kg)

Le besoin énergétique basal de (BER) l'animal est obtenu avec la formule suivante :

$$\text{BER} = 70 \times P^{0,75} \text{ kcal/jour}$$

De cette formule est tirée la quantité devant être mangée par l'animal afin de couvrir ce besoin journalier. Le pourcentage de couverture des besoins énergétiques a alors été calculé comme étant le rapport entre le taux énergétique de la ration consommée spontanément et le BER, obtenu à l'aide d'une formule empirique, x100 à chacun des temps.

**Figure 9 : Schéma expérimental de la reprise alimentaire**

### **1.3.4. Score de sédation**

La sédation est évaluée de 0 à 3 :

- 0 : aucun changement comportemental n'est observé.
- 1 : l'animal est légèrement somnolent, il répond aux stimuli extérieurs
- 2 : l'animal est somnolent mais réagit un peu aux stimuli extérieurs, il peut se déplacer seul malgré un état d'équilibre précaire. Une procidence de la membrane nictitante est présente.

- 3 : l'animal est somnolent, il ne répond pas aux stimuli extérieurs et n'est pas capable de se déplacer seul. Une proci-dence de la membrane nictitante peut être présente.

Une évaluation de la sédation est réalisée selon les critères cités précédemment :

- 5 à 10 min après la prémédication
- 3 heures (T3), 6 heures (T6), 9 heures (T9), 12 heures (T12) et 20 heures (T20) post-extubation

### **1.3.5. Evaluation des nausées/vomissements : absence ou présence**

Par rapport aux nausées :

- 0 : le chien n'est pas nauséux
- 1 : le chien est nauséux : ptyalisme, léchage, mâchouillement

Par rapport aux vomissements :

- 0 : absence de vomissement
- 1 : vomissement(s)

L'évaluation est réalisée après la prémédication et en post – opératoire après l'injection d'une rescue dose

### **1.3.6. Evaluation des borborygmes digestifs : absence ou présence**

Afin d'objectiver d'éventuels effets digestifs des différents protocoles, l'opérateur est amené à évaluer la présence ou l'absence de borborygmes chez l'animal à T3, T6, T9, T12 et T20 post-extubation :

- 0 : absence de borborygmes
- 1 : présence de borborygmes

### **1.3.7. Produits utilisés**

Acépromazine (CALMIVET®, Vetoquinol, France) ; Propofol (PROPOVET®, Axience, France) ; morphine (MORPHINE CHLORHYDRATE®, Aguetant, France) ; Maropitant (CERENIA®, Pfizer, Etat-Unis), Amoxicilline – Acide Clavulanique (AUGMENTIN®, Laboratoire GlaxoSmithKline, France)

### **1.3.8. Statistiques**

Les comparaisons intergroupes ont été réalisées au moyen d'un test de Kruskal-Wallis bilatérale. Une valeur de p-Value <0,05 étant considérée comme illustrant une valeur significative. Entre les 3 groupes (comparaison intergroupe), des

lors que la valeur est considérée comme significative (p-Value <0,05), elle est notée (\*).

## 2. Résultats

Les résultats sont exprimés en moyennes +/- écart-types standards à la moyenne

### 2.1. La population

#### 2.1.1. Ages des chiennes

Groupe Placebo	Groupe Maropitant	Groupe Ketamine
17,5 (+/- 8,2)	15,5 (+/- 6,2)	32 (+/- 24)

Figure 10 : Les différentes tranches d'âges des chiennes

Aucune différence significative n'est mise en évidence.

#### 2.1.2. Répartition des poids

Groupe Placebo	Groupe Maropitant	Groupe Kétamine
23,4 (+/- 4,3)	17,2 (+/- 7,8)	21,2 (+/- 5,6)

Figure 11 : Répartition du poids des chiennes dans chaque groupe

Aucune différence significative n'est mise en évidence

#### 2.1.3. Population raciale

Groupe Placebo		Groupe Maropitant		Groupe Kétamine	
Croisée	Pure race	Croisée	Pure race	Croisée	Pure race
3	3	3	3	3	2

Figure 12 : Répartition raciale

Aucune différence significative n'est mise en évidence

#### 2.1.4. Répartition selon le type de chirurgie réalisée

16 des 17 chiennes incluse dans l'étude ont subi une ovariohystérectomie.

En bilan, aucunes différences significatives intra-groupe et inter-groupe ne sont mise en évidence.

## 2.2. L'anesthésie

Les paramètres cliniques sont étudiés entre 20 minutes et 120 minutes après l'induction de l'anesthésie.

### 2.2.1. La durée de l'anesthésie

La durée de l'anesthésie correspond au temps entre l'induction et l'extubation (figure 13).

	<b>Groupe Placebo</b>	<b>Groupe Maropitant</b>	<b>Groupe Kétamine</b>
<b>Durée de l'anesthésie</b>	153,8 +/- 32,2	162,2 +/- 41,8	179,4 +/- 21,8

Figure 13 : Durée de l'anesthésie

Aucune différence significative (figure 14) n'est notée entre les temps d'anesthésie des 3 groupes (p-Value >0,05).

	<b>Groupe Placebo</b>	<b>Groupe Maropitant</b>	<b>Groupe Kétamine</b>
<b>Groupe Placebo</b>	1	0,360	0,173
<b>Groupe Maropitant</b>	0,360	1	0,624
<b>Groupe Kétamine</b>	0,173	0,624	1

Figure 14 : P-Value comparatives des 3 groupes concernant les durées d'anesthésie

### 2.2.2. Les marqueurs indirects de la douleur en per-anesthésie

#### 2.2.2.1. Comparaison des fréquences cardiaques per-anesthésique

On note que la fréquence cardiaque reste stable entre 100 et 120 bpm, sans variations significatives (P-value > 0,05) entre les groupes et ce à tous les instants de mesure (figure 15).

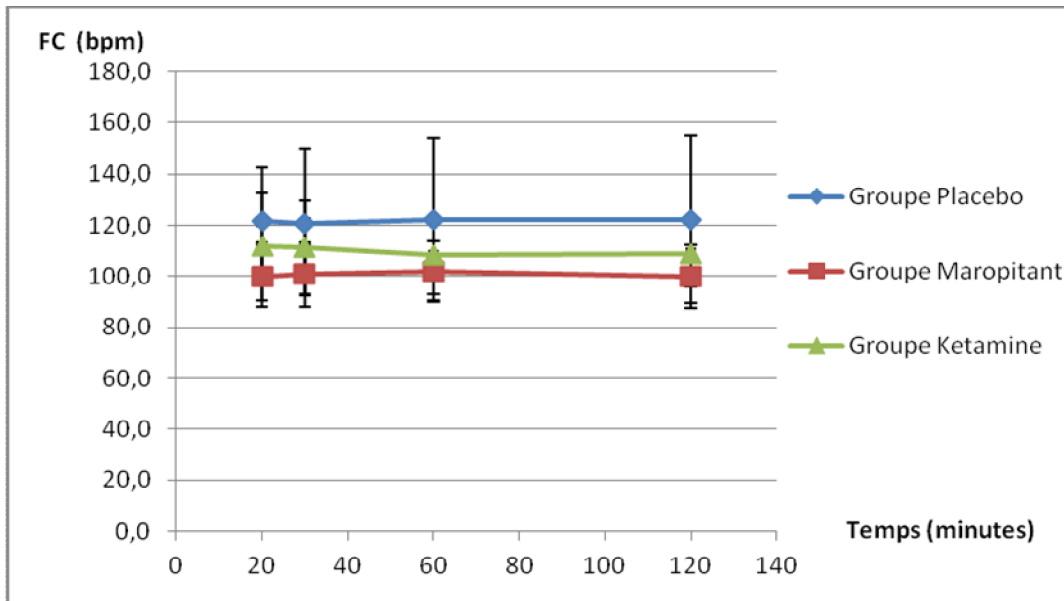


Figure 15 : Evolution de la fréquence cardiaque per-anesthésique

### 2.2.2.2. Comparaison des pressions artérielles systoliques (PAS) et moyennes (PAM) per-anesthésiques

Pour les 3 groupes on note une augmentation de la pression artérielle systolique durant la procédure (figure 16). Il apparaît que le groupe kétamine et le groupe maropitant ont des valeurs de PAS moindre que le groupe Placebo. Cependant, aucune différence significative entre les 3 groupes n'est mise en évidence (P-value > 0,05).

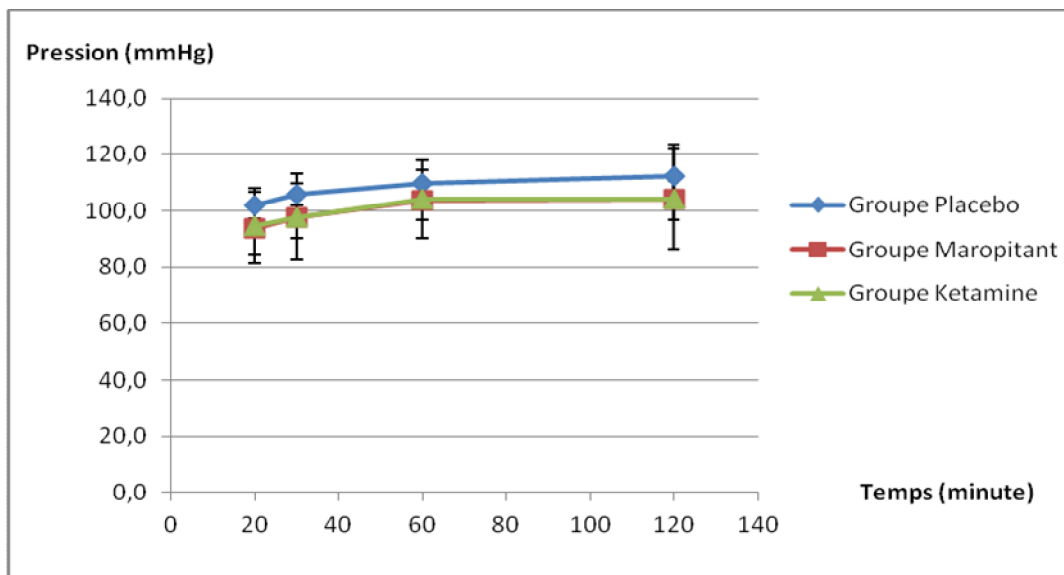


Figure 16 : Evolution de pression artérielle systolique moyenne per-anesthésique

Quant à la PAM, elle apparait comme stable (environ 75mmHg +/-5mmHg) sur l'intervalle de temps défini pour les 3 groupes sans différences significative (P-Value >0,05) (figure 17).

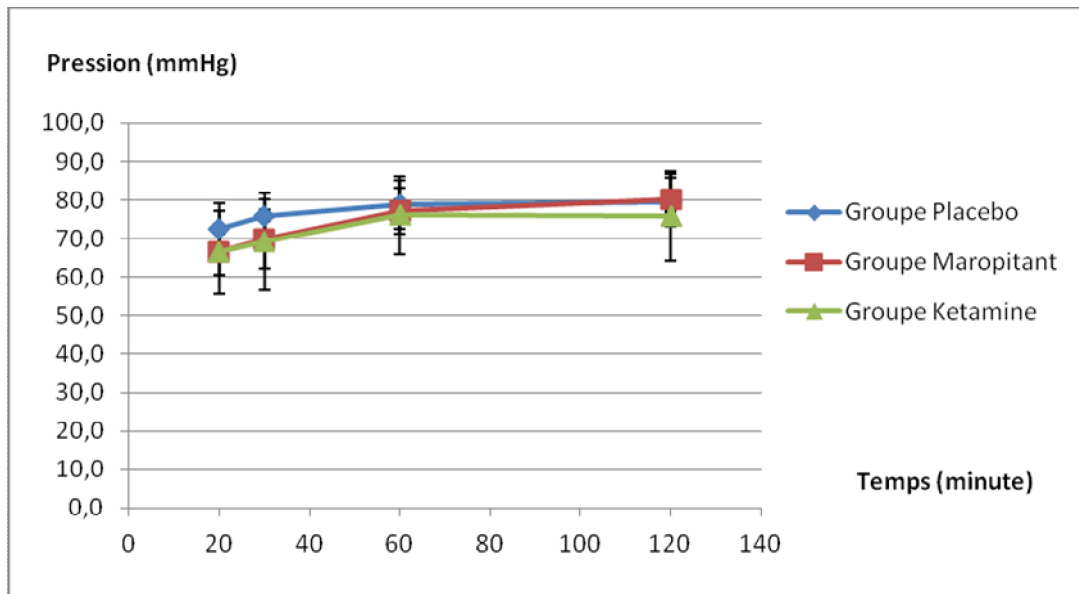


Figure 17 : Evolution de pression artérielle moyenne per-anesthésique

### 2.2.3. Les gaz anesthésiques

#### 2.2.3.1. Comparaison des Fi ISO moyennes per-anesthésiques

La Fi ISO reste stable autour d' 1,5 % d'isoflurane inspirée en moyenne (figure 18). Aucune différence significative entre les groupes n'est mise en évidence.

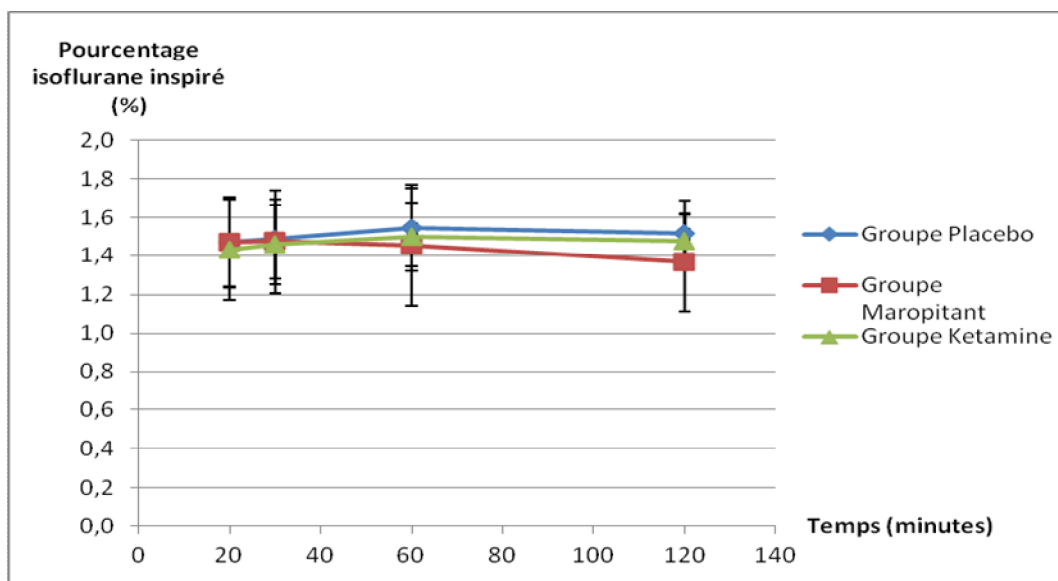


Figure 18 : Evolution de la Fi ISO moyenne en per-anesthésie

### 2.2.3.2. Comparaison des Fe ISO moyennes per- anesthésiques

Aucune tendance particulières ni de différence significative n'est mis en évidence entre les 3 groupes.

## 2.3. L'analgésie

### 2.3.1. Comparaison des besoins morphinique des 3 groupes en peropératoire

Dans un premier temps, nous avons évalué l'épargne morphine entre les 2 groupes sur la période peropératoire (figure 19).

	<b>Groupe Placebo</b>	<b>Groupe Maropitant</b>	<b>Groupe Kétamine</b>
<b>Nombre de rescue dose</b>	1,66 +/- 1,03	1,5 +/- 1,05	1,6 +/- 0,58

Figure 19 : Besoin morphinique des 3 groupes en peropératoire

Aucune différence significative n'est mise en évidence (figure 20).

	<b>Groupe Placebo</b>	<b>Groupe Maropitant</b>	<b>Groupe Kétamine</b>
<b>Groupe Placebo</b>	1	0,902	0,888
<b>Groupe Maropitant</b>	0,902	1	0,797
<b>Groupe Kétamine</b>	0,888	0,797	1

Figure 20 : Tableau récapitulatif des p-value de comparaison des besoins morphiniques entre les 3 groupes en peropératoire

Dans un second, nous avons réalisé une appréciation du temps entre l'administration de la morphine en prémédication et la première rescue dose (figure 21).

	<b>Groupe Placebo</b>	<b>Groupe Maropitant</b>	<b>Groupe Kétamine</b>
<b>Intervalle de temps entre les 2 premières morphines ( minute)</b>	100,4 +/- 65,1	153,3 +/- 115,6	83,1 +/- 44,6

Figure 21 : Intervalle de temps entre les 2 premières morphines en per-opératoire

Malgré une tendance en faveur d'un intervalle de temps plus long pour les chirurgies du groupe maropitant, aucune différence significative n'est mise en évidence entre les 3 groupes (figure 22).

	<b>Groupe Placebo</b>	<b>Groupe Maropitant</b>	<b>Groupe Kétamine</b>
<b>Groupe Placebo</b>	1	0,103	0,465
<b>Groupe Maropitant</b>	0,103	1	0,410
<b>Groupe Kétamine</b>	0,465	0,410	1

Figure 22 : Tableau récapitulatif des p-value de comparaison des intervalles de temps entre les 2 premières morphines entre les 3 groupes en peropératoire

### **2.3.2. En post-opératoire**

#### **2.3.2.1. Comparaison du besoin morphine des 3**

##### **groupes en postopératoire**

De la même manière qu'en peropératoire, une évaluation de l'épargne morphine est réalisée en étudiant le nombre moyen de rescue dose en post-opératoire. On notera que tout les animaux reçoivent au moins une rescue dose 3 heures après l'extubation (figure 23).

	<b>Groupe Placebo</b>	<b>Groupe Maropitant</b>	<b>Groupe Kétamine</b>
<b>Nombre de rescue dose</b>	1,3 +/- 0,51	1,2 +/- 0,75	1,8 +/- 0,83

Figure 23 : Besoin morphinique des 3 groupes en postopératoire

Aucune différence significative n'est mise en évidence entre les 2 groupes (figure 24).

	<b>Groupe Placebo</b>	<b>Groupe Maropitant</b>	<b>Groupe Kétamine</b>
<b>Groupe Placebo</b>	1	0,751	0,327
<b>Groupe Maropitant</b>	0,751	1	0,199
<b>Groupe Kétamine</b>	0,327	0,199	1

Figure 24 : Tableau récapitulatif des p-value des comparaisons des besoins morphiniques entre les 3 groupes

#### **2.3.2.2. L'apparition d'hyperalgésie**

Afin d'évaluer l'apparition d'hyperalgésie, nous avons étudié l'évolution de la force des stimuli appliqué à l'aide du filament de Voan-Frey sur la période postopératoire. Aucune différence significative n'est notée entre chaque mesure des témoins de chaque groupe (figure 25).



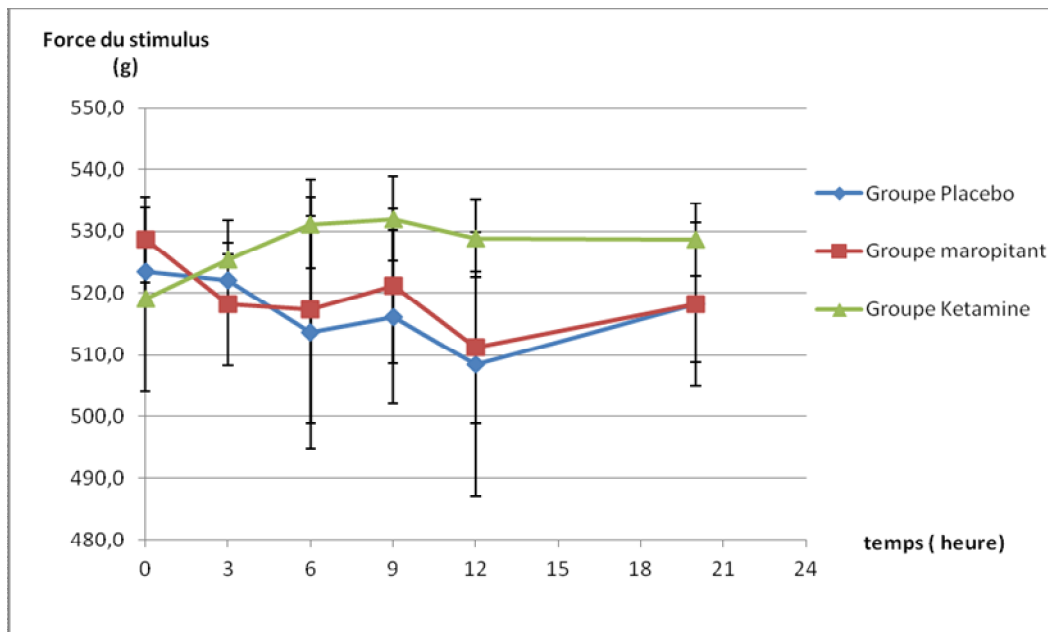


Figure 25 : Evolution des mesures du Test témoin

Les évolutions observées sont semblables selon que les mesures soient faites à gauche ou à droite.

- A 0cm de la plaie

La force nécessaire pour déclencher un stimulus diminue significativement entre le T0 (en préopératoire) et les mesures à T3, T6, T9 et T12. Puis elle augmente au cours du postopératoire sans être significativement différente entre les différents temps de mesures. Nous ne notons aucune différence significative entre les groupes à chaque prise de mesure post-opératoire (  $p$ -value  $>0,5$ ) ( figure 26).

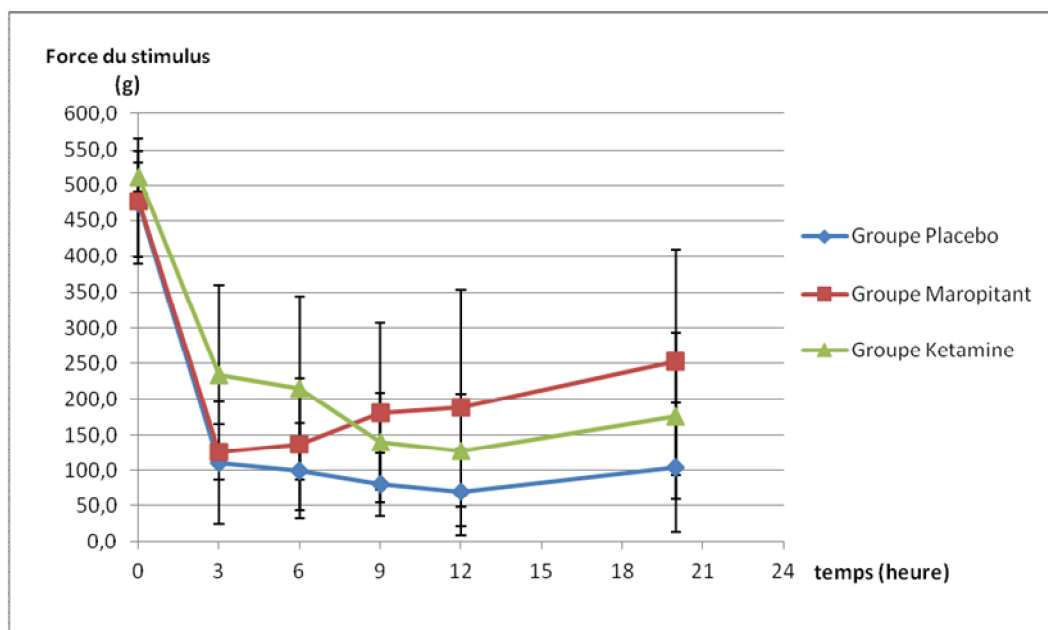


Figure 26 : Test Voan Frey à 0cm à gauche de la plaie

Ces observations sont concordantes avec les mesures réalisées sur le côté droit de la plaie (Annexe 5).

- A 5 cm de la plaie

Comme les mesures à 0 cm de la plaie, nous notons une diminution entre la mesure en préopératoire et la mesure à T3 post opératoire. Néanmoins cette diminution n'est pas significative pour les mesures à gauche de la plaie contrairement aux mesures à droite. Lors des mesures suivantes, les résultats sont plus variables et aucune tendance ne se détache entre les groupes. Aucune différence significative entre les groupes n'est mise en évidence pour les mesures du côté gauche (figure 27) et du côté droit (annexe 6) (p-value >0,05).

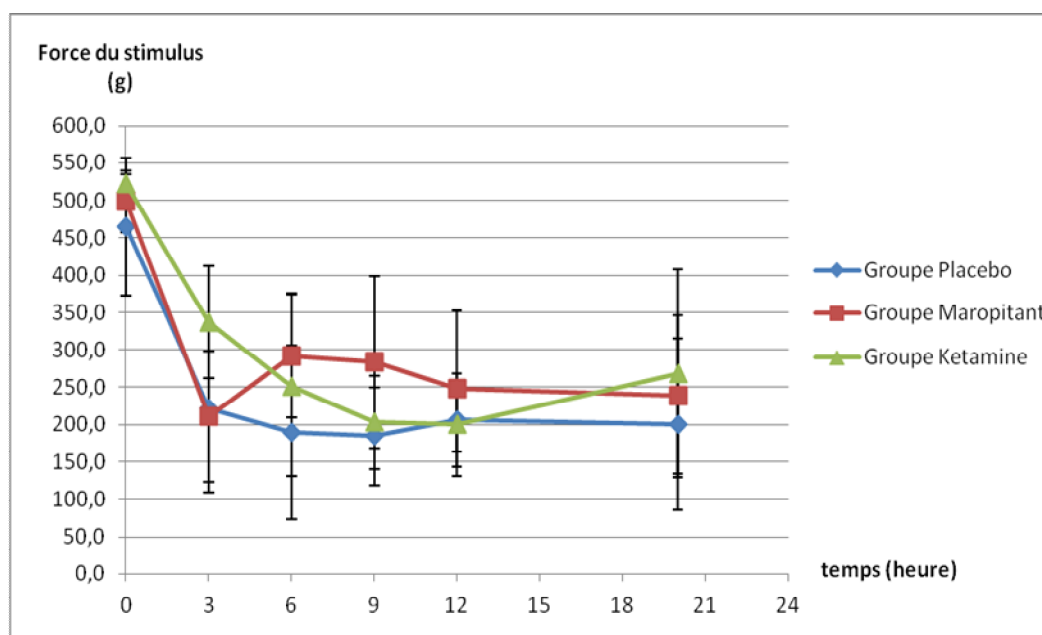


Figure 27 : Test Voan Frey à 5 cm à gauche de la plaie

- A 10 cm de la plaie (annexe 7 et 8)

Les observations sont identiques à celles faites pour les mesures à 5 cm. On note que les forces déclenchant un stimulus sont supérieures dans les 3 groupes à celles enregistrées à 5cm et à 0cm de la plaie.

## 2.4. La reprise alimentaire

### 2.4.1. Pourcentage de couverture du BER

Au cours de la première journée d'hospitalisation recouvrant les temps de mesure T2, T5, T8, T11, on note 2 instants présentant des différences significatives. En effet à T5 le groupe maropitant couvre 44% (+/- 22%) de son BER ce qui est significativement supérieur (P-value 0,016) au pourcentage de couverture du groupe kétamine à cet instant T soit 5 % (+/- 5%). De même à T8, le pourcentage de

couverture du groupe maropitant (soit 40% +/- 18%) est significativement supérieur (p-value = 0,010) au pourcentage de couverture du groupe kétamine (soit 8% +/-8%). Néanmoins les pourcentages de couverture du BER du groupe maropitant et le groupe kétamine ne sont pas significativement différents de celui du groupe Placebo (figure 28).

A T20 aucune différence significative du pourcentage de couverture du BER n'est observée entre les groupes.

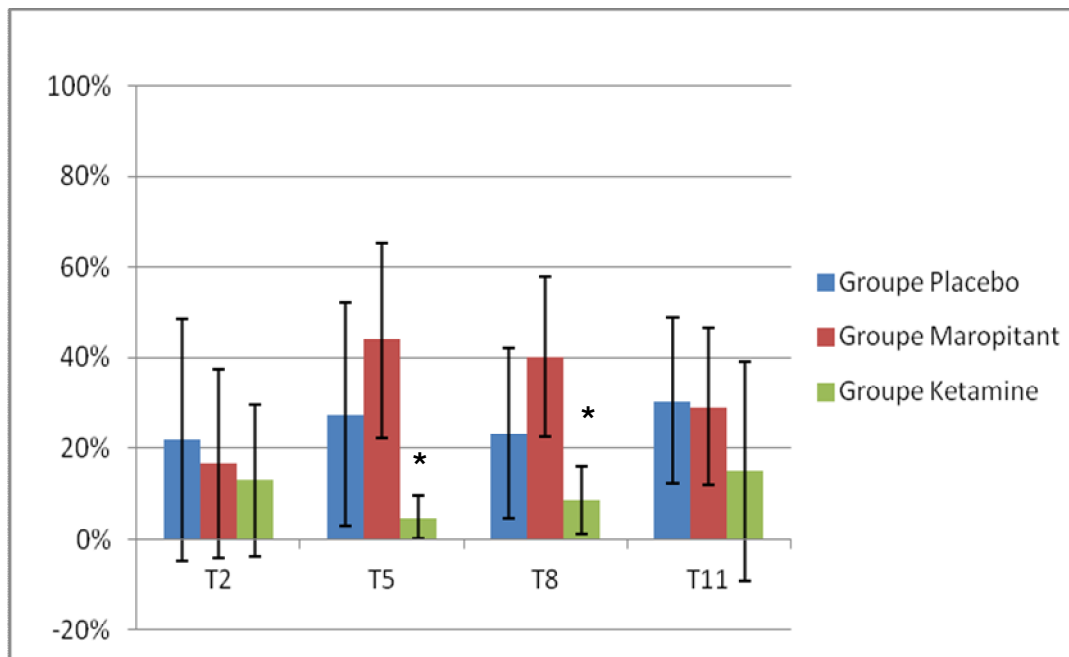


Figure 28 : Pourcentage de couverture du BER

#### 2.4.2. Pourcentage de couverture cumulée du BER

Jusqu'à 8h post-extubation, les pourcentages de couverture cumulée du BER de chaque groupe ne sont pas significativement différents (figure 29).

A T8, le pourcentage de couverture cumulée du BER du groupe maropitant est de 101% +/- 34% ce qui est significativement (p-value = 0,025) supérieure à celui du groupe kétamine (26% +/-22%)

A T11, le pourcentage de couverture cumulée du groupe maropitant est de 130% +/- 38%. Ce pourcentage est significativement supérieur à celui du groupe kétamine qui est de 41,2% +/- 18,1 (p-value = 0,007). Aucune différence significative n'est mise en évidence entre le groupe placebo et les deux autres groupes.

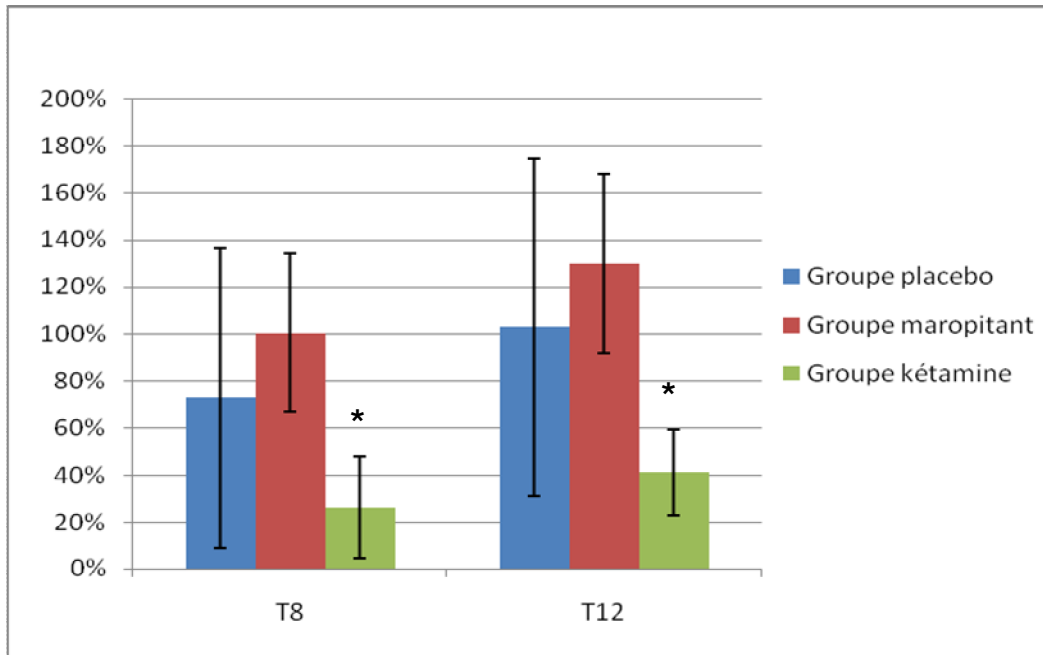


Figure 29 : Pourcentage de couverture cumulé du BER à T8 et T12

### 3. Discussion

Les résultats de notre étude montrent que seul le maropitant administré conjointement à la morphine permet une amélioration du confort post-opératoire immédiat chez les chiennes ayant subi une ovariectomie ou une ovario-hystérectomie. Cela se traduit par une meilleure couverture des besoins énergétiques de repos ainsi qu'une reprise alimentaire plus précoce. Ces résultats vont dans le sens des observations faites par Marquez (Marquez et al., 2015) qui constate que les animaux recevant du maropitant se réalimentent plus rapidement que les autres animaux.

Plusieurs hypothèses peuvent être avancées pour « expliquer » cette observation, bien que ni nos résultats expérimentaux, ni une revue de la bibliographie ne permettent de les étayer totalement. En premier lieu, cette observation pourrait trouver son origine dans l'effet anti-nauséeux du maropitant, qui est son indication première. Néanmoins, dans notre étude, il a été remarqué que les animaux du groupe Maropitant présentaient un état nauséeux similaire aux autres groupes ce qui est en accord avec les observations faites dans la littérature (Lorenzutti et al., 2016). Une autre hypothèse pourrait être l'action du maropitant sur les récepteurs NK1. Cependant, aucun élément de la littérature ne permet de les localiser notamment en région hypothalamique où se situent les centres de la faim. De même, on ne peut exclure un rôle orexigène du maropitant bien que non décrit actuellement dans la littérature.

Cette amélioration du confort post-opératoire chez les chiennes du groupe maropitant pourrait alors tout de même s'expliquer par un effet co-analgésique du maropitant, bien que non directement mis en évidence par notre étude expérimentale. En effet, les scores de douleur obtenus ne sont pas significativement différents entre les groupes et ce, à tous les temps de l'évaluation. Cependant, les grilles d'évaluation multiparamétriques utilisées pour établir ces scores de douleur restent actuellement des outils non validés et peuvent en outre ne pas être assez sensibles pour mettre en évidence une différence minimale, lorsqu'elle existe, entre les groupes. Cependant, le fait que les scores de douleur ne soient pas significativement différents entre les groupes, autorise à s'intéresser à la consommation d'analgésique (morphine), qui pourrait être un autre indicateur de l'existence d'une co-analgésie. Or, aucune épargne morphinique n'est non plus constatée durant les périodes per- et post-anesthésiques entre les 3 groupes. L'effet d'épargne morphinique demeure cependant difficile à mettre cliniquement en évidence, d'autant plus que les chiennes de notre étude ont une consommation morphinique totale globalement faible quel que soit le groupe auquel elles appartiennent. Outre la consommation de morphine, la consommation d'agent anesthésique de la narcose peut aussi être le reflet d'une meilleure couverture analgésique. En effet, le besoin d'agent de narcose est moins important lorsque la couverture analgésique est optimale. A ce titre, on peut observer une tendance allant dans le sens d'une consommation moindre d'isoflurane pour les animaux du groupe maropitant. Néanmoins, aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les 3 groupes contrairement aux observations reportées dans la littérature (Boscan et al., 2011 ; Marquez et al., 2015 ; Niyom et al., 2013).

Nos résultats ne démontrent donc pas non plus la pertinence clinique de l'utilisation conjointe du maropitant et de la morphine durant la période per-anesthésique, dans un souci d'amélioration de la réduction et/ou de la potentialisation des agents halogénés de la narcose.

En outre, les résultats obtenus concernant la kétamine à dose infra-anesthésique sont à la fois surprenants et « décevants ». En effet, une étude précédente de notre équipe montrait des résultats différents en terme de comportement alimentaire (Sarrau et al., 2007). Après une mammectomie, des chiennes recevant une perfusion continue de kétamine à dose infra-anesthésique durant 8 heures post-opératoires couvraient la quasi-totalité de leur besoins énergétiques en comparaison aux chiennes du groupe placebo. Néanmoins des éléments diffèrent entre les deux études.

Dans notre étude, la kétamine est seulement administrée durant la période per-opératoire alors que dans l'étude de 2007, elle était administrée seulement durant la période post-opératoire. Compte tenu de la durée d'action de la kétamine à ces doses-là, cela peut expliquer l'absence de résultats significatifs concernant la reprise alimentaire entre les groupes kétamine et placebo de notre étude.

En outre, la nature des interventions chirurgicales est différente et par voie de conséquence, leur influence sur le développement d'allodynie et d'hyperalgésie

également. L'hyperalgésie est notamment associée à un emballement du système NMDA lors d'état algique intense et/ou de longue durée. De par ses effets antagonistes sur les récepteurs NMDA, la kétamine est alors souvent présentée comme un médicament permettant de limiter l'apparition de ce phénomène. Or, dans l'étude de 2007, il s'agissait de mammectomie, une chirurgie cutanée invasive et délabrante, pouvant être à l'origine de mécanismes d'auto-amplification de la douleur, responsables à terme d'allodynie et d'hyperalgésie. Dans notre étude, les chiennes subissent une ovariectomie ou une ovariohystérectomie, qui s'apparente en fait à une laparotomie, générant une douleur aiguë par excès de nociception, de « courte durée », qui n'est donc pas forcément associé au développement d'allodynie ou d'hyperalgésie. Ainsi, la possible existence d'hyperalgésie a été approchée par la méthode du filament de Von Frey. Nous n'avons pas noté de différence significative dans les résultats du test au filament de Von Frey entre les groupes et ce, à tous les temps. On peut donc émettre l'hypothèse que la douleur due à la nature de la chirurgie choisie dans notre protocole expérimental n'est pas assez longue et/ou intense pour déclencher les mécanismes d'amplification de la douleur conduisant au développement d'allodynie et d'hyperalgésie.

Cependant, la principale limite de notre étude réside dans le faible effectif de chaque groupe. Les résultats non significatifs et/ou inattendus peuvent donc provenir d'une analyse statistique manquant de puissance. Le groupe kétamine est par exemple celui qui regroupe le moins d'individus. Bien que les populations des 3 groupes ne présentent pas de différence significative, l'expression d'un état algique chez l'animal demeure individu-dépendant : la population est hétérogène face à la douleur au sein d'un même groupe. De plus, la douleur est un symptôme clinique difficile à quantifier et il n'y a pas d'outils directs validés pour l'évaluer. Enfin, la longueur de l'intervention peut aussi avoir eu son influence dans l'intensité de la douleur.

Le maropitant administré conjointement à la morphine permet une amélioration du confort post-opératoire chez la chienne après une ovariectomie, illustrée par une meilleure couverture des besoins énergétiques et une reprise alimentaire plus précoce. Cependant, nos résultats expérimentaux comme une revue de la littérature ne permettent pas d'étayer avec certitude le mécanisme qui en est à l'origine. Toutefois, du fait de cette observation clinique encourageante, de l'action connue anti-NK1 du maropitant et du rôle de ces récepteurs dans les phénomènes d'auto-amplification de la douleur, il apparaît intéressant en médecine vétérinaire de tester l'utilisation de ce médicament dans d'autres situations cliniques, « plus propices » au développement des phénomènes d'allodynie et d'hyperalgésie comme certaines interventions chirurgicales (chirurgies cutanées délabrantes, amputations de membre, thoracotomies...) ou indications médicales (brûlures...).



## CONCLUSION

Cette étude permet de conclure qu'il y a peu d'intérêt à utiliser le maropitant en association à la morphine en pré-médication lors d'ovariectomie.

Bien qu'aucune des méthodes évaluations de la douleur utilisées dans cette étude n'apporte de résultat significatif, le maropitant améliore le confort en post-opératoire en permettant un reprise alimentaire précoce et plus rapide.

Cette étude pourrait être poursuivie afin de compléter les groupes par un nombre de cas plus élevé afin de gagner en puissance statistique.

De plus il pourrait être intéressant de réaliser une étude portant sur d'autres chirurgies plus invasives (chirurgie osseuse, chirurgie abdominale lourde comme des entérotomies, entérectomies, gastrotomies, mammectomies).





# ANNEXES :

## Annexe 1 : Consentement éclairé



ETIQUETTE

### Consentement éclairé du propriétaire

Je soussigné(e) ....., propriétaire de .....

Autorise par la présente que ma chienne ..... participe à l'étude clinique suivante : « Intérêt du Maropitant dans la prise en charge péri-opératoire du chien en comparaison avec la kétamine » réalisée par Mlle MARCHAL Charlie Rose, étudiante en 5<sup>e</sup> année à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, sous la supervision du Dr VERWAERDE (DMV, MSc, PhD, dipl ECVECC) et du Dr JOURDAN (DMV, attachée d'enseignement de recherche).

Cette étude clinique consiste à étudier les effets du Maropitant (Cerenia, Pfizer), médicament vétérinaire couramment utilisé dans la gestion des états vomitif des animaux de compagnie en prémédication ainsi que la kétamine, molécule fréquemment utilisée en anesthésie, sur des chiennes lors de procédure d'ovariectomie ou d'ovario-hystérectomie. Il s'agit d'une étude en double aveugle. L'animal recevra soit injection de maropitant, soit une injection de kétamine, soit injection d'un placebo en complément du protocole anesthésique prévu et validé par un enseignant. L'utilisation du maropitant et de la kétamine se fait en accord avec son autorisation de mise sous le marché. L'objectif étant d'évaluer l'état algique de l'animal à chaque instant pour le prendre en charge le plus précisément possible.

..... sera gardée en hospitalisation, 24h post-opératoire, afin poursuivre la prise en charge de la douleur.

En cas d'incident péri-opératoire, l'animal sera exclu de l'étude afin de faciliter la prise en charge nécessaire pour l'animal.

Je certifie avoir eu connaissance de toutes les informations relatives à la participation de mon animal à cette étude expérimentale, ainsi qu'avoir pris connaissance des risques inhérents à la chirurgie et à l'anesthésie.

Signature de la personne en charge de la thèse

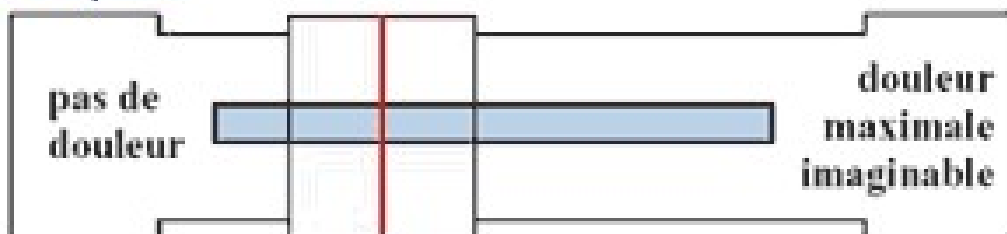
Le ..... A Toulouse

Signature du propriétaire

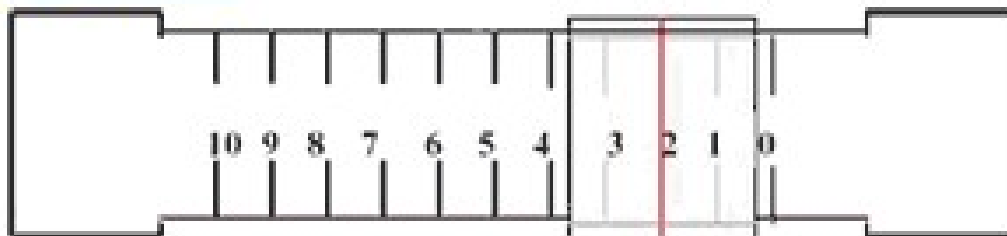
## Annexe 2 : Echelle visuelle analogue (EVA)

### EVA : ECHELLE VISUELLE ANALOGIQUE

Face patient



Face de mesure

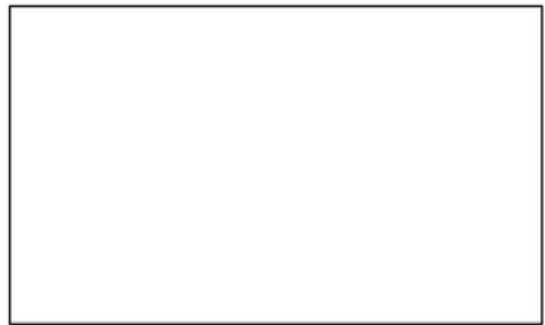


# Annexe 3 : Grille d'évaluation CSU



Date \_\_\_\_\_

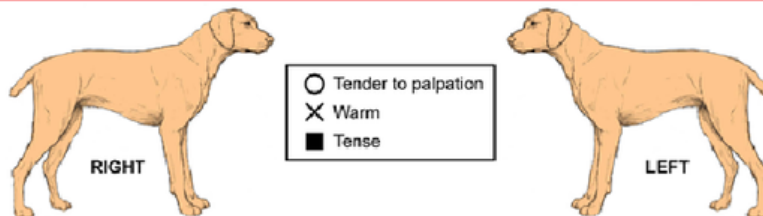
Time \_\_\_\_\_



Colorado State University  
 Veterinary Medical Center  
 Canine Acute Pain Scale

Rescore when awake  Animal is sleeping, but can be aroused - Not evaluated for pain  
 Animal can't be aroused, check vital signs, assess therapy

Pain Score	Example	Psychological & Behavioral	Response to Palpation	Body Tension
0		<input type="checkbox"/> Comfortable when resting <input type="checkbox"/> Happy, content <input type="checkbox"/> Not bothering wound or surgery site <input type="checkbox"/> Interested in or curious about surroundings	<input type="checkbox"/> Nontender to palpation of wound or surgery site, or to palpation elsewhere	Minimal
1		<input type="checkbox"/> Content to slightly unsettled or restless <input type="checkbox"/> Distracted easily by surroundings	<input type="checkbox"/> Reacts to palpation of wound, surgery site, or other body part by looking around, flinching, or whimpering	Mild
2		<input type="checkbox"/> Looks uncomfortable when resting <input type="checkbox"/> May whimper or cry and may lick or rub wound or surgery site when unattended <input type="checkbox"/> Droopy ears, worried facial expression (arched eye brows, darting eyes) <input type="checkbox"/> Reluctant to respond when beckoned <input type="checkbox"/> Not eager to interact with people or surroundings but will look around to see what is going on	<input type="checkbox"/> Flinches, whimpers cries, or guards/pulls away	Mild to Moderate Reassess analgesic plan
3		<input type="checkbox"/> Unsettled, crying, groaning, biting or chewing wound when unattended <input type="checkbox"/> Guards or protects wound or surgery site by altering weight distribution (i.e., limping, shifting body position) <input type="checkbox"/> May be unwilling to move all or part of body	<input type="checkbox"/> May be subtle (shifting eyes or increased respiratory rate) if dog is too painful to move or is stoic <input type="checkbox"/> May be dramatic, such as a sharp cry, growl, bite or bite threat, and/or pulling away	Moderate Reassess analgesic plan
4		<input type="checkbox"/> Constantly groaning or screaming when unattended <input type="checkbox"/> May bite or chew at wound, but unlikely to move <input type="checkbox"/> Potentially unresponsive to surroundings <input type="checkbox"/> Difficult to distract from pain	<input type="checkbox"/> Cries at non-painful palpation (may be experiencing allodynia, wind-up, or fearful that pain could be made worse) <input type="checkbox"/> May react aggressively to palpation	Moderate to Severe May be rigid to avoid painful movement Reassess analgesic plan



Comments \_\_\_\_\_

## Annexe 4 : grille 4AVET non modifiée



### CLINICAL ASSESSMENT OF PAIN



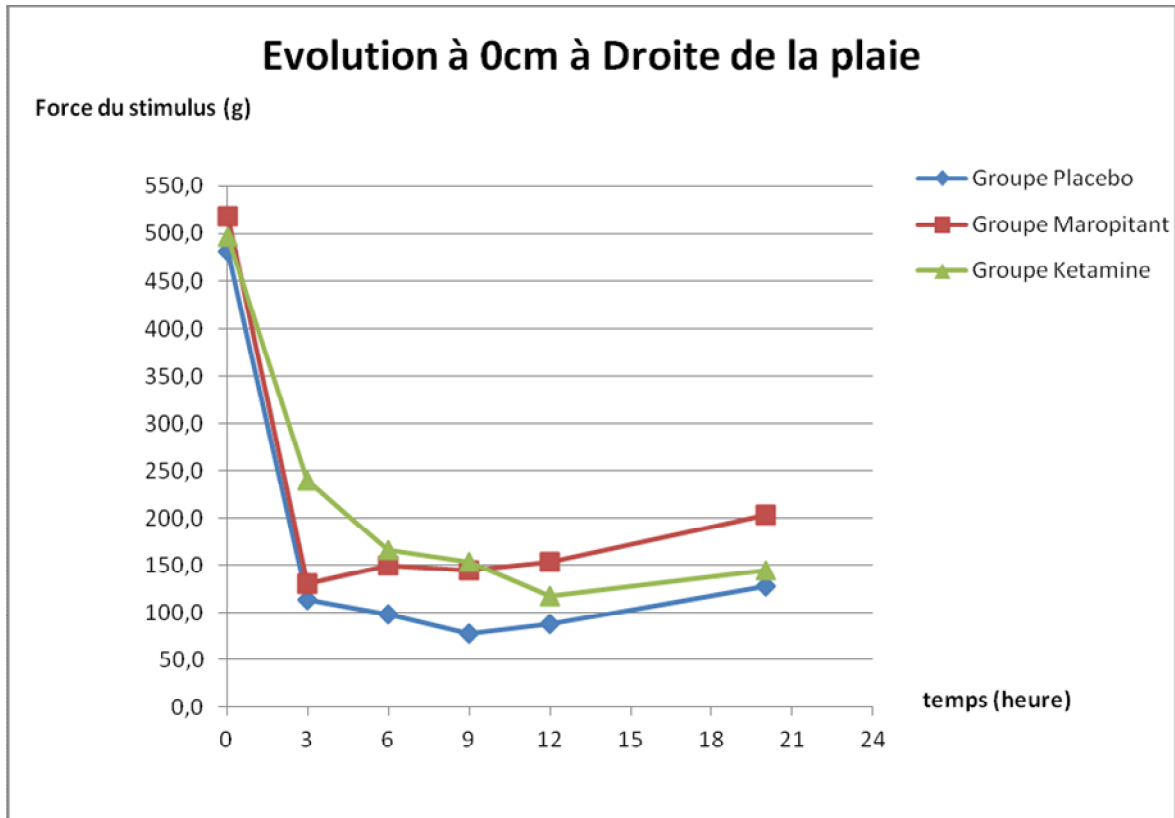
Identification: \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

#### Date and time

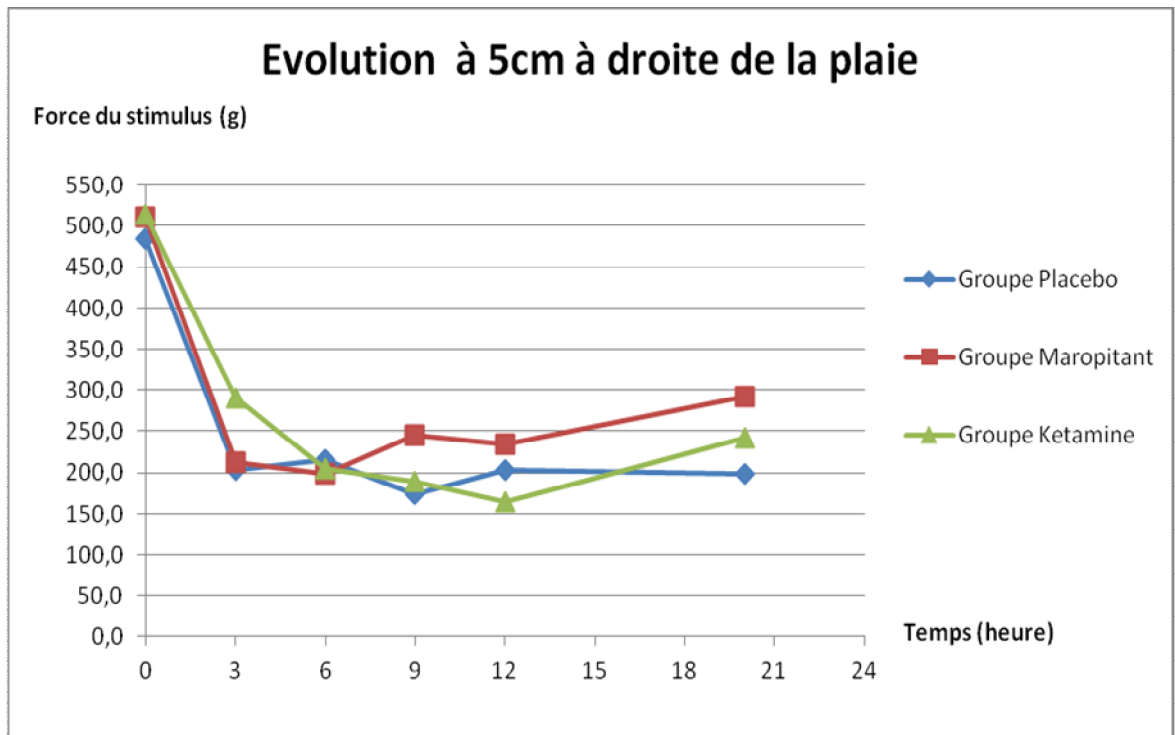
		:	:	:	:
Subjective overall rating	No pain	0	0	0	0
	Intolerable pain	1	1	1	1
		2	2	2	2
		3	3	3	3
General attitude	Among the following signs:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	• Exhibits respiratory changes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	• Moans	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	• Archs its back	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	• Remains in an antalgic posture	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Appears agitated or despondent	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
• Loses its appetite	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
• Stares at, chews or licks the affected area	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
• Limp, moves around with difficulty or reluctantly	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	- No signs observed	0	0	0	0
	- 1 sign observed	1	1	1	1
	- 2 to 4 signs observed	2	2	2	2
	- 5 to 8 signs observed	3	3	3	3
Interactive behaviour	Recognizes and responds to stroking and voice commands	0	0	0	0
	Responds guardedly	1	1	1	1
	Does not respond immediately	2	2	2	2
	Does not respond or responds in an aggressive manner	3	3	3	3
Heart rate	Initial value <input type="text"/>				
	≤ 10% increase	0	0	0	0
	11-30% increase	1	1	1	1
	31-50% increase	2	2	2	2
> 50% increase or not assessable	3	3	3	3	
Reaction to handling of affected area	No visible or audible reaction	0	0	0	0
	- after 4 handlings				
	Visible or audible reaction	1	1	1	1
	- at 4th handling	2	2	2	2
- at 2nd and 3rd handling	3	3	3	3	
- at 1st handling or not assessable					
Intensity of reaction	No response	0	0	0	0
	Responds meekly, tries to get away	1	1	1	1
	Turns head or protests	2	2	2	2
	Tries to escape or attack, or not assessable	3	3	3	3
TOTAL SCORE	1 to 5 : mild pain				
	6 to 10 : moderate pain				
	11 to 15 : severe pain				
TREATMENT					

Copyright © 1998-2005, Université de Montréal, Département de Médecine

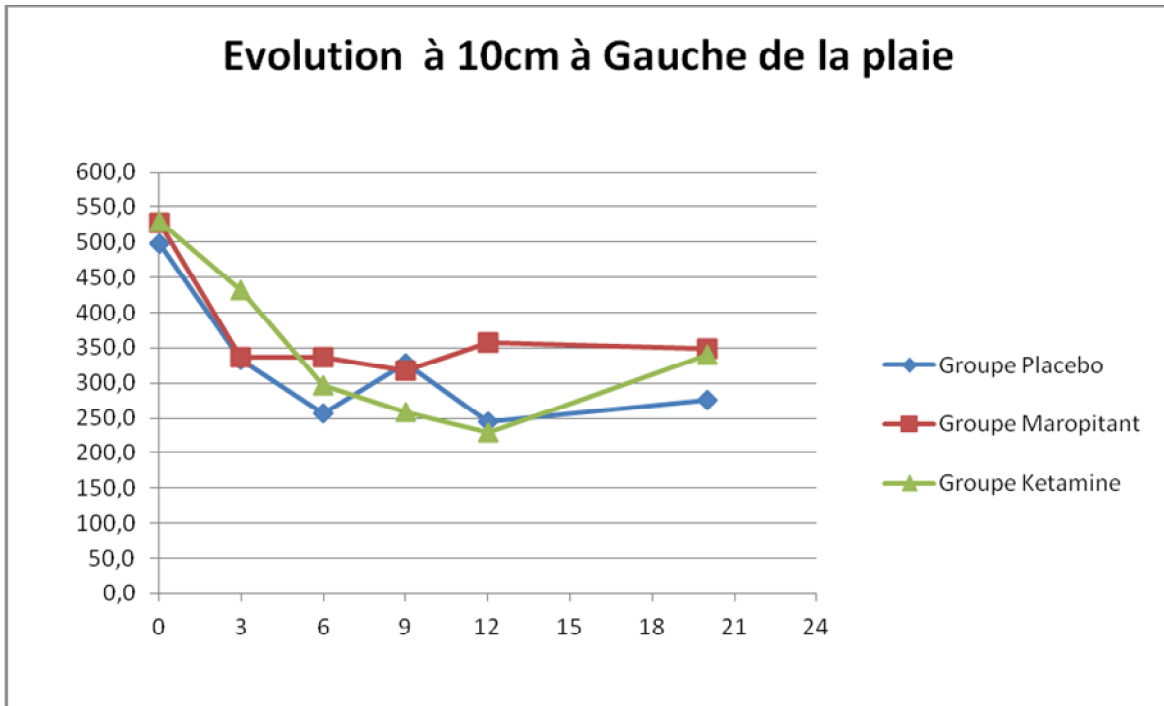
## Annexe 5 : Test Voan Frey à 0 cm à droite de la plaie



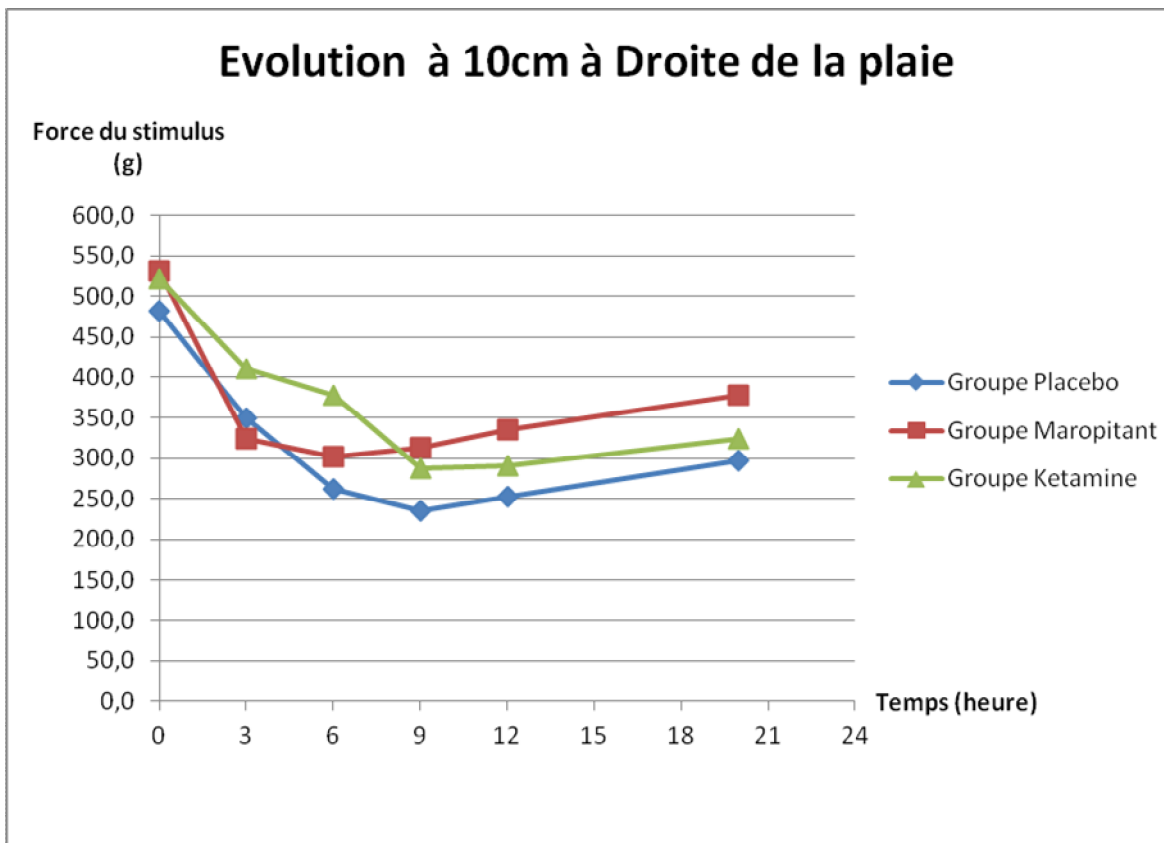
## Annexe 6 : Test Voan Frey à 5 cm à gauche de la plaie



## Annexe 7 : Test Voan Frey à 10 cm à gauche de la plaie



## Annexe 8 : Test Voan Frey à 10 cm à droite de la plaie







## BIBLIOGRAPHIE

- ALVILLAR, B M, BOSCAN, P, MAMA, K R, FERREIRA, T H, CONGDON, J et TWEDT, D C, 2012. Effect of epidural and intravenous use of the neurokinin-1 (NK-1) receptor antagonist maropitant on the sevoflurane minimum alveolar concentration (MAC) in dogs. In : *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. mars 2012. Vol. 39, n° 2, p. 201-205.
- BENCHAOU, H. A., COX, S. R., SCHNEIDER, R. P., BOUCHER, J. F. et CLEMENCE, R. G., 2007. The pharmacokinetics of maropitant, a novel neurokinin type-1 receptor antagonist, in dogs. In : *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. août 2007. Vol. 30, n° 4, p. 336-344.
- BOSCAN, P, MONNET, E, MAMA, K R, TWEDT, D C., CONGDON, J et STEFFEY, E P., 2011. Effect of maropitant, a neurokinin 1 receptor antagonist, on anesthetic requirements during noxious visceral stimulation of the ovary in dogs. In : *American journal of veterinary research*. 2011. Vol. 72, n° 12, p. 1576-1579.
- CLAUDE, A.K., DEDEAUX, A., CHIAVACCINI, L. et HINZ, S., 2014. Effects of Maropitant Citrate or Acepromazine on the Incidence of Adverse Events Associated with Hydromorphone Premedication in Dogs. In : *Journal of Veterinary Internal Medicine*. septembre 2014. Vol. 28, n° 5, p. 1414-1417.
- CONDER, G. A., SEDLACEK, H. S., BOUCHER, J. F. et CLEMENCE, R. G., 2008. Efficacy and safety of maropitant, a selective neurokinin  $\kappa_1$  receptor antagonist, in two randomized clinical trials for prevention of vomiting due to motion sickness in dogs. In : *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. décembre 2008. Vol. 31, n° 6, p. 528-532.
- CRAVEN, R., 2007. Ketamine. In : *Anaesthesia*. décembre 2007. Vol. 62, p. 48-53.
- DAHMANI, S, MICHELET, D, ABBACK, P, WOOD, C, BRASHER, C, NIVOCHÉ, Y et MANTZ, J, 2011. Ketamine for perioperative pain management in children: a meta-analysis of published studies: Ketamine for perioperative analgesia. In : *Pediatric Anesthesia*. juin 2011. Vol. 21, n° 6, p. 636-652.
- DIEMUNSCH, P et GRÉLOT, L, 2000. Potential of substance P antagonists as antiemetics. In : *Drugs*. 2000. Vol. 60, n° 3, p. 533-546.
- EBNER, L S, LERCHE, P, BEDNARSKI, R M. et HUBBELL, J AE, 2013. Effect of dexmedetomidine, morphine-lidocaine-ketamine, and dexmedetomidine-morphine-lidocaine-ketamine constant rate infusions on the minimum alveolar concentration of isoflurane and bispectral index in dogs. In : *American journal of veterinary research*. 2013. Vol. 74, n° 7, p. 963-970.
- FLETCHER, D., 2002. *communication sur la kétamine*. 2002. S.I. : Elsevier.
- HAAS, D A. et HARPER, D G., 1992. Ketamine: a review of its pharmacologic properties and use in ambulatory anesthesia. In : *Anesthesia progress*. 1992. Vol. 39, n° 3, p. 61.
- HÖKFELT, T., KELLERTH, J. O., NILSSON, G. et PERNOW, B., 1975. Substance p: localization in the central nervous system and in some primary sensory neurons. In : *Science (New York, N.Y.)*. 28 novembre 1975. Vol. 190, n° 4217, p. 889-890.
- HUSTVEIT, O., MAURSET, A. et OYE, I., 1995. Interaction of the chiral forms of ketamine with opioid, phencyclidine, sigma and muscarinic receptors. In : *Pharmacology & Toxicology*. décembre 1995. Vol. 77, n° 6, p. 355-359.

- JOHNSON, R A, 2014. Maropitant prevented vomiting but not gastroesophageal reflux in anesthetized dogs premedicated with acepromazine-hydromorphone. In : *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. juillet 2014. Vol. 41, n° 4, p. 406-410.
- KEHLET, H et DAHL, J B., 1993. The value of « multimodal » or « balanced analgesia » in postoperative pain treatment. In : *Anesthesia & Analgesia*. 1993. Vol. 77, n° 5, p. 1048–1056.
- KURASHI, Y., HIROTA, N., SATO, Y., HANASHIMA, N., TAKAGI, H. et SATOH, M., 1989. Stimulus specificity of peripherally evoked substance P release from the rabbit dorsal horn in situ. In : *Neuroscience*. 1989. Vol. 30, n° 1, p. 241-250.
- LEE, E N et LEE, J H, 2016. The Effects of Low-Dose Ketamine on Acute Pain in an Emergency Setting: A Systematic Review and Meta-Analysis. In : MA, Zheng-Liang (éd.), *PLOS ONE*. 27 octobre 2016. Vol. 11, n° 10, p. e0165461.
- LORENZUTTI, A M, MARTÍN-FLORES, M, LITTERIO, N J, HIMELFARB, M A et ZARAZAGA, M P, 2016. Evaluation of the antiemetic efficacy of maropitant in dogs medicated with morphine and acepromazine. In : *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. mars 2016. Vol. 43, n° 2, p. 195-198.
- MARQUEZ, M, BOSCAN, P, WEIR, Hr, VOGEL, Pet TWEDT, D C., 2015. Comparison of NK-1 Receptor Antagonist (Maropitant) to Morphine as a Pre-Anaesthetic Agent for Canine Ovariohysterectomy. In : *PloS One*. 2015. Vol. 10, n° 10, p. e0140734..
- MIKAWA, S, YAMAMOTO, S, ISLAM, Md S, NORIYUKI, KAJI, MURATA, T MIZUNO, R et OZAKI, H , 2015. Anti-emetic drug maropitant induces intestinal motility disorder but not anti-inflammatory action in mice. In : *Journal of Veterinary Medical Science*. 2015. Vol. 77, n° 10, p. 1195–1199.
- MION, G et VILLEVIEILLE, T, 2013. Ketamine Pharmacology: An Update ( *Pharmacodynamics and Molecular Aspects, Recent Findings* ). In : *CNS Neuroscience & Therapeutics*. juin 2013. Vol. 19, n° 6, p. 370-380.
- NARISHETTY, S T, GALVAN, B, COSCARELLI, E, ALEO, M, FLECK, T, HUMPHREY, W et MCCALL, R B., 2009. Effect of refrigeration of the antiemetic Cerenia (maropitant) on pain on injection. In : *Veterinary Therapeutics: Research in Applied Veterinary Medicine*. 2009. Vol. 10, n° 3, p. 93-102.
- NIYOM, S, BOSCAN, P, TWEDT, D C, MONNET, E et EICKHOFF, J C, 2013. Effect of maropitant, a neurokinin-1 receptor antagonist, on the minimum alveolar concentration of sevoflurane during stimulation of the ovarian ligament in cats. In : *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. juillet 2013. Vol. 40, n° 4, p. 425-431.
- OTSUKA, M. et YOSHIOKA, K., 1993. Neurotransmitter functions of mammalian tachykinins. In : *Physiological Reviews*. avril 1993. Vol. 73, n° 2, p. 229-308.
- OYE, I., PAULSEN, O. et MAURSET, A., 1992. Effects of ketamine on sensory perception: evidence for a role of N-methyl-D-aspartate receptors. In : *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. mars 1992. Vol. 260, n° 3, p. 1209-1213.
- PENNEFATHER, J N, LECCI, A, CANDENAS, M.L, PATAK, E, PINTO, F M et MAGGI, C A, 2004. Tachykinins and tachykinin receptors: a growing family. In : *Life Sciences*. février 2004. Vol. 74, n° 12, p. 1445-1463.
- RADHAKRISHNAN, V. et HENRY, J. L., 1991. Novel substance P antagonist, CP-96,345, blocks responses of cat spinal dorsal horn neurons to noxious cutaneous stimulation and to substance P. In : *Neuroscience Letters*. 28 octobre 1991. Vol. 132, n° 1, p. 39-43.

SARRAU, S., JOURDAN, J., DUPUIS-SOYRIS, F. et VERWAERDE, P., 2007. Effects of postoperative ketamine infusion on pain control and feeding behaviour in bitches undergoing mastectomy. In : *Journal of Small Animal Practice*. 23 août 2007. Vol. 48, n° 12, p. 670-676..

SLINGSBY, L.S et WATERMAN-PEARSON, A.E, 2000. The post-operative analgesic effects of ketamine after canine ovariohysterectomy? a comparison between pre- or post-operative administration. In : *Research in Veterinary Science*. octobre 2000. Vol. 69, n° 2, p. 147-152.

VAIL, D. M., RODABAUGH, H. S., CONDER, G. A., BOUCHER, J. F. et MATHUR, S., 2007. Efficacy of injectable maropitant (Cerenia™) in a randomized clinical trial for prevention and treatment of cisplatin-induced emesis in dogs presented as veterinary patients. In : *Veterinary and comparative oncology*. 2007. Vol. 5, n° 1, p. 38-46.

VANNUCCHI, M.-G. et FAUSSONE-PELLEGRINI, M.-S., 2000. NK1, NK2 and NK3 tachykinin receptor localization and tachykinin distribution in the ileum of the mouse. In : *Anatomy and embryology*. 2000. Vol. 202, n° 3, p. 247-255.

WAGNER, A E., WALTON, J A., HELLYER, P W., GAYNOR, J S. et MAMA, K R., 2002. Use of low doses of ketamine administered by constant rate infusion as an adjunct for postoperative analgesia in dogs. In : *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 2002. Vol. 221, n° 1, p. 72-75.

WHITE, P. F., WAY, W. L. et TREVOR, A. J., 1982. Ketamine--its pharmacology and therapeutic uses. In : *Anesthesiology*. février 1982. Vol. 56, n° 2, p. 119-136.


WOOLF, C. J. et CHONG, M. S., 1993. Preemptive analgesia--treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. In : *Anesthesia and Analgesia*. août 1993. Vol. 77, n° 2, p. 362-379.

**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 **MARCHAL Charlie Rose** intitulée « **Utilisation d'une co-médication morphine/maropitant ou morphine/kétamine à dose infra-anesthésique lors d'ovariectomie ou d'ovario-hystérectomie chez la chienne.** » et que cette dernière peut être imprimée en vue de sa soutenance.

**Fait à Toulouse, le 6 septembre 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

Melle MARCHAL Charlie Rose  
a été admis(e) sur concours en : 2012  
a obtenu son diplôme d'études fondamentales vétérinaires le : 23/06/2016  
a validé son année d'approfondissement le : 22/06/2017  
n'a plus aucun stage, ni enseignement optionnel à valider.

**NOM** : MARCHAL

**PRENOM** : CHARLIE ROSE

**TITRE** : Utilisation d'une co-médication morphine/maropitant ou morphine/kétamine à dose infra-anesthésique lors d'ovariectomie ou d'ovario-hystérectomie chez la chienne

**RESUME** :

La kétamine et le maropitant sont deux molécules couramment utilisées en médecine vétérinaire. L'utilisation de la kétamine à dose infra-anesthésique en co-analgésie a fait l'objet de recherches uniquement en post-opératoire. Mais peu de recherches ont été menées sur le potentiel analgésique du maropitant en tant qu'antagoniste des récepteurs NK1. Ce travail a pour objectif de démontrer la pertinence clinique d'une co-analgésie morphine-kétamine à dose infra-anesthésique ou morphine-maropitant versus morphine seule, lors d'ovariectomie ou ovario-hystérectomie chez la chienne. Notre étude prospective, randomisée en double aveugle contre placebo, compare 3 groupes : un groupe maropitant/morphine (n = 7), un groupe kétamine (à dose infra-anesthésique)/morphine (n = 6) et un groupe morphine (n = 7). Les résultats nous montrent que seul le maropitant administré lors de la prémédication permet une amélioration du confort post-opératoire immédiat. Cela se traduit par une meilleure couverture des besoins énergétiques de repos ainsi qu'une reprise alimentaire plus précoce. Aucun effet co-analgésique n'est mis en évidence.

**MOTS CLES** : maropitant, kétamine, co-analgésie, besoin énergétique au repos, ovariectomie, chienne

-----  
**TITLE** : Use of co-medication morphine/maropitant versus morphine/intra-anesthetic dose of ketamine in canine ovariectomy or ovariohysterectomy.

**ABSTRACT** : Ketamine and maropitant are two molecules usually use in veterinarian medicine. The use of infra-anesthetic dose of ketamine as co-analgesic drug has been already reported in post-operative period only. But we have less information and several hypothesis about the analgesic properties of maropitant as an NK1 antagonist receptor. This study aim's was to determine the clinical relevance about the use of maropitant and ketamine as co-analgesic drugs during canine ovariectomy or ovariohysterectomy procedure. This study is designed to compare 3 – randomized-groups : maropitant/ morphine (n = 7) vs kétamine/morphine (n = 6), vs placebo/morphine(n = 7). The group with maropitant is the only group with an improve of post-operative confort with a better patient feeding behaviour than the others. However, the results fail to show any co-analgesic effect.

**KEY WORDS** : maropitant, ketamine, co-analgesia, resting energy requirement, ovariectomy, dog