



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's version published in: <http://oatao.univ-toulouse.fr/21353>

To cite this version:

Papin, Aurélie. *Étude de la tolérance et de l'anesthésie cornéennes induites par l'application d'un gel de lidocaïne 2% chez le chien sain*. Thèse d'exercice, Médecine vétérinaire, Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse - ENVT, 2018, 112 p.

Any correspondence concerning this service should be sent to the repository administrator: tech-oatao@listes-diff.inp-toulouse.fr

APPLICATION D'UN GEL À BASE DE LIDOCAÏNE 2% SUR LA CORNÉE DU CHIEN SAIN : ÉTUDE DE LA TOLÉRANCE ET DE L'EFFET INDUIT

THESE
pour obtenir le grade de
DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

DIPLOME D'ÉTAT

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

par

PAPIN Aurélie

Née, le 04 décembre 1993 à RHO (Italie)

Directeur de thèse : M. Alain REGNIER

JURY

PRESIDENT :
M. Pierre FOURNIE

Professeur à l'Université Paul-Sabatier de TOULOUSE

ASSESEURS :
M. Alain REGNIER
M. Jean-Yves DOUET

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

Ministère de l'Agriculture de l'Alimentation
ECOLE NATIONALE VÉTÉRAIRE 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. PETIT Claude, *Pharmacie et Toxicologie*
- M. SCHELCHER François, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*

PROFESSEURS 1^{re} CLASSE

- M. BERTAGNOLI Stéphane, *Pathologie infectieuse*
- M. BERTHELOT Xavier, *Pathologie de la Reproduction*
- M. BOUSQUET-MELOU Alain, *Physiologie et Thérapeutique*
- M. BRUGERE Hubert, *Hygiène et Industrie des aliments d'Origine animale*
- Mme CHASTANT-MAILLARD Sylvie, *Pathologie de la Reproduction*
- M. DUCOS Alain, *Zootéchnie*
- 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. MEYER Gilles, *Pathologie des ruminants*
- M. SANS Pierre, *Productions animales*
- Mme TRUMEL Catherine, *Biologie Médicale Animale et Comparée*

PROFESSEURS 2^e CLASSE

- M. BAILLY Jean-Denis, *Hygiène et Industrie des aliments*
- Mme BOULLIER Séverine, *Immunologie générale et médicale*
- Mme BOURGES-ABELLA Nathalie, *Histologie, Anatomie pathologique*
- 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*
- Mme LETRON-RAYMOND Isabelle, *Anatomie pathologique*
- M. MAILLARD Renaud, *Pathologie des Ruminants*

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 **DIQUELOU Armelle**, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*
M. **JOUGLAR Jean-Yves**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*
M. **LYAZRHI Faouzi**, *Statistiques biologiques et Mathématiques*
M. **MATHON Didier**, *Pathologie chirurgicale*
Mme **MEYNADIER Annabelle**, *Alimentation*
M. **MOGICATO Giovanni**, *Anatomie, Imagerie médicale*
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 **DAVID Laure**, *Hygiène et Industrie des aliments*
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 **LALLEMAND Elodie**, *Chirurgie des Equidés*
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. **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*
M. **VERGNE Timothée**, *Santé publique vétérinaire – Maladies animales réglementées*
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

M. **CARTIAUX Benjamin**, *Anatomie-Imagerie médicale*
Mme **COSTES Laura**, *Hygiène et industrie des aliments*
M. **GAIDE Nicolas**, *Histologie, Anatomie Pathologique*
M. **JOUSSERAND Nicolas**, *Médecine interne des animaux de compagnie*



REMERCIEMENTS

À notre Président de thèse,

Monsieur le Professeur Pierre FOURNIÉ,

Professeur des universités,

Praticien hospitalier,

Service d'ophtalmologie,

Qui nous fait l'honneur d'accepter la présidence du jury de thèse. Hommages respectueux.

À notre directeur de thèse,

Monsieur le Professeur Alain REGNIER,

Professeur Émérite de l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse,

Physiopathologie oculaire,

Qui nous a fait l'honneur d'accepter d'encadrer ce projet et nous a guidé tout au long de sa réalisation. Qu'il trouve ici toute l'expression de notre respect et de notre gratitude.

À notre deuxième assesseur,

Monsieur le Docteur Jean-Yves DOUET,

Maître de Conférences en ophtalmologie vétérinaire et comparée,

Qui nous fait l'honneur d'avoir accepté le rôle d'assesseur de cette thèse. Sincères remerciements.

À toutes les personnes qui m'ont aidé à réaliser ce projet,

À M. Régnier,

Pour m'avoir fait confiance depuis le début et m'avoir permis d'effectuer ma thèse en ophtalmologie, domaine que j'affectionne tout particulièrement.

À Marie-Claire,

Pour ta patience, ta motivation et ta bonne humeur. We did it ! Je te souhaite plein de succès dans ta résidence et de bonheur dans ta vie future.

À Jean-Yves,

Pour votre aide dans la réalisation de cette étude et votre disponibilité.

À Didier Concordet,

Pour son aide et ses précieux conseils dans la réalisation des statistiques.

Aux services de Physiologie et de Parasitologie de l'ENVT,

Pour m'avoir ouvert leurs portes avec la plus grande gentillesse et permis de réaliser cette thèse avec leurs animaux.

TABLES DES MATIÈRES

TABLE DES ILLUSTRATIONS	11
FIGURES	11
GRAPHIQUES	12
TABLEAUX	12
LISTE DES ANNEXES	14
INTRODUCTION	15
A) DONNÉES BIBLIOGRAPHIQUES	17
I – <u>La cornée du chien: développement et anatomie, structure, innervation</u>	17
1. Développement de la cornée	17
2. Anatomie et histologie de la cornée	20
3. Physiologie de la cornée	22
4. Innervation de la cornée	22
4.1. Innervation sensitive de la cornée et organisation	22
4.2. Fibres sensibles de la cornée	26
4.3. Innervation autonome de la cornée	27
4.4. Mécanisme du réflexe cornéen ou réflexe de clignement palpébral	28
II – <u>Anesthésie topique de la cornée du chien</u>	29
1. Enjeux et utilité	29
2. Propriétés des anesthésiques locaux	30
2.1. Structure des anesthésiques locaux	30
2.2. Classification des anesthésiques locaux	31
2.3. Mécanisme d'action	31
2.3.1. Rappel sur les potentiels membranaires	31
2.3.2. Mécanisme d'action des anesthésiques locaux	33
2.4. Pharmacocinétique	34

2.4.1.	Absorption	34
2.4.2.	Distribution	36
2.4.3.	Élimination	37
3.	Anesthésiques locaux utilisables par voie topique	37
3.1.	Tétracaïne collyre 0,5% et 1,0%	38
3.2.	Proparacaïne collyre 0,5%	38
3.3.	Oxybuprocaïne collyre 0,4%	39
3.4.	Lidocaïne gel ophtalmique 3,5% et solution injectable 2%	40
3.5.	Bupivacaïne solution injectable 0,5%.....	41
3.6.	Mepivacaïne solution injectable 2%	42
3.7.	Ropivacaïne solution injectable 1,0%	42
4.	Synthèse des données sur l'anesthésie topique de la cornée du chien	43
5.	Toxicité des anesthésiques topiques en ophtalmologie	46
6.	Activité antimicrobienne des anesthésiques locaux	49

III - Utilisation de l'esthésiomètre de Cochet-Bonnet pour mesurer la sensibilité cornéenne

1.	Historique	51
2.	Principe d'utilisation	51
3.	Utilisation	52
4.	Valeurs de la sensibilité cornéenne de base chez le chien	53
5.	Facteurs de variation de la sensibilité cornéenne	53
5.1.	Facteurs anatomiques	53
5.1.1.	Région cornéenne	53
5.1.2.	Conformation du crâne	54
5.1.3.	Pigmentation de l'iris	55
5.2.	Facteurs physiologiques	56
5.2.1.	Âge	56
5.2.2.	Statut reproducteur: cycles et gestation	57
5.3.	Facteurs environnementaux: le cycle nyctéméral	57
5.4.	Facteurs pathologiques	58

5.4.1.	Affections oculaires	58
5.4.1.1.	Glaucome	58
5.4.1.2.	Kératoconjonctivite sèche	58
5.4.1.3.	Kératite herpétique	59
5.4.1.4.	Sclérite et épisclérite	59
5.4.2.	Affections systémiques	59
5.4.2.1.	Diabète sucré	60
5.4.2.2.	Myasthénie grave	60
5.4.2.3.	Lèpre	61
5.5.	Facteurs iatrogènes	61
5.5.1.	Facteurs pharmacologiques	61
5.5.2.	Chirurgies oculaires	62
IV – <u>Le gel urétral de lidocaïne 2% utilisé par voie topique en ophtalmologie</u>		64
B) ÉTUDE EXPÉRIMENTALE		69
I - <u>Objectif de l'expérimentation</u>		69
II - <u>Matériels et Méthodes</u>		70
1.	Chiens inclus dans l'étude	70
2.	Conditions expérimentales.....	71
3.	Procédures expérimentales	71
4.	Examens post-manipulations	74
5.	Analyse statistique des résultats	74
III – <u>Résultats</u>		76
1.	Examens d'inclusion dans l'étude	76
2.	Valeurs basales de la sensibilité cornéenne	76
3.	Mesures immédiates après application des gels	77
4.	Évolution de la sensibilité cornéenne et durée de l'anesthésie.....	78

4.1. Profondeur de l'anesthésie après application de la Xylocaïne® gel	78
4.2. Durée de l'anesthésie cornéenne	78
5. Evaluation des effets secondaires	84
IV – <u>Discussion</u>	85
CONCLUSION	93
BIBLIOGRAPHIE	95
ANNEXES	105

TABLES DES ILLUSTRATIONS

FIGURES

<u>Figure 1</u> : Anatomie schématique du globe oculaire	17
<u>Figure 2</u> : Aspect de la cornée au 32 ^{ème} jour de développement chez le chien.....	18
<u>Figure 3</u> : Coupe histologique d'une cornée de chien (x 100)	21
<u>Figure 4</u> : Coupe histologique d'une cornée de chien, en particulier de l'épithélium antérieur (x 400)	21
<u>Figure 5</u> : Stroma cornéen de cheval observé en microscopie électronique en transmission (x 10 000)	21
<u>Figure 6</u> : Innervation du limbe par le plexus péricornéen, microscope photonique ...	24
<u>Figure 7</u> : Innervation des différentes couches de la cornée chez le chien	25
<u>Figure 8</u> : Mécanisme du réflexe cornéen ou réflexe de clignement palpébral	28
<u>Figure 9</u> : Structure générale des anesthésiques locaux, selon qu'ils sont de type ester ou amide	31
<u>Figure 10</u> : Canaux transmembranaires intervenant dans la création d'un potentiel membranaire	33
<u>Figure 11</u> : Structure moléculaire de la tétracaïne... ..	38
<u>Figure 12</u> : Structure moléculaire de la proparacaïne	38
<u>Figure 13</u> : Structure moléculaire de l'oxybuprocaïne	39
<u>Figure 14</u> : Synthèse de la lidocaïne	40
<u>Figure 15</u> : Structure moléculaire de la bupivacaïne... ..	41
<u>Figure 16</u> : Structure moléculaire de la mépivacaïne	42
<u>Figure 17</u> : Apparence des endothéliums selon qu'ils ont été traités avec du liquide physiologique, de la lidocaïne 1%, 5% ou 10%, microscope électronique x2000	49
<u>Figure 18</u> : Esthésiomètre de Cochet-Bonnet (Luneau Ophtalmologie, Chartres Cedex, France)	52
<u>Figure 19</u> : Illustration des différentes régions de la cornée étudiées sur un œil de chien	54
<u>Figure 20</u> : Application de l'extrémité du filament de nylon de l'esthésiomètre de Cochet-Bonnet au centre de la cornée	72
<u>Figure 21</u> : Préparation des seringues d'OcryGel® et de gel Xylocaïne® 2%	73
<u>Figure 22</u> : Application de l'un des deux gels à la surface de la cornée	73

<u>Figure 23</u> : Kératite punctiforme superficielle observée après un test à la fluorescéine suite à l'étude expérimentale manipulations	84
--	----

GRAPHIQUES

<u>Graphique 1</u> : Illustration graphique de l'évolution du seuil de sensibilité cornéenne (Corneal Touch Threshold : CTT) en fonction de l'âge chez l'homme	56
<u>Graphique 2</u> : Variations du seuil de sensibilité cornéenne (CTT) en fonction de l'heure de la journée	57
<u>Graphique 3</u> : Distribution au cours du temps du nombre de chiens ayant une augmentation de leur sensibilité cornéenne (en bleu) et des chiens retrouvant leur sensibilité cornéenne initiale (en rouge)	82
<u>Graphique 4</u> : Évolution de la valeur moyenne \pm écart-type des valeurs de sensibilité cornéenne (CTT) au cours du temps, sur les yeux contrôles (courbe bleue) et les yeux traités avec la lidocaïne® gel 2% (courbe orange)	83

TABLEAUX

<u>Tableau 1</u> : Fibres nerveuses de la cornée classées selon le stimulus auquel elles sont le plus sensibles	27
<u>Tableau 2</u> : Comparaison des avantages et inconvénients des anesthésiques topiques	30
<u>Tableau 3</u> : Classification des anesthésiques locaux selon qu'ils sont de type amide ou ester	31
<u>Tableau 4</u> : Facteurs intervenant dans la diffusion des principes actifs au travers de la cornée	35
<u>Tableau 5</u> : Anesthésiques topiques utilisés en ophtalmologie chez le chien	44
<u>Tableau 6</u> : Comparaison de la toxicité de la tétracaïne et de la proparacaïne appliquées à différentes concentrations sur l'épithélium cornéen de lapins, et en fonction de la durée d'exposition	47
<u>Tableau 7</u> : Lésions endothéliales résultant de l'application de lidocaïne à différentes concentrations sur des cornées de porc	48

<u>Tableau 8</u> : Moyennes \pm écart-type des seuils de sensibilité cornéenne mesurés chez le chien dans différentes études expérimentales	53
<u>Tableau 9</u> : Densité de fibres nerveuses (NFD) dans différents plexus nerveux de la cornée de chiens et de chats brachycéphale et mésocéphale	55
<u>Tableau 10</u> : Variation du seuil de sensibilité cornéenne (CTT) en fonction de l'âge chez l'homme	56
<u>Tableau 11</u> : Niveau de confort et effets secondaire rapportés lors de l'utilisation de la lidocaïne 2% en ophtalmologie humaine	66
<u>Tableau 12</u> : Effets indésirables pouvant survenir suite à l'application du gel de lidocaïne 2% (Xylocaïne® 2%)	67
<u>Tableau 13</u> : Moyennes \pm écarts-types de la sensibilité cornéenne basale (CTT), du délai d'obtention de l'anesthésie cornéenne complète, de la durée de l'anesthésie cornéenne complète et de la durée totale de l'anesthésie pour les yeux traités et les yeux contrôles	83

LISTE DES ANNEXES

<u>Annexe 1</u> : Conversion de la longueur du filament de l'esthésiomètre de Cochet-Bonnet en pression appliquée	105
<u>Annexe 2</u> : Caractéristiques des chiens inclus dans l'étude	105
<u>Annexe 3</u> : Caractéristiques de l'OcryGel®	106
<u>Annexe 4</u> : Valeurs des tests de Schirmer, en mm, lors de l'examen ophtalmologique initial.....	107
<u>Annexe 5</u> : Valeurs des pressions intraoculaires, en mm Hg lors de l'examen ophtalmologique initial	107
<u>Annexe 6</u> : Seuils de sensibilité initiaux, en cm, chez tous les chiens	108
<u>Annexe 7</u> : Analyse de la variance des données expérimentales avant traitement, et de celles des yeux contrôles (logiciel Excel®)	110
<u>Annexe 8</u> : Yeux traités vs yeux contrôles pour chaque chien	111
<u>Annexe 9</u> : Évolution des seuils de sensibilité cornéenne (CTT) sur les yeux contrôles, en cm, au cours du temps.....	111
<u>Annexe 10</u> : Évolution des seuils de sensibilité cornéenne (CTT) sur les yeux traités, en cm, au cours du temps	112
<u>Annexe 11</u> : Examens post-manipulations	113

INTRODUCTION

En ophtalmologie vétérinaire, l'anesthésie de l'œil est un acte couramment pratiqué. Il est important de pouvoir observer toutes les structures oculaires et réaliser un examen complet lorsqu'un animal est présenté pour une consultation d'ophtalmologie, et sa manipulation peut s'avérer parfois difficile: l'anesthésie locale a alors un intérêt diagnostique, en facilitant l'approche propédeutique tout en améliorant le confort de l'animal. L'anesthésie locale est un acte facile à réaliser, avec un délai d'action rapide et une durée d'analgésie de l'œil variable en fonction du principe actif utilisé. La cornée est la surface de l'œil en contact avec le milieu extérieur, il s'agit donc de la première épaisseur rencontrée ; elle constitue aussi le tissu le plus densément innervé de l'organisme, ce qui la rend aussi sensible que la pulpe dentaire. Dans de nombreuses affections de l'œil, il n'est pas rare de devoir aborder le globe oculaire par la cornée, pour son examen ou celui de structures plus profondes. L'anesthésie topique de la cornée a fait l'objet de nombreuses études expérimentales chez le cheval, le chien et le chat.

La lidocaïne est un anesthésique local qui a été utilisé initialement par voie injectable. En topique, elle est employée sous la forme de gel (Xylocaïne 2%[®], Astra Zeneca), principalement pour faciliter les sondages urétraux chez l'homme. Son application dans le domaine de l'ophtalmologie a été étudiée ces dernières années chez l'homme et a montré des résultats satisfaisants avec une sécurité d'emploi intéressante. Depuis 2008, un gel de lidocaïne 3,5% a été commercialisé pour l'homme aux États-Unis (Akten[®]; Akorn, Buffalo Grove, Illinois USA). Chez le chien, deux publications sur l'emploi de la lidocaïne existent à ce jour, l'une sur la lidocaïne 2% en solution injectable utilisée comme collyre, et l'autre sur le gel de lidocaïne 3,5% cité ci-dessus. Il n'existe pas encore de formulation gel spécifique à l'ophtalmologie vétérinaire, et aucune étude n'a encore utilisé la lidocaïne 2% sous forme de gel sur la cornée du chien.

Cette étude avait donc pour objectifs d'évaluer son effet anesthésique ainsi que ses éventuels effets secondaires locaux chez le chien sain, dans le but d'en tirer des conclusions pouvant aboutir à son utilisation en pratique courante.

A) DONNÉES BIBLIOGRAPHIQUES

I – La cornée du chien: développement et anatomie, structure, innervation

Dans un premier temps, rappelons que l'œil est constitué de différentes tuniques:

- Une tunique fibreuse, constituée par la sclère et la cornée,
- Une tunique vasculaire (ou uvée), composée de la choroïde, du corps ciliaire et de l'iris,
- Une tunique nerveuse, formée par la rétine visible et la rétine aveugle.

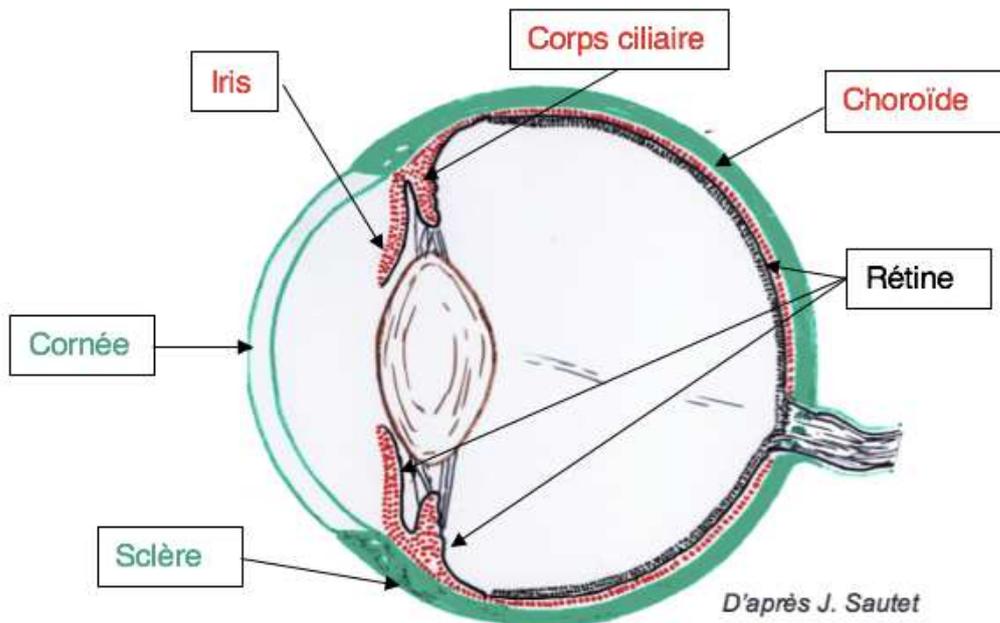


Figure 1: Anatomie schématique du globe oculaire (Sautet J., 1982)

La tunique fibreuse est représentée par le vert, la tunique vasculaire par le rouge et la tunique nerveuse par le noir. La cornée constitue le pôle antérieur de l'œil, le nerf optique représenté par le faisceau à droite de l'image se trouve sur sa partie postérieure.

1. Développement de la cornée

L'œil et ses annexes ont des origines neuroectodermique, ectodermique et

mésodermique.

Au stade prosencéphale, une évagination du futur tube neural en direction de l'ectoderme donne deux vésicules optiques. À leur contact, l'ectoderme s'épaissit et forme la placode cristallinienne. Chaque vésicule optique s'invagine dans le même temps pour donner une cupule optique, où vient se placer la vésicule cristallinienne qui donnera, après l'instillation de fibres en couches compactes, le cristallin.

La cupule optique formera la rétine, sa lame interne donnant l'épithélium pigmentaire de la rétine et sa lame externe la neurorétine.

Le mésoderme va participer au développement de la choroïde, du corps ciliaire, de l'iris, du stroma irien, de la chambre antérieure et de la sclère.

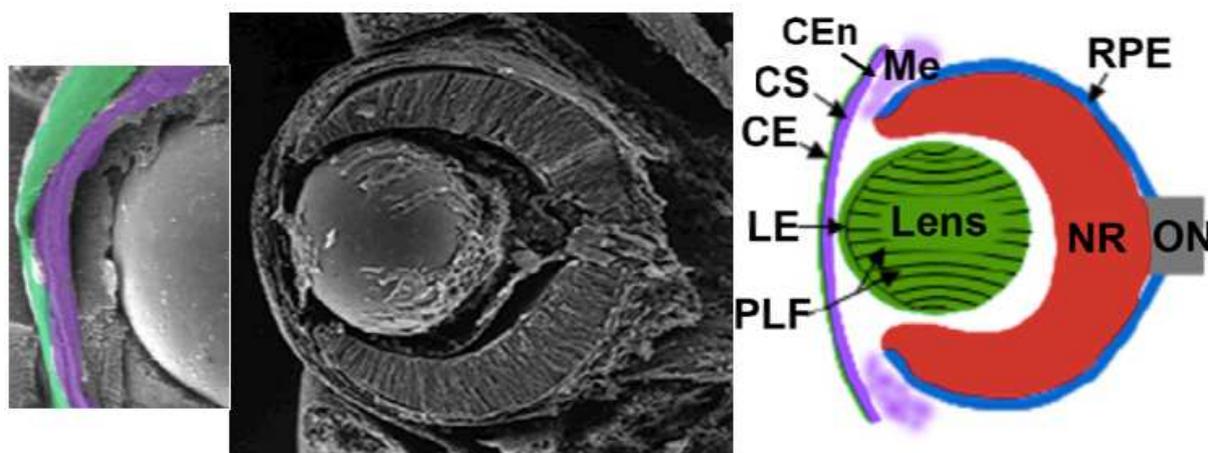


Figure 2: Aspect de la cornée au 32^{ème} jour de développement chez le chien (adapté de Thomasy, 2018)

Au centre et à droite: globe oculaire en coupe sagittale ; CE = épithélium cornéen, CS = stroma cornéen, CEn = endothélium cornéen, LE = épithélium du cristallin, PLF = fibres primaires du cristallin, Me = mésoderme, NR = rétine, ON = nerf optique, RPE = épithélium pigmenté de la rétine. À gauche: vue rapprochée sur la cornée. La cornée est constituée d'un épithélium dérivé de la surface de l'ectoderme (en vert sur l'image de gauche) et d'un stroma et d'un endothélium dérivés du mésoderme de la crête neurale (en violet sur l'image de gauche).

La cornée se développe dans la région antérieure de la cupule optique à partir de l'ectoderme et du mésoderme provenant des crêtes neurales. Le stroma est essentiellement composé de fibres de collagène provenant du mésoderme, et il est couvert antérieurement par un épithélium issu de l'ectoderme, et postérieurement d'un

endothélium également dérivé du mésoderme.

Son développement se déroule du 25^{ème} au 45^{ème} jour de gestation chez le chien. Il résulte de nombreux évènements séquentiels d'induction, qui transforment l'ectoderme de surface et le mésoderme sous-jacent en une structure transparente permettant à la lumière de traverser la cornée.

Une fois l'endothélium formé, ses cellules synthétisent et sécrètent une grande quantité d'acide hyaluronique dans le stroma primaire. La grande capacité de rétention d'eau de l'acide hyaluronique permet de faire gonfler le stroma primaire, ce qui favorise une vague de migration de cellules de la crête neurale dans la cornée en développement. Ces dernières, une fois installées, sont transformées en fibroblastes et forment le stroma secondaire. Les fibroblastes sécrètent du protocollagène qui rassemble les cellules en épaisses fibres de collagène.

Les sécrétions de l'endothélium de la cornée favorisent la mise en place de la dernière couche, la membrane de Descemet, lamina basale de l'endothélium (Cook, 2013 ; Ofri, 2015).

Finalement, on a de l'extérieur vers l'intérieur de la cornée: l'épithélium de la cornée, la lamina limitans antérieure, le stroma secondaire, la lamina limitans postérieure et l'endothélium de la cornée.

La transparence de la cornée atteint quasiment 100% à la fin du développement de l'œil, soit entre 2 et 6 semaines après la naissance, correspondant à l'ouverture des paupières chez les carnivores. Dans un premier temps, l'eau du stroma secondaire se retire grâce à la dégradation de l'acide hyaluronique. Puis, la thyroxine produite par la thyroïde en maturation favorise le déplacement d'ions sodium depuis le stroma secondaire vers la chambre antérieure ; ces ions sont suivis par les molécules d'eau, provoquant ainsi la déshydratation. Enfin, le degré de courbure de la cornée change et permet aux rayons de lumière d'atteindre la rétine.

2. Anatomie et histologie de la cornée

La cornée, aussi appelée « vitre de l'œil », est le dioptre le plus important de cet organe. Elle se situe dans le prolongement de la sclère, et représente 17% de la surface de l'œil (Barrett et al., 1991). Elle a une forme de voûte, avec un angle de courbure allant de 8,5 à 9 millimètres (mm), et son sommet est appelé vertex. Son épaisseur moyenne est de $562 \pm 6,20$ micromètres (μm) – valeur qui augmente avec l'âge, à raison de $14,23 \pm 2,26$ $\mu\text{m}/\text{mois}$. Les régions périphériques sont plus épaisses que le centre, avec en moyenne $49,43 \pm 8,45$ μm de plus, et cette différence augmente également avec l'âge de $6,97 \pm 1,30$ $\mu\text{m}/\text{mois}$ (Gilger et al., 1991).

L'épaisseur cornéenne varie également en fonction du poids et du format du chien, avec une augmentation de $1,83 \pm 0,38$ $\mu\text{m}/\text{kilogrammes}$ (kg), mais aussi selon le sexe, les femelles ont en moyenne une cornée plus fine que les mâles, avec $22,43 \pm 11,03$ μm de moins (Gwin et al., 1982).

Elle est constituée de trois couches principales (Cook, 2013 ; Ofri, 2015 ; Sinowatz, 2010):

- L'épithélium antérieur est pluristratifié, comprenant 5 à 7 couches de cellules squameuses, non kératinisées et qui se renouvellent en permanence. Il est en continuité avec l'épithélium antérieur de la conjonctive et comprend une assise basale, constituée de cellules cylindriques et polygonales, une assise intermédiaire dont les cellules, polyédriques, se renouvellent mais ne sont pas kératinisées, et une assise superficielle, dont les cellules dégénèrent.

L'épithélium antérieur est bordé vers l'extérieur par le film précornéen, un liquide lacrymal qui transforme la surface de la cornée pour la rendre parfaitement lisse, et vers l'intérieur par une membrane basale.

- Le stroma ou substance propre est la partie la plus épaisse de la cornée. Elle est formée de fibres de collagène de diamètre uniforme, arrangées en lamelles parallèles à la surface de la cornée, et de kératocytes qui sont des fibroblastes spécialisés. Ces éléments baignent dans une substance fondamentale produite par les kératocytes et composée de protéoglycanes, de glycosaminoglycanes et de glycoprotéines.

- La lame limitante postérieure ou membrane de Descemet est composée de fibres de collagène formant un réseau très dense, solide mais élastique. Elle est suivie d'une seconde membrane basale.
- L'endothélium de la chambre antérieure ou épithélium postérieur est la couche la plus interne de la cornée. L'humeur aqueuse le traverse puis circule jusqu'à la cornée pour la nourrir.

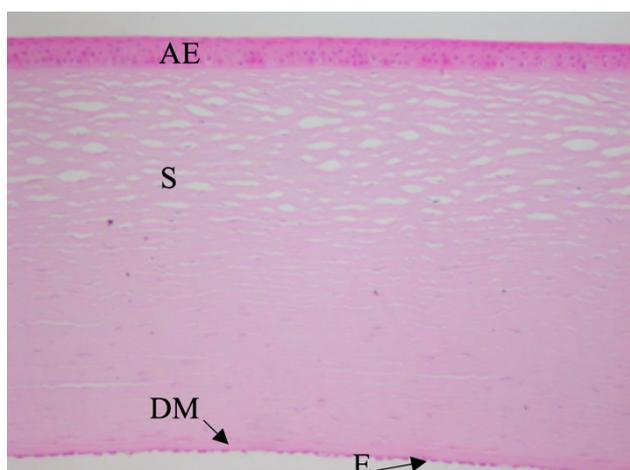


Figure 3: Coupe histologique d'une cornée de chien (x100) (I. Raymond Letron)

Les quatre couches principales constituant la cornée sont visibles: AE = épithélium antérieur, S = stroma, DM = membrane de Descemet, E = endothélium

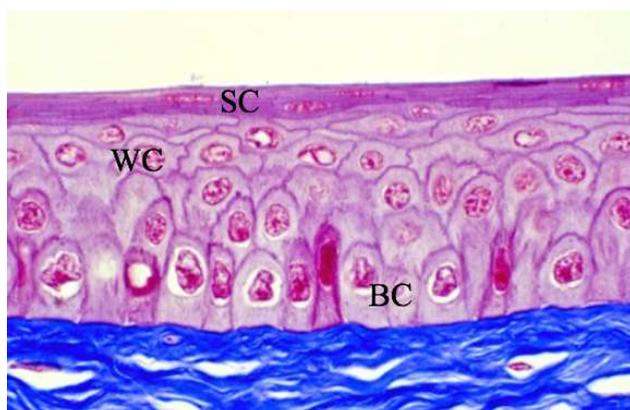


Figure 4: Coupe histologique d'une cornée de chien (x400), en particulier de l'épithélium antérieur (I. Raymond Letron)

SC = cellules squameuses, WC = cellules cylindriques, BC = cellules basales

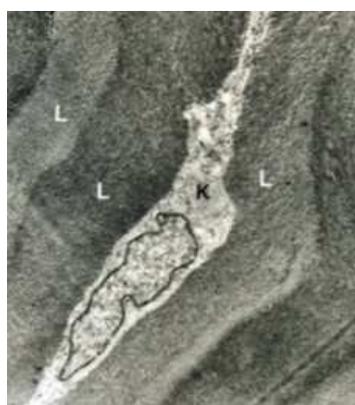


Figure 5: Stroma cornéen de cheval observé en microscopie électronique en transmission (x 10 000) (Samuelson, 2013)

Les lamelles de collagène (L) sont parallèles entre elles, et des kératocytes (K) s'intercalent entre elles.

3. Physiologie de la cornée

La transparence cornéenne est le résultat de plusieurs facteurs: la taille et la distribution spatiale uniformes des fibrilles de collagène composant la matrice extracellulaire du stroma, la distribution d'indices de réfraction variables dans le stroma, ou bien l'expression de cristallines par les fibroblastes de la cornée. De plus, la déshydratation, l'absence de kératinisation, de pigments, de vaisseaux et de grosses fibres nerveuses myélinisées contribuent également à cette transparence. Toute atteinte de cette structure extrêmement ordonnée est responsable d'une perte de sa transparence (Borderie et al., 2005 ; Maggs et al., 2015).

La cornée est avasculaire. Ce sont l'humeur aqueuse, le film lacrymal précornéen, l'atmosphère et les réseaux capillaires des tissus adjacents qui assurent l'apport en oxygène et en nutriments, ainsi que l'élimination des métabolites (Maggs et al., 2015).

4. Innervation de la cornée

La cornée est richement innervée, à la fois par des fibres sensibles et par le système nerveux autonome. Elle est la structure la plus densément innervée du corps, avec, chez l'homme, une densité nerveuse 300 à 600 fois plus importante que la peau (Müller et al., 1997).

4.1 Innervation sensitive de la cornée et organisation

Le nerf trijumeau est le plus gros des nerfs crâniens et assure l'essentiel de la sensibilité orbitaire. Il quitte l'encéphale à la jonction du pont et du corps trapézoïde, traverse un canal dans la partie rostrale de la partie pétreuse de l'os temporal, où se trouve le ganglion trigéminal. Distalement au ganglion, le nerf trijumeau se subdivise en branches ophtalmique, maxillaire et mandibulaire. Le nerf ophtalmique est formé de la réunion des nerfs nasociliaire, frontal et lacrymal responsables de l'innervation

sensitive de la cornée, du front, et de l'orbite. Le nerf maxillaire contribue à la sensibilité de la paupière inférieure, alors que le nerf mandibulaire n'a que des fonctions motrices pour la mandibule.

Le nerf nasociliaire donne naissance aux nerfs ciliaires courts et longs qui pénètrent le globe oculaire caudalement, passent par la sclère et atteignent l'espace suprachoroïdien.

Les fibres du nerf ciliaire long forment autour du limbe le plexus péricornéen, superficiel, composé d'un réseau dense d'axones, et qui se divise en deux zones. La première, zone épisclérale, est la plus externe, et contient une faible densité de fibres nerveuses péri-vasculaires, qui longent les vaisseaux du limbe. La seconde, zone péri-cornéenne, la plus interne, est composée d'un plus grand nombre de fibres nerveuses de petit diamètre, qui vont rejoindre de manière centripète les fibres nerveuses du plexus sous-épithélial (Marfurt et al., 2001 ; Evans et al., 2013).

Les fibres nerveuses qui proviennent du plexus péricornéen perdent leur myéline en entrant par faisceaux radialement dans la cornée à hauteur de la membrane basale de l'épithélium. Ces faisceaux se divisent ensuite en fibres de petit diamètre qui cheminent entre les cellules de l'épithélium. Ces fibres véhiculent la sensibilité périphérique de la cornée (Belmonte et al., 1997 ; Barrett et al., 1991).

Le plexus sous-épithélial qui constitue l'innervation de la cornée centrale est formé par des fibres nerveuses provenant du limbe, qui progressent dans le stroma et forment un réseau dense dans la substance fondamentale. Ce plexus recouvre toute la surface de la cornée. Les axones ne sont plus myélinisés dans leur cheminement intrastromal (Marfurt et al., 2001).

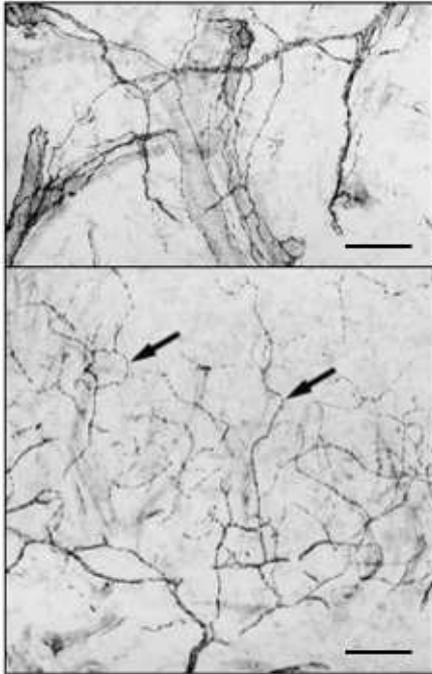


Figure 6: Innervation du limbe par le plexus péricornéen, microscope photonique (Marfurt et al., 2001)

En haut: La zone épisclérale contient un petit nombre de fibres nerveuses intimement liées aux vaisseaux du limbe (échelle : 100 μm).

En bas: La zone péri-cornéenne est plus densément innervée, les fibres sont de plus petit diamètre et forment un réseau important. Les flèches indiquent les zones où certaines de ces fibres rejoignent le plexus sous-épithélial (échelle: 200 μm).

Parmi les fibres nerveuses du plexus sous-épithélial, certaines vont avoir des terminaisons nerveuses jusque dans les couches les plus superficielles de la cornée. D'autres vont former le plexus sub-basal qui se trouve chez l'homme entre la membrane de Bowman et la couche basale de l'épithélium (Müller et al., 2003). C'est à partir de ce plexus que la couche externe de l'épithélium cornéen est innervée.

L'innervation trigéminal est essentielle au maintien de l'homéostasie. La dénervation de la cornée a pour conséquences des ulcères cornéens, œdèmes et pertes de tissu stromal. La substance P, un neuropeptide, en association avec les terminaisons du nerf trijumeau dans la cornée, serait le facteur neuronal nécessaire au maintien de la santé cornéenne.

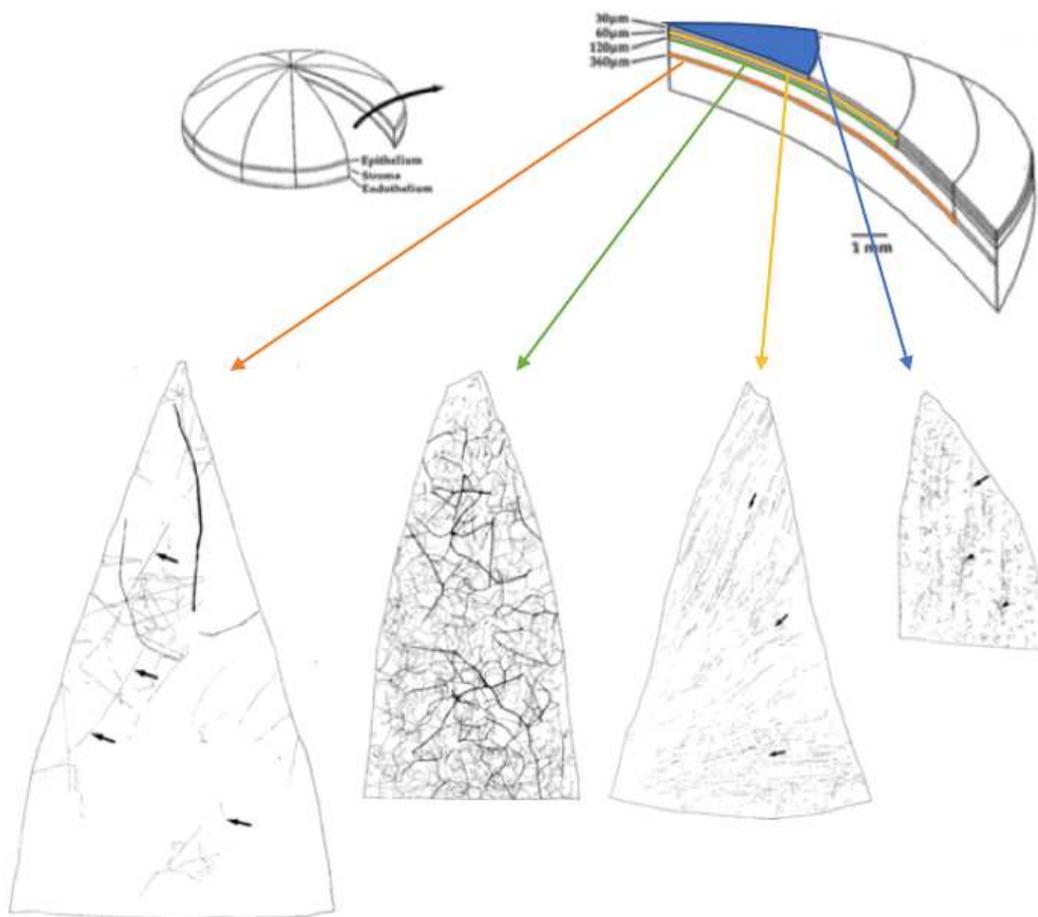


Figure 7: Innervation des différentes couches de la cornée chez le chien (adapté de Marfurt et al., 2001)

La cornée est découpée en plusieurs portions de forme triangulaire, du limbe à l'apex. Ces portions sont ensuite sectionnées en différentes couches de 30 μm d'épaisseur, parallèlement à la surface de la cornée. Elles sont analysées par immunohistochimie.

Sur l'illustration, les coupes sont classées de gauche à droite de la plus profonde à la plus superficielle. En orange sont représentées les fibres nerveuses à mi-hauteur du stroma (partie postérieure du plexus stromal): elles sont en nombre moyen, très fines, rectilignes (*flèches*) et orientées de manière aléatoire. En vert il s'agit des fibres du plexus sous-épithélial: il est composé d'un réseau très dense composé de fibres de divers diamètres qui couvre de manière diffuse toute la cornée, du limbe à l'apex, et de quelques axones individuels. En jaune sont représentés des faisceaux d'axones dans la couche basale de l'épithélium : leur orientation varie selon la région de la cornée, mais ils sont bien organisés entre eux. Certains faisceaux proches de la périphérie de la cornée (*flèche du bas*) sont organisés parallèlement au limbe. Les autres plus centraux (*flèche du haut*) sont quasiment radiaires. Enfin en bleu, ce sont des axones terminaux dans l'épithélium: quelques faisceaux d'axones de l'épithélium basal sont visibles (*flèche*). Les terminaisons nerveuses (*tête de flèche*) viennent innover l'épithélium superficiel.

4.2 Fibres sensibles de la cornée

Les neurones de la cornée peuvent être répartis en deux catégories (Belmonte et al., 1997 ; Müller et al., 2003):

- Les fibres A-delta (30%) sont légèrement myélinisées, de petit diamètre et ont une conduction lente. Elles conduisent les messages mécaniques et thermiques.
- Les fibres C (70%) sont non myélinisés, de diamètre inférieur et ont une conduction très lente. Elles transmettent la sensation de brûlure.

Il est possible de répartir les neurones en d'autres catégories, notamment selon le stimulus auquel ils sont le plus sensibles. Ces catégories sont représentées dans le tableau ci-dessous:

Tableau 1: Fibres nerveuses de la cornée classées selon le stimulus auquel elles sont le plus sensibles.

Les types I et II constituent 15% des fibres nerveuses de la cornée. Sources: [1] Chahory, 2010 ; [2] Bessou & Perl, 1969 ; [3] Belmonte et al., 1994 ; [4] Tanelian et Beuerman, 1984

Type de récepteur (%)	Type de stimuli	Réponse	Source
Type I: Mécano-sensoriels, type A-delta	Sensation du toucher, non douloureux	Rapide, signalisation précoce Stimulation non quantifiée	[1]
Type II: Mécano-nocicepteurs, type A-delta	Stimuli mécaniques (indentations brèves ou soutenues)	Idem type I avec seuil d'excitabilité plus élevé	[1], [2]
Type III: Polymodaux, type C surtout, petit nombre type A-delta (70%)	Stimuli douloureux d'intensité plus élevée: T°C extrêmes > 39, variations de pH, produits chimiques irritants, médiateurs de l'inflammation	Activation continue et irrégulière, proportionnelle à l'intensité du stimulus: information sur la présence, l'intensité, la durée. Inhibition quand T°C < 20	[1], [3]
Type IV: Thermosensitifs, types A-delta et C (10%)	Sensibilité au froid < 33°C (exposition au vent, instillation de collyres)	Émission d'influx augmentée avec la diminution de la T°C	[1], [4]
Type V: Thermosensitifs	Baisse de température et réduction du flux sanguin (cornée, sclère, limbe, conjonctive)	-	[1]
Récepteurs opioïdes δ et μ	-	-	[1]

4.3 Innervation autonome de la cornée

La cornée reçoit également une innervation sympathique du ganglion cervical supérieur ipsilatéral: elle régule les transports ioniques de l'épithélium, exerce un effet inhibiteur sur la mitogenèse épithéliale et la guérison, et peut modifier la sensibilité cornéenne. Ces effets sont observés grâce à la libération de neuropeptides et neurotransmetteurs tels que la substance P le peptide relié au gène calcitonine et la noradrénaline (Marfurt et al., 2001).

4.4 Mécanisme du réflexe cornéen ou réflexe de clignement palpébral

Les réflexes sont des réponses stéréotypées à un stimulus. Le réflexe cornéen et/ou de clignement palpébral est un réflexe nociceptif qui protège le globe oculaire d'un stimulus externe nocif. Il permet de tester l'innervation sensorielle de la cornée, des paupières et de la peau entourant l'œil. Il est déclenché en touchant doucement la cornée.

Lorsque le cantus latéral de l'œil est touché par le clinicien, la branche maxillaire du nerf trijumeau (V) est testée: la fermeture des paupières, contrôlée par le nerf facial (VII) qui innerve le muscle orbiculaire de l'œil, constitue une réponse normale. Si la cornée est également touchée, le globe oculaire se rétracte grâce au nerf abducteur (VI) qui innerve les muscles rétracteurs du bulbe ; la graisse péri-orbitaire et les tissus conjonctifs sont déplacés postérieurement avec le recul du globe, induisant la procidence de la membrane nictitante.

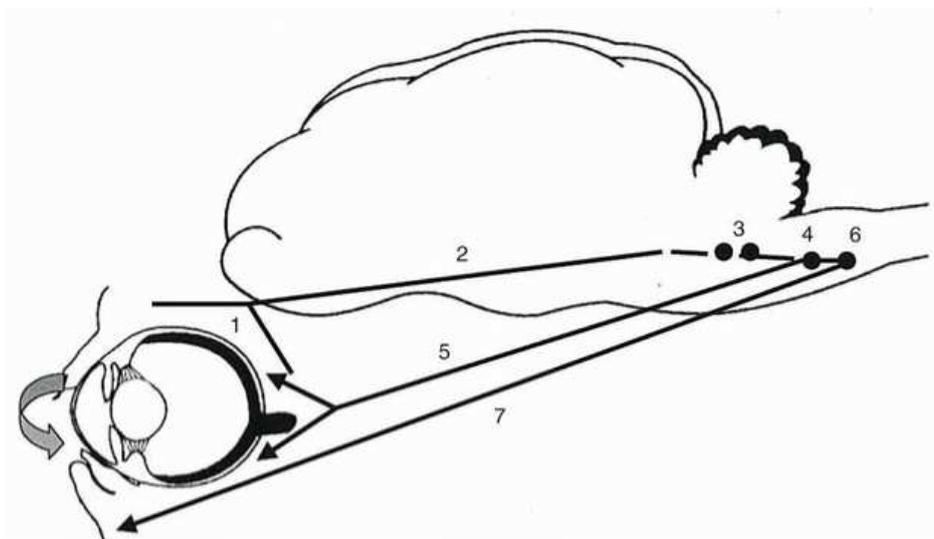


Figure 8: Mécanisme du réflexe cornéen ou réflexe de clignement palpébral (Montiani-Ferreira & Petersen-Jones, 2002)

L'information nerveuse afférente est transmise par les terminaisons nerveuses cornéennes et palpébrales du nerf trijumeau (1), puis par le nerf lui-même (V) (2). Elle suit les trajets pontique et spinal du nerf trijumeau (3). Les voies efférentes sont l'abducens nucleus (4), le nerf abducteur (VI) terminé par le muscle rétracteur du bulbe (5) et les muscles faciaux (6), le nerf facial (VII) puis le muscle orbiculaire (7).

II – Anesthésie topique de la cornée du chien

1. Enjeux et utilité

L'anesthésie locale a vu le jour dans les années 1880 avec l'utilisation de la cocaïne, administrée tout d'abord en topique sur l'œil puis par voie parentérale, pour bloquer la conduction nerveuse. Cependant, l'effet addictif de la molécule sur le système nerveux a été rapidement démontré, conduisant à l'arrêt de son utilisation dans les années 1900 (Pawson & Forsyth, 2008).

La cornée étant richement innervée, nombreuses sont les lésions cornéennes (ex: ulcère, inflammation) qui peuvent provoquer une douleur intense.

Les anesthésiques topiques permettent de désensibiliser une région de manière réversible. Ils sont utilisés dans des buts uniquement diagnostiques. Ils ne doivent jamais avoir une utilisation thérapeutique du fait de leurs effets secondaires locaux qui seront détaillés ultérieurement. Après anesthésie de la surface oculaire, l'animal tolère mieux les manipulations liées à l'examen de l'œil ; et ce dernier s'avère plus facile à réaliser.

Chez le chien, l'anesthésie topique de l'œil est également nécessaire pour la réalisation d'injections locales dont la plus courante est l'injection sous-conjonctivale, d'échographies oculaires par voie transcornéenne, de prélèvements cytologiques de la surface oculaire, du retrait d'un corps étranger conjonctival, ou encore du cathétérisme des voies lacrymales. Les actes chirurgicaux pratiqués uniquement sous anesthésie topique sont beaucoup moins fréquemment réalisés chez l'animal que chez l'homme.

En France, ne sont disponibles que des anesthésiques locaux en collyre. Dans cette présentation galénique, l'anesthésique est totalement dissous sous forme d'une solution, au sein d'un milieu aqueux (Regnier, 2013).

Tableau 2: Comparaison des avantages et inconvénients des anesthésiques topiques (Henderer & Rapuano, 2010 ; Regnier, 2013)

	Gel	Collyre
Avantages	<ul style="list-style-type: none"> - Temps de contact prolongé - Lubrification de la cornée prolongée - Fréquence faible d'application 	<ul style="list-style-type: none"> - Facilité d'application - Pas de vision troublée après application
Inconvénients	<ul style="list-style-type: none"> - Provoque une vision troublée - Épaisseur supplémentaire sur la surface cornéenne 	<ul style="list-style-type: none"> - Temps de contact réduit - 20 microlitres (μL) retenus sur 50 μL déposés (drainés via canaux lacrymaux ou déversés par-dessus la paupière) - Plusieurs applications consécutives

Les anesthésiques locaux injectables sont quant à eux utilisés pour des blocs sensitifs et/ou moteurs des paupières, ou du globe oculaire.

2. Propriétés des anesthésiques locaux

2.1. Structure des anesthésiques locaux

Les anesthésiques locaux utilisés couramment en clinique ont des propriétés physiques et des structures moléculaires similaires.

La molécule anesthésique locale est amphiphile et généralement constituée de trois parties (Figure 9):

- Un noyau aromatique hydrophobe, de type acide benzoïque ou para-amino-benzoïque, assurant la liposolubilité,
- Une chaîne intermédiaire de longueur variable et de type ester ou amide, responsable d'une variation des propriétés pharmacologiques de la molécule ; plus il y a d'atomes de carbone sur cette chaîne, plus la molécule est liposoluble,
- Un groupement amine tertiaire hydrophile, responsable de la solubilité dans l'eau.

La plupart des anesthésiques locaux sont des amines tertiaires faiblement basiques et peu hydrosolubles ; quelques-uns sont des amines secondaires.

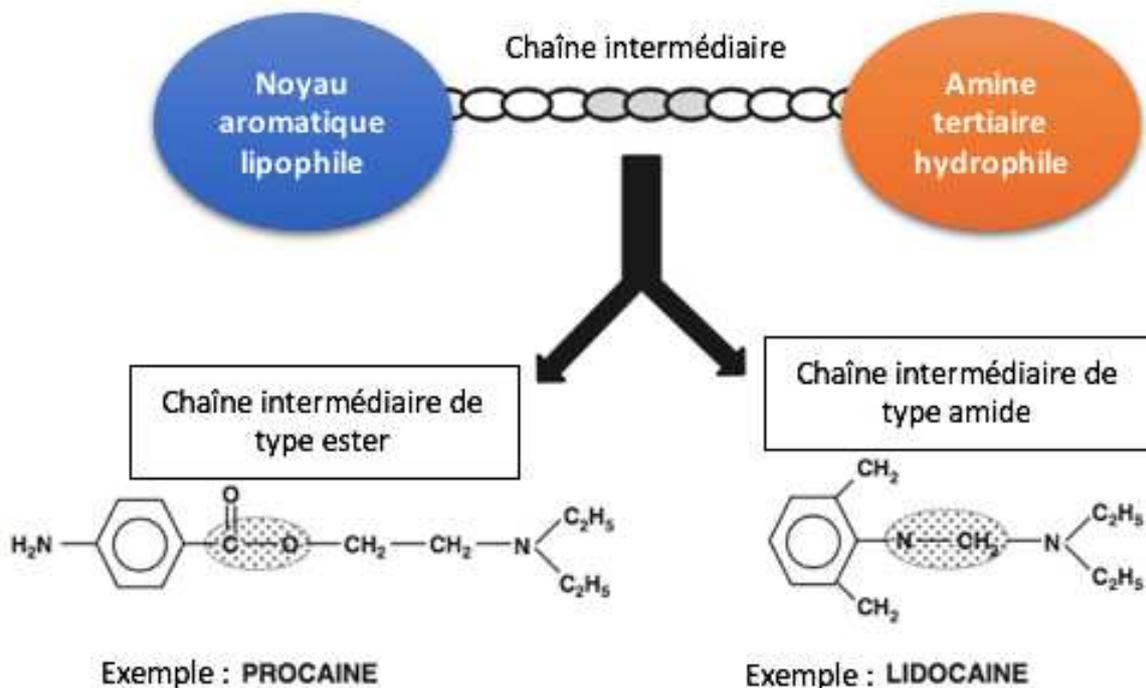


Figure 9: Structure générale des anesthésiques locaux, selon qu'ils sont de type ester ou amide (adapté de Vickroy, 2018)

2.2 Classification des anesthésiques locaux

Les anesthésiques locaux sont classés selon qu'ils sont liés à un amide ou à un ester.

Tableau 3: Classification des anesthésiques locaux selon qu'ils sont de type amide ou ester (McLure & Rubin, 2005)

Type amide	Type ester
Lidocaïne, Bupivacaïne, Mepivacaïne, Etidocaïne, Prilocaïne, Ropivacaïne, Articaïne	Cocaïne, Procaïne, Tétracaïne, Benzocaïne

2.3 Mécanisme d'action

2.3.1 Rappel sur les potentiels membranaires

Le message nerveux est conduit le long des nerfs grâce à des mouvements ioniques de sodium, potassium et calcium au travers de la membrane cellulaire. Une

modification des concentrations de ces ions de part et d'autre de la membrane modifie la polarité électrique durant une courte durée et génère un courant électrique qui se propage le long de la cellule nerveuse.

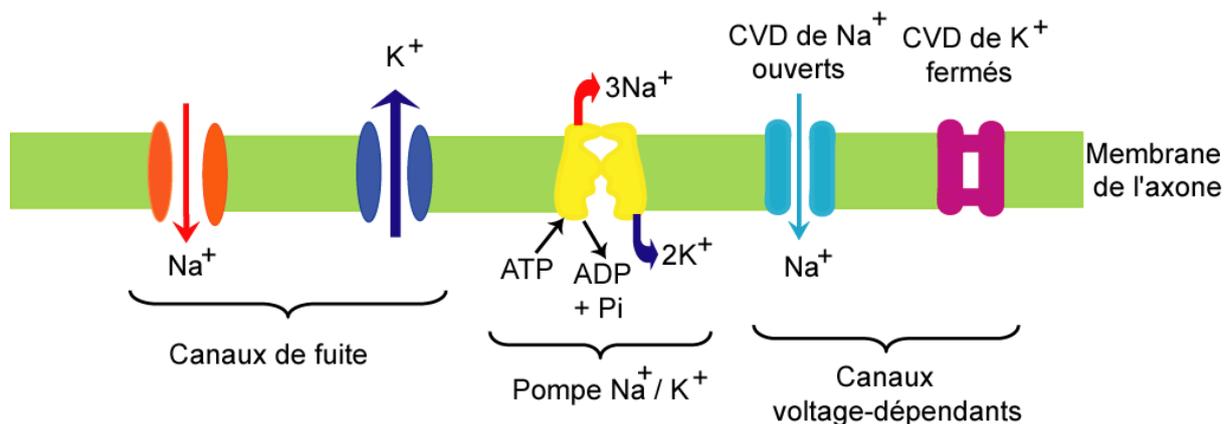
Les gradients électriques sont créés grâce à des canaux ioniques qui peuvent être passifs, actifs ou voltage-dépendants. Les canaux passifs laissent passer librement les ions, avec un passage plus important d'ions potassium. Les canaux actifs Na/K ATPase font sortir de la cellule trois ions sodium en échange de l'entrée de deux ions potassium grâce à l'énergie apportée par l'ATP. Les gradients électriques créés par une forte concentration extracellulaire de sodium et une forte concentration intracellulaire de potassium, sont de l'ordre de -70 à -90 millivolts (mV) lorsque la cellule est au repos.

Les derniers canaux sont des canaux sodiques voltage-dépendants, qui s'ouvrent et se ferment en fonction de la différence de potentiel membranaire. Ils sont constitués d'une sous-unité α et d'une ou deux sous-unité(s) β . La sous-unité α est composée de 4 domaines, chacun comprenant 6 segments hélicoïdaux transmembranaires. Lorsque le nerf est stimulé, des changements conformationnels permettent de faire passer le canal sous une forme de repos, activée, inactivée ou encore désactivée. Le canal possède une entrée externe et une entrée interne, au repos la première est fermée et la seconde est ouverte (-70 à -90 mV). Une fois le nerf stimulé, l'entrée externe s'ouvre et laisse passer des ions sodium, provoquant une augmentation du potentiel de membrane. Si un nombre suffisant de canaux sodiques s'ouvrent et que le potentiel de membrane franchit les -60 mV, un plus grand nombre de canaux laisse entrer des ions sodium en masse et le potentiel atteint les $+20$ mV. L'entrée interne se ferme alors, empêchant d'autres ions sodium de passer.

La dépolarisation d'une zone de la membrane engendre la dépolarisation des régions voisines, créant un courant électrique qui se propage tout le long du nerf.

Le potentiel de repos de la membrane est rétabli grâce aux canaux passifs et actifs. S'il redescend sous -60 mV, l'entrée externe se ferme et le canal est désactivé. Cela le rend réfractaire à une nouvelle stimulation (McLure & Rubin, 2005).

milieu extracellulaire



milieu intracellulaire

Figure 10: Canaux transmembranaires intervenant dans la création d'un potentiel membranaire (Ghdiri)

2.3.2 Mécanisme d'action des anesthésiques locaux

Les anesthésiques locaux inhibent l'initiation et la conduction des potentiels d'action en empêchant de manière réversible l'influx de sodium dans l'axone. Pour se faire, ils se fixent au niveau intracellulaire sur les sous-unités α des canaux sodiques voltage-dépendants, grâce à l'affinité de la partie hydrophile de la molécule pour ces structures. Cependant ils doivent dans un premier temps diffuser au travers de la membrane axonale car ils ne peuvent pénétrer dans les canaux depuis l'extérieur de la cellule.

Lorsque les anesthésiques locaux sont administrés, ils se trouvent dans une solution acide principalement sous forme ionisée. Le passage à travers la membrane cellulaire se fait sous forme non ionisée ; la proportion de formes ionisées et non ionisées dépend du pK_a de la molécule ainsi que du pH tissulaire. Enfin, la fixation aux canaux sodiques se fait sous forme ionisée; le retour à cette forme est possible grâce au pH intracellulaire plus faible. Si les molécules se fixent sur un nombre suffisant de canaux, la conduction nerveuse est stoppée car le seuil de dépolarisation ne peut être atteint (McLure & Rubin, 2005).

À forte concentration, les anesthésiques locaux interagissent également avec les canaux potassiques, ce qui ne provoque pas de modification significative du potentiel

de repos membranaire.

Bien que ces molécules agissent sur tous les types de fibres, celles-ci y sont variablement sensibles. Ainsi, les fibres de petit diamètre y sont plus sensibles que celles de gros diamètre, un neurone myélinisé est plus facilement bloqué qu'un non myélinisé, les afférences nociceptives sont plus sensibles que les motoneurones, et les fibres nerveuses autonomes sont également très sensibles. De plus, un neurone au repos est bien moins sensible aux anesthésiques locaux qu'un neurone fréquemment stimulé.

2.4 Pharmacocinétique

2.4.1 Absorption

Dès l'instillation à la surface de l'œil, le collyre se mélange au film lacrymal. Le volume d'une goutte de collyre est en moyenne de 40 à 50 μL , or le cul-de-sac conjonctival a une capacité de 25 à 30 μL : l'excès de volume du collyre est alors éliminé par le système nasolacrymal pour rejoindre le nasopharynx et être dégluti (Regnier, 2013). La viscosité du gel lui permet de se mélanger progressivement au film lacrymal et de rester plus longtemps en contact avec la cornée, il est ainsi plus lentement éliminé par le système nasolacrymal et son principe actif diffuse davantage.

Lorsque le principe actif est absorbé par la cornée, il gagne l'humeur aqueuse, traverse l'iris et rejoint la circulation systémique (Henderer & Rapuano, 2010). L'absorption conjonctivale précède soit l'absorption sclérale, soit directement le passage dans la voie veineuse.

Les principes actifs traversent la cornée par diffusion passive, qui dépend des différents facteurs présentés dans le tableau 4.

Les molécules liposolubles diffusent facilement au travers de l'épithélium cornéen qui est lipophile, tandis que la diffusion des molécules hydrosolubles est freinée. C'est l'inverse pour le stroma cornéen qui étant hydrophile facilite le passage des molécules

hydrosolubles et freine les molécules liposolubles (Borderie et al., 2005).

Tableau 4: Facteurs intervenant dans la diffusion des principes actifs au travers de la cornée (McLure & Rubin, 2005 ; Pawson & Forsyth, 2008 ; Regnier, 2013)

Propriétés	Impact sur la diffusion du principe actif (PA)
Nature chimique	PA liposoluble: diffusion facile / PA ionisés: diffusion retardée
Taille moléculaire	Petite taille: meilleure diffusion / Grande taille: diffusion difficile voire impossible
Concentration	Forte concentration: meilleure pénétration / Faible concentration: mauvaise pénétration
Forme galénique	<ul style="list-style-type: none"> - Solutions: absorption la plus rapide - Gels: persistance de plusieurs heures dans le film lacrymal précornéen - Inserts placés dans le cul-de-sac conjonctival inférieur: dissolution lente
Propriétés physicochimiques	<ul style="list-style-type: none"> - pH idéal = 6,5 (= pH des larmes du chien) ; bien toléré jusqu'à 5 - Larmes isotoniques (1,4% NaCl): utilisation de certains PA à plus forte concentration pour une meilleure efficacité - Nature chimique: un produit en solution huileuse doit être administré après un produit en solution aqueuse, - Effet mouillant: diminution de la tension superficielle et augmentation de la pénétration intracornéenne dans une cornée saine avec les ammoniums quaternaires (conservateurs)
Temps de contact principe actif / épithélium	Contact prolongé avec excipients visqueux donc augmentation de l'absorption du PA
Rythme d'administration	<p>Une goutte: activité optimale durant 5 minutes (min). Une seconde goutte: élimination physique de 45% de la première si administrée à 30s d'intervalle, 17% à 2min d'intervalle et pratiquement 0% à 5 min.</p> <p>Pommade: temps optimal d'activité de 20 min.</p>

Après administration oculaire, une partie du médicament peut se lier aux protéines du film lacrymal. Une fois lié aux protéines, cette fraction du principe actif ne

peut plus être absorbée. Or lorsque la cornée est enflammée, la quantité de protéines dans le film lacrymal est augmentée. L'inflammation locale peut donc être responsable d'une moindre absorption à travers la cornée (Regnier, 2013).

Les anesthésiques locaux sont des bases faibles dont le pK_a (i.e. la capacité à capter un proton) varie entre 7,6 et 8,9 selon les molécules; les esters ont tendance à avoir les pK_a les plus élevés. Ils sont peu hydrosolubles et sont donc utilisés dans des solutions acides de pH compris entre 3 et 6, où ils se trouvent sous des formes cationiques chargées et des bases neutres.

Le ratio entre les formes ionisées et non ionisées suit l'équation de Henderson-Hasselbach:

$$pH = pK_a + \log \frac{[base]}{[acide]}$$

Pour une base on peut écrire: $pH = pK_a + \log \frac{[non\ ionisée]}{[ionisée]}$

La plupart des anesthésiques locaux ont un pK_a supérieur au pH physiologique (7,4) et se retrouvent plutôt sous la forme ionisée lorsqu'ils sont administrés, diminuant ainsi la quantité d'anesthésique disponible pour bloquer la conduction nerveuse. Au contraire, les molécules ayant un pK_a plus faible seront plutôt sous la forme non ionisée et la mise en place de l'effet anesthésique sera plus rapide (McLure & Rubin, 2005).

Le délai d'action dépend du positionnement et de la taille de la molécule, de la concentration utilisée et de la proportion de molécules cationiques, déterminée par le pK_a : plus le pK_a est bas, plus il y a de bases non chargées disponibles pour pénétrer dans l'axoplasme.

La durée d'action dépend de la bonne pénétration de la molécule dans l'axoplasme, de sa liaison aux canaux sodiques et de la vitesse à laquelle elle est séparée de son site d'action.

2.4.2 Distribution

Comme cela a été décrit plus haut, une fois absorbé le principe actif atteint

l'humeur aqueuse, à partir de laquelle elle diffuse pour atteindre l'iris et le corps ciliaire (Regnier, 2013). C'est par ces structures qu'il peut rejoindre la circulation systémique, et éventuellement être responsable de toxicité à distance de l'œil.

2.4.3 Élimination

L'œil est le premier lieu d'élimination du principe actif, notamment par un surplus et un débordement du film lacrymal, une fuite dans le système nasolacrymal et le renouvellement de l'humeur aqueuse. Au final, seulement 1 à 10% du volume de collyre administré serait réellement absorbé (Regnier, 2013).

Dans la circulation systémique, si la molécule est liée à un groupe ester, sa durée de demi-vie est courte. Elle est relativement instable, détruite par des pseudo-cholinestérases plasmatiques et transformée en métabolites inactifs. Tout évènement limitant l'activité des cholinestérases ou entrant en compétition avec elles prolongera l'activité des anesthésiques locaux et pourrait également augmenter le risque de toxicité.

Les molécules liées à un amide nécessitent une biotransformation par le foie pour pouvoir être éliminées. Elles subissent une première phase d'hydroxylation, de N-désalkylation et de méthylation, puis une seconde phase où leurs métabolites sont conjugués à des acides aminés, les rendant inactifs. Le métabolisme de ces anesthésiques locaux dépend de la perfusion du foie: lors de trouble hépatique, leur temps de demi-vie et le risque d'accumulation et de toxicité sont augmentés (Henderer & Rapuano, 2010).

3. Anesthésiques locaux utilisables par voie topique

Différentes molécules ont été commercialisées pour l'usage ophtalmologique chez le chien: le collyre tétracaïne 1%, le collyre proparacaïne 0,5% et le collyre oxybuprocaïne 0,4%. Chez l'homme, sont disponibles le collyre tétracaïne 0,5%, le collyre proparacaïne 0,5% et le gel lidocaïne 3,5%. Ces formulations ainsi que les

solutions parentérales de proparacaine 0,5%, lidocaïne 2%, bupivacaïne 0,5%, ropivacaïne 1% et mépivacaïne 2% disponibles en médecine vétérinaire et/ou humaine ont été évaluées expérimentalement chez l'animal. Une étude du gel lidocaïne 3,5% a été réalisée chez le chien. Pour le gel lidocaïne 2% en particulier, utilisé principalement en médecine humaine sur les sondages urétraux, il existe une étude chez le cheval.

3.1. Tétracaïne collyre 0,5% et 1,0%

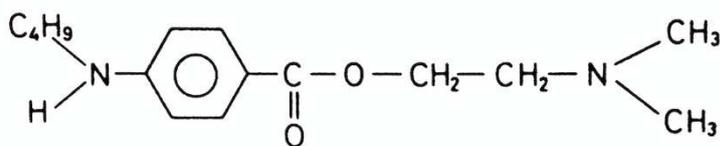


Figure 11: Structure moléculaire de la tétracaïne (Gandhi, 1987)

La tétracaïne est un anesthésique local de type ester. Son pK_a est de 8,6 et elle se fixe à 76% sur les protéines plasmatiques. Son action se met en place en 15 secondes (sec). Sa durée d'action est supérieure à celle de la proparacaine, mais une à deux gouttes suffisent à observer un effet anesthésique. Sa toxicité est moyenne, avec une atteinte plus marquée des cellules épithéliales ; elle peut aussi être responsable d'hyperémie conjonctivale, de chémosis, et parfois de la procidence de la membrane nictitante (Herring, 2013).

En ophtalmologie, on la trouve en collyre à 0,5% (Tétracaïne 0,5% ND ; Bausch & Lomb) ou 1% (Tétracaïne 1% ND ; TVM), ou sous forme de collyre visqueux à 0,5%. La tétracaïne 1% est associée à la phényléphrine 0,1%, un vasoconstricteur qui permet de prolonger la durée de l'anesthésie (Parchen et al., 2011).

3.2 Proparacaine collyre 0,5%

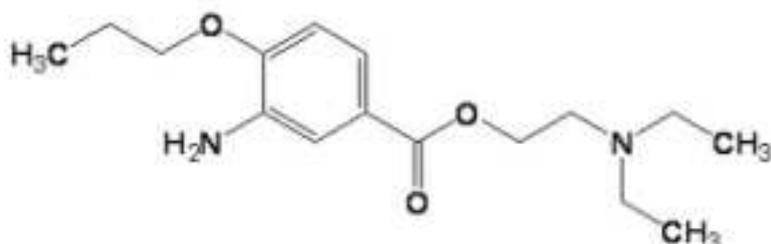


Figure 12: Structure moléculaire de la proparacaine (Hung, 2010)

La proparacaïne est un anesthésique local de type ester. Son action se met en place rapidement et elle a un effet maximal durant 15 min, avec un effet anesthésique persistant pendant 45 min, voire 55 min si une seconde goutte est appliquée. Elle est bien tolérée et provoque peu d'effets secondaires (Herring, 2005 ; Herring, 2013). C'est l'anesthésique topique le plus utilisé en ophtalmologies humaine et vétérinaire aux États-Unis, pour les mesures de pression intraoculaire, cytologies cornéennes, retraits de corps étranger, injections sous-conjonctivales et intracaméculaires, ainsi que certaines interventions chirurgicales faites sous anesthésie topique (Lawrenson et al., 1998) . Il est présenté sous la forme de collyre à 0,5% (Ophtetic ND (Allergan) ; Alcaïne ND (Alcon) ; Ophtaine ND (Squibb) ; AK-Taine ND (Akorn)) (Douet et al., 2013) ; il est conseillé d'administrer une à deux gouttes avant un examen de courte durée, mais il est possible d'administrer une goutte toutes les 10 à 15 min jusqu'à 5-7 fois pour des procédures de plus longue durée (Plumb, 2011).

3.3 Oxybuprocaïne collyre 0,4%

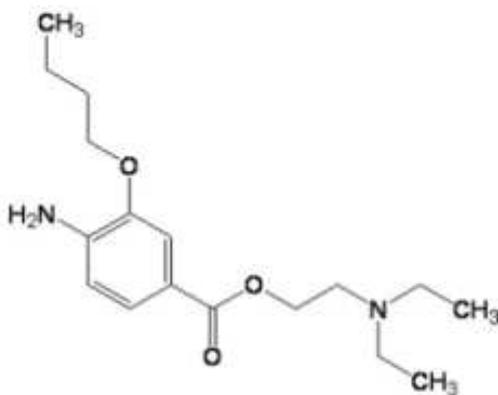


Figure 13: Structure moléculaire de l'oxybuprocaïne (Hung, 2010)

L'oxybuprocaïne est un anesthésique local de type ester. L'anesthésie de la cornée est induite en moins d'une minute. On la trouve aux États-Unis combinée à un colorant vital tel que la fluorescéine de sodium, utilisée pour la mesure de la pression intraoculaire avec le tonomètre de Goldmann, et en Europe en collyre d'hydrochlorure d'oxybuprocaïne 0,4% (Cebesine® 0,4% ; Bausch & Lomb) pour des diagnostics et des chirurgies en ophtalmologie humaine et vétérinaire (Douet et al., 2013).

3.4 Lidocaïne gel ophtalmique 3,5% et solution injectable 2%

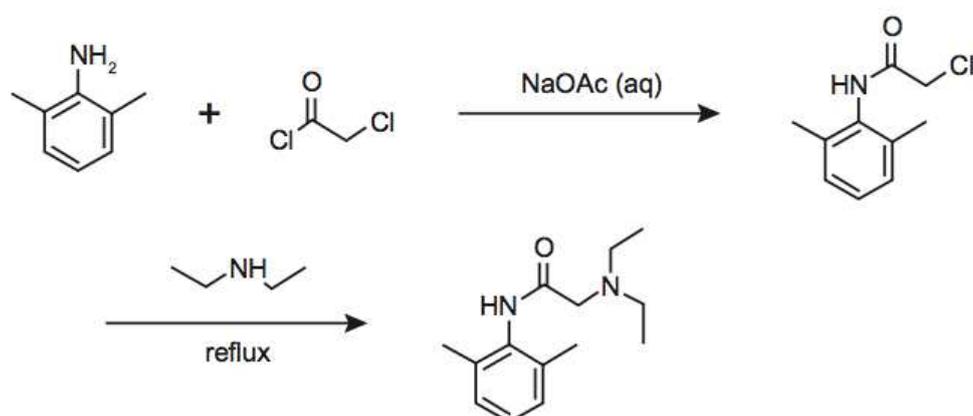


Figure 14: Synthèse de la lidocaïne (Shah et al., 2010)

Son nom chimique est: acetamide, 2-(diethylamino)-N-(2, 6-dimethylprenyl) monohydrochloride ; sa formule chimique est C₁₄H₂₂N₂O (Shah et al., 2010). C'est un anesthésique local de type amide.

La lidocaïne est une base faible dont le pK_a est de 7,94, elle pénètre directement dans l'axone sous forme non ionisée. Le pH cellulaire lui permet de passer sous sa forme ionisée et d'agir sur son site d'action. Elle vient inhiber localement la propagation de l'influx nerveux en bloquant en premier les fibres neuro-végétatives, puis les sensibles et enfin les motrices. L'anesthésie induite est obtenue rapidement, elle est de forte intensité et de longue durée.

En 2008, un gel de lidocaïne 3,5% (Akten™ ; Akorn, Buffalo Grove, Illinois USA) a été commercialisé aux Etats-Unis pour un usage en ophtalmologie humaine. Plus concentré que la lidocaïne gel urétral 2%, il semble toutefois moins visqueux: il est possible de rincer l'œil et retirer le principe actif plus aisément, et ainsi éviter que des débris et bactéries ne restent piégés sous le gel, la surface de la cornée restant régulière et homogène. Chez l'homme, l'anesthésie est complète en 20 sec à 1 min (moyenne de 60 sec, médiane de 40 sec), et persiste entre 5 et 30 min (moyenne de 13,4 min). Des effets secondaires tels que des tâches à la surface de la cornée ont été rapportés chez 6% des individus et se sont résolus en 24 heures (h) (Shah et al, 2010). L'étude de Venturi et al. (2017) a montré que l'application de lidocaïne 3,5% gel permet

l'obtention d'une anesthésie cornéenne en une minute environ, et durant en moyenne $19 \pm 6,6$ min. Peu d'effets secondaires sont rapportés, avec une hyperémie conjonctivale moyenne et un léger blépharospasme.

Les effets anesthésiques de la solution parentérale à 2% administrée comme un collyre ont également été évaluées sur la cornée de chiens sains (Costa et al., 2014). L'instillation d'une goutte de lidocaïne 2% solution injectable sur la cornée permet une hypoesthésie cornéenne mais pas une anesthésie, 5 minutes après l'application et durant 20 min. Cette formulation est bien tolérée.

3.5 Bupivacaïne solution injectable 0,5%

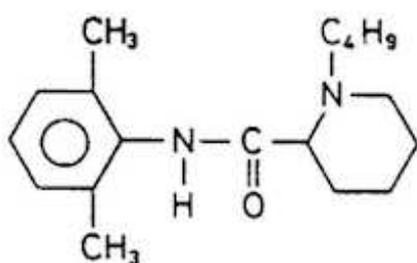


Figure 15: Structure moléculaire de la bupivacaïne (Gandhi, 1987)

La bupivacaïne est un anesthésique local de type amide. C'est le plus puissant des anesthésiques de ce type. Son pK_a est de 8,1, elle se fixe à 95% sur les protéines plasmatiques et a un long délai d'action. Elle inhibe de manière sélective les fibres sensibles et possède la plus longue durée d'action parmi les autres anesthésiques locaux, avec des blocs sensitifs pouvant s'étendre entre 5 et 8h après injection locale. Dans l'étude citée précédemment de Costa et al (2014) les effets anesthésiques de la solution parentérale à 0,5% ont été étudiés sur la cornée du chien sain. L'instillation d'une goutte de cette formulation permet une diminution de la sensibilité cornéenne en 5 min et durant 25 min. La cornée n'est toutefois pas complètement anesthésiée. Trois quart des sujets de cette étude ont présenté un blépharospasme ou une hyperémie conjonctivale, cependant ces effets se sont rapidement résolus.

Les effets anesthésiques de la solution parentérale de bupivacaïne à 0,5% administrée comme un collyre ont aussi été évalués sur la cornée de chevaux sains (Pucket et al., 2013). L'instillation de 0,2 mL de cette solution sur la cornée permet l'obtention en moins de 5 min d'une anesthésie cornéenne durant environ 15 min, avec une

sensibilité cornéenne significativement diminuée pendant 60 min. Aucun effet secondaire n'a été observé lors de cette étude.

3.6 Mèpivacaïne solution injectable 2%

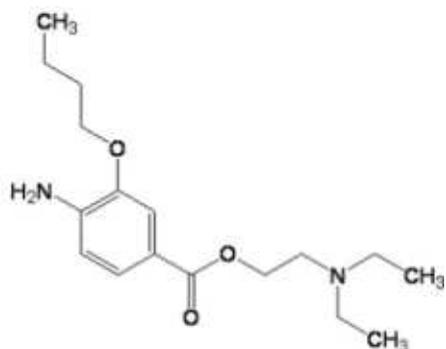


Figure 16: Structure moléculaire de la mèpivacaïne
(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/71749963>)

La mèpivacaïne est un anesthésique local de type amide. Son pK_a est de 7,9 et elle se fixe à 77% sur les protéines plasmatiques. Son action se met en place rapidement et sa durée d'action est longue.

Il n'existe pas de donnée sur son effet anesthésique sur la cornée du chien après administration topique, mais cet effet pharmacologique a été étudié chez le cheval. Les effets anesthésiques de la solution parentérale de mèpivacaïne à 2% administrée comme un collyre ont été évalués sur la cornée de chevaux sains (Pucket et al., 2013). L'instillation de 0,2 mL de cette solution sur la cornée ne permet pas d'obtenir une anesthésie totale. La sensibilité cornéenne est significativement diminuée durant 35 min. Malgré l'absence d'effets secondaires, les auteurs ne préconisent pas l'utilisation de la mèpivacaïne pour l'anesthésie de la cornée du cheval.

3.7 Ropivacaïne solution injectable 1,0%

La ropivacaïne est un anesthésique local de type amide, qui possède des propriétés physico-chimiques presque identiques à la bupivacaïne. Elle est cependant moins liposoluble et a tendance à moins bien pénétrer dans les nerfs moteurs. En ophtalmologie vétérinaire, son effet analgésique sur la cornée après instillation comme un collyre a été étudié chez le chien sain (Costa et al., 2014). L'instillation d'une goutte de cette formulation permet une anesthésie de la cornée en 1 min et durant 20 min.

La moitié des sujets a présenté un blépharospasme, 12,5% une hyperémie conjonctivale; ces effets se sont toutefois rapidement résolus.

4. Synthèse des données sur l'anesthésie topique de la cornée du chien

Aujourd'hui, les molécules les plus utilisées sont la proparacaïne, la tétracaïne et l'oxybuprocaïne.

Elles sont appliquées sous la forme de solution, à raison d'une goutte à la fois. Si l'anesthésie est incomplète, plusieurs gouttes peuvent être appliquées successivement. Chez le chien, il est généralement recommandé d'appliquer deux fois le produit à 30 sec d'intervalle. En revanche, sur une cornée lésée et présentant une possible vascularisation secondaire, l'effet anesthésique peut être de plus courte durée car les principes actifs sont plus rapidement éliminés.

Le Tableau 5 rassemble des études portant sur l'anesthésie topique de la cornée chez le chien. Le seuil de sensibilité cornéenne (Corneal Touch Threshold = CTT) a été évalué par esthésiométrie de Cochet-Bonnet, plus sa valeur est basse, plus la cornée est anesthésiée; ces notions seront plus amplement détaillées dans une partie suivante (partie A, III, 2.).

Tableau 5: Anesthésiques topiques étudiés en ophtalmologie chez le chien

Molécule	Étude	Volume administré	CTT basal (cm)	Durée de mise en place de l'anesthésie	Profondeur de l'anesthésie (CTT minimal)	Durée de désensibilisation totale de la cornée	Avantages / Inconvénients
Oxybuprocaine collyre 0,4%	[1]	1 goutte	1,54 ± 0,41	1 min	0 cm	31,6 ± 9,7 min	Absence de signes d'inconfort
Tétracaïne collyre 1%	[1]	1 goutte	1,45 ± 0,15	1 min	0 cm	31,6 ± 10 min	Absence de signes d'inconfort, sévères modifications conjonctivales disparaissant rapidement
	[3]	1 goutte	1,55	10 min	0 cm	25 min	Chémosis
	[3]	2 gouttes à 1 min d'intervalle	1,75	15 min	0 cm	25 min	Chémosis
Tétracaïne collyre visqueux 0,5%	[6]	-	1,75	1 min	0 cm	34,2 ± 6,9 min	Hyperémie conjonctivale légère
Proparacaïne collyre 0,5%	[2]	1 goutte	1,75 ± 0,19	-	0 cm	45 min	Test de Schirmer diminué
	[2]	2 gouttes à 1 min d'intervalle	1,78 ± 0,20	-	0 cm	55 min	Test de Schirmer diminué
	[3]	1 goutte	1,6	5 min	0 cm	15 min	-
	[3]	2 gouttes à 1 min d'intervalle	1,6	5 min	0 cm	20 min	-
	[5]	1 goutte	0,93 ± 0,67	-	0 cm	-	-
	[6]	-	1,75	1 min	0 cm	21,46 ± 6,0 min	Absence d'effet secondaire

Lidocaïne solution 2%	[4]	1 goutte		5 min	3 cm	20 min	Bonne tolérance
Lidocaine gel ophtalmique 3,5%	[6]	-	1,75	1 min	0 cm	19 ± 6,6 min	Hyperémie conjonctivale moyenne, léger blépharospasme
Bupivacaïne solution 0,5%	[4]	1 goutte	-	5 min	2 cm	25 min	Blépharospasme à 75%, hyperémie conjonctivale à 75% ; résolution rapide
Ropivacaïne solution 1%	[4]	1 goutte	-	1 min	0 cm	20 min	Blépharospasme à 50%, hyperémie conjonctivale à 12,5% ; résolution rapide

Sources: [1] Douet et al., 2013 ; [2] Herring et al., 2005 ; [3] Parchen et al., 2011 ; [4] Costa et al., 2014 ; [5] Kim et al., 2012 ; [6] Venturi et al., 2017

5. Toxicité des anesthésiques topiques en ophtalmologie

Les anesthésiques topiques inhibent l'épithélialisation cornéenne, retardent la cicatrisation et provoquent des lésions ponctiformes à la surface de la cornée (Maggs et al., 2015). La tétracaïne 0,5% ou 1% inhibe la cicatrisation épithéliale (Tappeiner et al., 2011). Une unique application suffit à provoquer des lésions à la surface de l'épithélium cornéen: une simple application de lidocaïne, proparacaïne et oxybuprocaïne est à l'origine de modifications cellulaires telles que la diminution du nombre de microvillosités, la prééminence du noyau et la rupture des espaces intercellulaires (Brewitt et al., 1980). Une utilisation répétée peut également engendrer des lésions membranaires et cytoplasmiques, la perte totale de l'épithélium avec une desquamation régulière, et dans les cas extrêmes l'infiltration du stroma et la perforation de la cornée (Brewitt et al., 1980).

Selon plusieurs études réalisées chez l'homme, l'instillation d'un anesthésique topique peut provoquer des picotements temporaires et très fréquemment une érosion ponctuelle de la cornée. La proparacaïne est associée au plus faible inconfort (Bartfield et al., 1994). Le degré de toxicité peut être cependant confondu avec un assèchement de la cornée conséquent à la perte de sensibilité, responsable d'une diminution du clignement des paupières et de la production de larmes (McGee et Fraunfelder, 2007). L'utilisation répétée d'oxybuprocaïne peut provoquer des lésions irréversibles sur les jonctions entre les cellules endothéliales cornéennes. Les premiers signes cliniques rapportés sont des érosions de la cornée associées à une hyperémie conjonctivale, de la photophobie et de la douleur. Puis les patients se plaignent d'une diminution de la vision, le stroma est infiltré autour de l'érosion cornéenne. La cornée devient progressivement opaque et dans des cas extrêmes, les patients perdent la vue (Pharmakakis et al. 2002).

Tableau 6: Comparaison de la toxicité de la tétracaïne et de la proparacaïne appliquées à différentes concentrations sur l'épithélium cornéen de lapins, et selon la durée d'exposition (Grant & Acosta, 1994).

La concentration faible correspond à 0,5 millimoles/L (mM), la moyenne à 1 mM et la forte à 5 mM. La lactate déshydrogénase (LDH) est une enzyme présente dans de nombreux tissus et notamment la cornée, elle est libérée lorsque la cellule est lésée. Les cellules épithéliales sont observées avec un microscope à contraste de phase: la présence de vacuoles, de pseudopodes, de granules au sein des cellules ou encore leur destruction a été notée. Au bilan de cette étude, la tétracaïne semble être le plus toxique des deux anesthésiques locaux étudiés ici.

	Étude 1: fuite de LDH	Étude 2: morphologie des cellules épithéliales
Tétracaïne	Faible concentration: 24h d'exposition / Moyenne et forte concentrations: dès 4h	Faible concentration: modifications / Moyenne et forte concentrations: destruction cellulaire
Proparacaïne	Forte concentration: dès 4h / Autres concentrations: peu de modifications même après 24h	Moyenne concentration: 24h d'exposition / Aggravation avec durée d'exposition et forte concentration (destruction des cellules)

Chez l'homme également, certains anesthésiques topiques sont rapidement absorbés par la conjonctive et peuvent s'avérer, à partir d'une certaine dose, toxiques par voie systémique (Maggs et al., 2015).

En application clinique, ces molécules peuvent interférer avec des tests diagnostiques. Elles modifient la production lacrymale, car ils inhibent l'arc afférent du réflexe lacrymal, et peuvent diminuer la valeur du test de Schirmer jusqu'à 50%. Elles interfèrent également avec la mesure de la sensibilité cornéenne (McGee et Fraunfelder, 2007). Chez l'homme uniquement, elles provoquent une diminution significative de la pression intraoculaire (PIO) dans la minute suivant leur application et ce jusqu'au minimum 15 minutes, en particulier pour l'oxybuprocaïne 0,4% et la proparacaïne 0,5% (Baudouin & Gastaud, 1994 ; Almubrad & Ogbuehi, 2007). Le mécanisme à l'origine d'une diminution de la PIO est mal connu, il est supposé que les anesthésiques topiques augmentent de manière transitoire l'épaisseur de la cornée ou que leurs conservateurs déstabilisent le film lacrymal.

La cocaïne est le plus potentiellement toxique des anesthésiques topiques (Brewitt et al., 1980): la toxicité est la même que pour les autres molécules, et s'ajoutent à celle-ci des effets systémiques dus notamment à ses propriétés sympathomimétiques tels qu'une mydriase, une vasoconstriction, etc.

Appliquée par voie topique, la xylocaïne 4% (i.e. la lidocaïne 4%) provoquerait une dissociation des cellules épithéliales avec une diminution des microvillosités, une desquamation partielle des cellules, la membrane plasmique présente des déchirures et des pores (Brewitt et al., 1980). Cependant, la toxicité survient surtout lorsque l'anesthésique est utilisé de façon abusive, l'application topique engendre de rares effets systémiques (McGee et Fraunfelder, 2007).

Tableau 7: Lésions endothéliales conséquentes à l'application de différentes concentrations de lidocaïne sur des cornées de porc (Eggeling et al., 2000)

Le cornées ont été prélevées juste après abattage et conservées moins de 4h dans des conditions spécifiques adaptées. La viabilité des cellules endothéliales a été évaluée par la mesure, par photométrie, de la quantité de colorant Janus Green extraite des cornées après coloration, qui traduit le pourcentage de cellules lésées. Cela permet d'évaluer la viabilité de l'endothélium.

Produit appliqué et durée	Moyenne des lésions endothéliales	Différence entre les produits appliqués
(0) Liquide physiologique, 1h	3,26% ± 1,00%	-
(1) Lidocaïne 1%, 30 min	3,00 ± 0,76%	Avec (2): non significatif
(2) Lidocaïne 1%, 1h	3,32 ± 0,86%	Avec (0): non significatif
(3) Lidocaïne 5%, 1h	10,76 ± 6,38%	Avec(0), (1) et (2): significatif
(4) Lidocaïne 10%, 1h	42,34% ± 17,01%	Avec (0) et (3): significatif

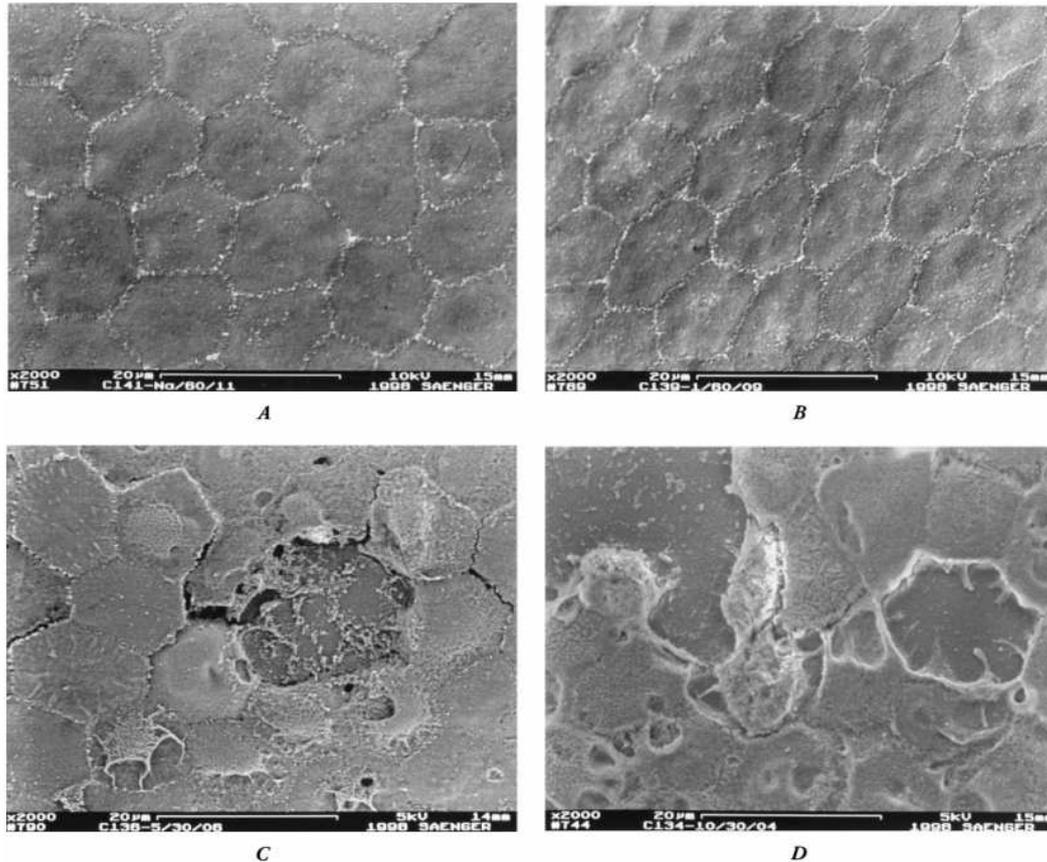


Figure 17: Apparence des endothéliums selon qu'ils ont été traités avec du liquide physiologique, de la lidocaïne 1%, 5% ou 10%, microscope électronique x2000 (Eggeling, 2000)

Les endothéliums sont traités pendant 1h, sur l'image A avec du liquide physiologique, sur l'image B avec de la lidocaïne 1%, sur l'image C avec de la lidocaïne 5%, et sur l'image D avec de la lidocaïne 10%. L'endothélium des groupes contrôle et traité avec la lidocaïne 1% est normal: les cellules sont hexagonales, ont des bords bien définis. Les cellules endothéliales des cornées traitées avec la lidocaïne 5% ont des cytoplasmes gonflés, leurs bords sont mal définis et certaines cellules sont nécrotiques. Enfin, traitées avec la lidocaïne 10%, la plupart des cellules sont nécrotiques avec des bords modifiés ; les régions plus foncées correspondent à la membrane de Descemet mise à nue, avec l'empreinte des cellules présentes auparavant.

6. Activité antimicrobienne des anesthésiques locaux

Plusieurs études ont montré que les anesthésiques locaux possèdent une activité antimicrobienne propre. Cette propriété est avantageuse, car ils sont capables de

diminuer la pression infectieuse localement. Toutefois, cela peut s'avérer contre-indiqué lors d'un prélèvement bactériologique réalisé à la surface de l'œil puisque l'anesthésique peut avoir un effet inhibiteur: il est alors intéressant de connaître quels agents infectieux sont ciblés par la molécule utilisée. Néanmoins, il reste préférable d'anesthésier la cornée avant afin d'éviter toute lésion iatrogène du globe oculaire lors du prélèvement (Maggs et al., 2015).

L'oxybuprocaine et la bupivacaine ont une activité antimicrobienne plus importante que la lidocaïne contre *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus pneumoniae* et *Candida albicans* (Badenoch & Coster, 1982 ; Noda et al., 1990). Toutefois, toutes les études ne convergent pas vers les mêmes conclusions: en effet selon l'étude d'Aydin (2001), la lidocaïne aurait une activité antimicrobienne la plus puissante que la bupivacaine, la ropivacaine et la prilocaïne.

Les conservateurs qui sont des antiseptiques semblent augmenter l'activité antimicrobienne des anesthésiques locaux. Seuls, ils sont légèrement bactériostatiques et non bactéricides (Noda et al., 1990). L'oxybuprocaine avec conservateur (diacétate de chlorhexidine et acide borique ; Novesine ND (Sandoz) a un effet antimicrobien plus élevé que sans conservateur (Minims benoxinate ND (Smith & Nephew) (Badenoch & Coster, 1982).

Plus les cultures bactériennes sont exposées aux anesthésiques locaux, plus leur croissance est inhibée. La bupivacaine 0,5% inhibe la croissance bactérienne à plus de 99% pour 24h d'exposition, 70% pour 6h et 60% pour 3h (Sakuragi et al., 1996).

III - Utilisation de l'esthésiomètre de Cochet-Bonnet pour mesurer la sensibilité cornéenne

1. Historique

La méthode d'évaluation de la sensibilité cornéenne a été créée en 1984 par von Frey. Elle consiste à appliquer l'extrémité d'un long poil ou d'un cheveu sur la surface cornéenne. La longueur et le diamètre du poil ou du cheveu utilisé déterminent la force appliquée qui peut donc être variable. Le seuil à partir duquel le toucher est ressenti est estimé en fonction de la longueur du filament (Larson, 1970): par exemple, la force exercée est la plus importante lorsque le poil ou le cheveu est court et de diamètre élevé (Golebiowski et al., 2011).

2. Principe d'utilisation

L'esthésiomètre de Cochet-Bonnet (Luneau Ophtalmologie, Chartres Cedex, France) permet de déterminer la sensibilité de la cornée en évaluant le seuil de réponse minimal appelé en anglais « Corneal Touch Threshold » (CTT), pour lequel un stimulus engendre un réflexe cornéen. Ce dernier engendre en réponse à l'attouchement cornéen, une fermeture des paupières et le recul du globe oculaire avec protrusion de la membrane nictitante. Le mécanisme du réflexe a été décrit précédemment (partie A, I).

L'instrument se compose d'un boîtier cylindrique en métal contenant un filament de nylon de diamètre connu (0,12 mm). La longueur du filament est ajustable, de 5 à 60 mm. Une échelle millimétrée imprimée sur le boîtier permet d'estimer la pression appliquée à la cornée en fonction de la longueur de filament utilisée (Annexe 1). Plus le filament est court, plus la pression appliquée sera importante, et inversement. Ainsi, plus la cornée est anesthésiée, plus le seuil de sensibilité sera élevé, ce qui correspondra à l'application d'une pression de plus en plus élevée (i.e. le filament est court) pour déclencher le réflexe de clignement. Lorsque le filament est ajusté à sa grande longueur soit 6 cm, la force appliquée est de 5 mg/Siemens ($S = 0,0113 \text{ mm}^2$),

tandis qu'ajusté au plus court soit 0,5 cm, elle est de 180 mg/S. Il n'existe cependant pas de relation de proportionnalité entre la longueur du filament et la pression appliquée.



Figure 18: Esthésiomètre de Cochet-Bonnet (Luneau Ophtalmologie, Chartres Cedex, France) (Crédit photo: ENVT)

En médecine humaine, l'esthésiométrie est utilisée dans le diagnostic ou la réévaluation de différentes affections oculaires, le suivi post-chirurgical, la prescription de lentilles de contact, le diagnostic de maladies neurologiques, de polyneuropathie diabétique ainsi que d'effets secondaires de certains médicaments (Kaps et al., 2003).

3. Utilisation

L'utilisation de cet instrument présente quelques difficultés (Larson, 1970). Tout d'abord, le filament de nylon peut se courber sous son propre poids et sa forme peut aussi être modifiée par l'humidité ou encore par l'usage précédent (Millodot & Larson, 1967 ; Murphy et al., 1996). Il est de plus difficile à stériliser, et un recalibrage systématique avant chaque utilisation est nécessaire.

La force appliquée est mesurée de façon indirecte: l'opérateur doit détecter lorsque le filament se courbe d'un angle de 5°, la table de conversion étant calculée en fonction de cet angle. Une modification de ce dernier semble avoir une importante influence sur la force appliquée. La gamme d'intensité du stimulus est limitée par la longueur du filament et les différents paliers sur lequel l'instrument est ajustable (Golebiowski et al., 2011).

L'alignement, le positionnement du filament et la force sont difficilement reproductibles (Millodot & Larson, 1967 ; Bourcier et al., 2005). Enfin, la perturbation de la surface épithéliale, l'appréhension du patient et l'impossibilité de masquer le sujet peuvent avoir une influence sur les mesures.

Malgré tous ces inconvénients, l'esthésiomètre de Cochet-Bonnet reste l'instrument de référence pour la mesure de la sensibilité cornéenne chez le chien (Kaps et al., 2003 ; Herring et al., 2005 ; Golebiowski et al., 2011 ; Parchen et al., 2011 ; Kim et al., 2012 ; Douet et al., 2013 ; Costa et al., 2014 ; Venturi et al., 2017).

4. Valeurs de la sensibilité cornéenne de base chez le chien

Tableau 8: Moyennes \pm écart-type de la sensibilité cornéenne mesurée chez le chien dans différentes études

Sources: [1] Douet et al., 2013 ; [2] Herring et al., 2005 ; [3] Kim et al., 2012 ; [4] Parchen et al., 2011 ; [5] Venturi et al., 2017 ; [6] Barrett et al., 1991

Étude	Nombre de chiens	CTT (cm)
[1]	34	Entre $1,41 \pm 0,14$ et $1,54 \pm 0,41$
[2]	-	Entre $1,75 \pm 0,19$ et $1,78 \pm 0,20$
[3]	10	Entre $0,8 \pm 0,48$ et $1,1 \pm 0,83$
[4]	22	1,55 à 1,7
[5]	24	1,75
[6]	60	$1,55 \pm 0,54$

Il n'existe pas de différence significative entre l'œil droit et l'œil gauche (Kim et al., 2012).

5. Facteurs de variation de la sensibilité cornéenne

5.1. Facteurs anatomiques

La sensibilité cornéenne varie selon les espèces: la cornée de l'homme est la plus sensible, puis viennent les cornées du chat, du lapin et enfin du chien (Barrett et al., 1991 ; Herring et al., 2005 ; Golebiowski et al., 2011 ; Giudici et al., 2015).

5.1.1 Région cornéenne

Au sein de chaque espèce, la sensibilité varie en fonction de la région de la

cornée. La région centrale de la cornée semble être systématiquement la plus sensible, c'est notamment le cas chez le chat (Blocker et al., 2001) et chez le cheval (Kaps et al., 2003). Cela est dû à l'importante densité nerveuse au centre de la cornée, comme cela a été décrit plus haut (partie A, I).

Chez le cheval, il a également été montré que la sensibilité cornéenne diminuait progressivement avec, de la région la plus sensible à la moins sensible: les régions centrale, nasale, temporale, ventrale et enfin dorsale. Il est supposé que le contact permanent entre la paupière supérieure et la région dorsale est à l'origine de la faible sensibilité de cette dernière (Kaps et al., 2003). Le même constat a été fait chez le chien, toutefois la région dorsale présente une sensibilité supérieure à la région ventrale ; cela est également vérifié chez les chiens brachycéphales (Barrett et al., 1991).

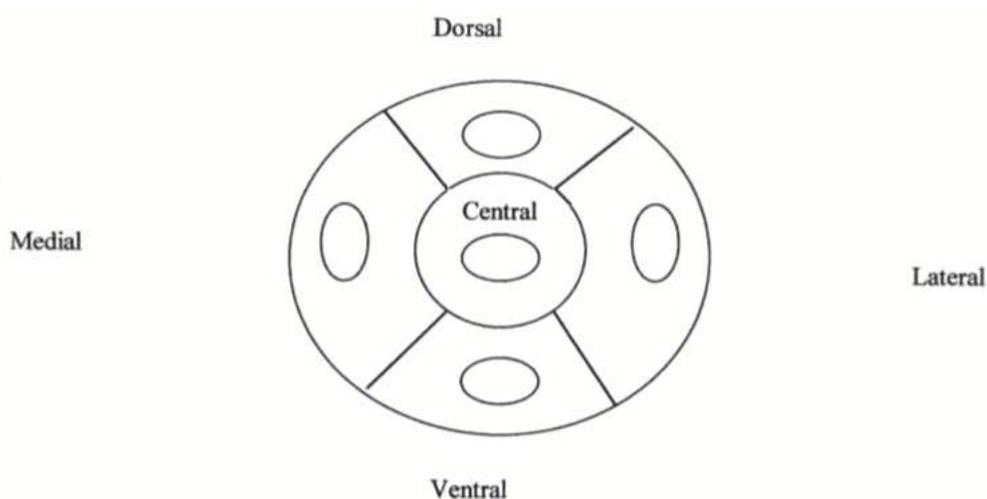


Figure 19: Illustration des différentes régions de la cornée étudiées sur un œil de chien (Weigt et al., 2002)

5.1.2 Conformation du crâne

Les chats et chiens brachycéphales ont des globes oculaires plus exposés au milieu extérieur que les races de type mésocéphale ou dolichocéphale. Ils ont une sensibilité cornéenne plus faible, et sont de ce fait plus susceptibles de développer des kératites chroniques, ulcérations et séquestres cornéens pour le chat (Blocker et al., 2001 ; Barrett et al., 1991).

Une étude a cherché l'origine de cette différence de sensibilité au sein de l'espèce canine (Kafarnik et al., 2008). Pour cela, la densité de fibres nerveuses (NFD) au sein de la cornée a été comparée entre des chiens de types mésocéphale et brachycéphale. La densité moyenne (NFD moyen) correspond à la somme des longueurs de toutes les fibres nerveuses vues, et divisée par la surface évaluée. Chez le chien, il n'existe pas de différence significative entre la densité de fibres nerveuses de chiens mésocéphales et de chiens brachycéphales (Tableau 9). Bien que les valeurs diffèrent, elles n'expliquent pas la diminution de la sensibilité cornéenne chez ces derniers. Toutefois, une différence significative a été trouvée entre des chats de race Persan (brachycéphales) et des chats de race Européen (mésocéphales).

Tableau 9: Densité de fibres nerveuses (NFD) dans différents plexus nerveux de la cornée de chiens et de chats brachycéphale et mésocéphale (Kafarnik et al., 2008)

		NFD moyen ± écart-type (mm/mm²)	
Espèce	Conformation du crâne	Plexus sous-épithélial	Plexus sous-basal
Chien	Mésocéphale	12,39 ± 5,25	14,87 ± 3,08
	Brachycéphale	10,34 ± 4,71	11,80 ± 3,73
Chat	Mésocéphale	15,49 ± 2,7	18,40 ± 3,84
	Brachycéphale	9,50 ± 2,3	12,28 ± 4,3

5.1.3 Pigmentation de l'iris

Chez l'homme, les yeux bleus ont la sensibilité cornéenne la plus élevée tandis que les yeux marron ont la plus faible (Millodot, 1975).

Le même auteur a, dans une seconde étude de 1976, montré qu'il n'existe pas de différence significative entre la sensibilité cornéenne d'une personne aux yeux vairons et d'une personne aux yeux de même couleur. Il n'en existe pas non plus entre deux yeux vairons. Ces constats suggèrent que les deux yeux ont une densité nerveuse similaire, et que l'augmentation de la sensibilité cornéenne chez des sujets ayant les deux yeux de couleur claire a une origine plus profonde, venant probablement du

système sensoriel qui module la sensibilité de la cornée.

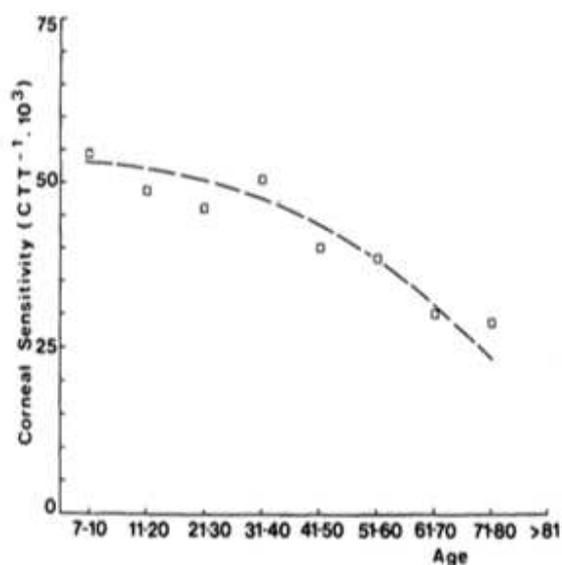
5.2. Facteurs physiologiques

5.2.1 Âge

Les données du tableau 10 et du graphique 1 ont été établies à partir de 205 personnes d'âge variable. Elles montrent que les valeurs sont relativement similaires entre 7 et 40 ans. À partir de 50 ans, le seuil de sensibilité (CTT) devient significativement supérieur, et continue d'augmenter avec l'âge: à partir de 80 ans, le seuil de sensibilité est quasiment le double de ceux observés pour des âges compris entre 7 et 10 ans.

Tableau 10: Variation du CTT en fonction de l'âge chez l'homme (Millodot, 1977)

	Âge (années)							
	7-10	11-20	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	71-80
Nombre de personnes	10	22	42	23	24	25	29	30
CTT moyen (cm)	18,3	20,9	21,3	19,7	25	26,7	33,5	36
Écart-type	4,7	10,5	13,9	8,5	10,2	13,5	14,4	19,4



Graphique 1: Illustration graphique de l'évolution du CTT en fonction de l'âge chez l'homme (Millodot, 1977)

Chez le chien, la variation de la sensibilité cornéenne liée à l'âge a été peu étudiée. En revanche, il a été montré que la densité cellulaire de la cornée diminue de

façon significative, et que son épaisseur augmente de façon significative, allant de 0,50 à 0,60 mm avant deux ans et de 0,60 à 0,90 mm après deux ans (Gwin et al., 1982 ; Gilger et al., 1991).

Chez le cheval, la sensibilité cornéenne diminue avec l'âge dans les régions centrale, ventrale et temporale (Kaps et al., 2003)

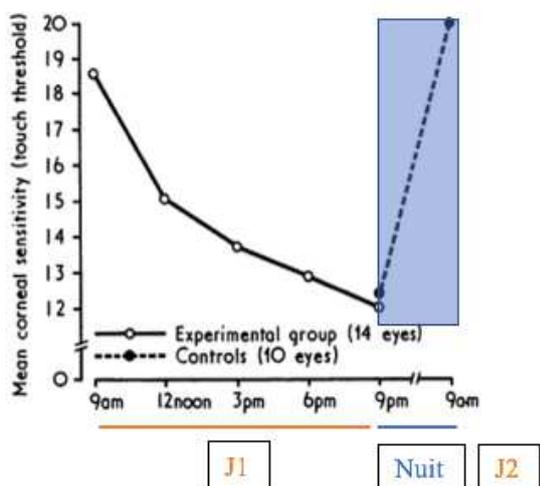
5.2.2 Statut reproducteur: cycles et gestation

Chez la femme, la sensibilité cornéenne diminue significativement avant le début des cycles menstruels et tout le long de ceux-ci (Millodot & Lamont, 1974). Elle est également significativement diminuée dans le dernier quart de la grossesse, à partir de la 31^{ème} semaine. Elle retrouve une valeur normale dans les 6 à 8 semaines post-partum (Millodot, 1977).

Ces modifications seraient liées à de l'œdème dans l'endothélium cornéen, observé à la fois lors des menstruations et de la grossesse. Dans le cas de la grossesse, l'œdème est lié à une importante rétention d'eau.

5.3 Facteurs environnementaux: le cycle nyctéméral

Chez l'homme, il a été démontré que la sensibilité cornéenne varie au cours de la journée. Elle est plus basse en début de journée et plus élevée le soir, puis retourne à sa valeur basse au début de la journée suivante (Millodot, 1972).



Graphique 2: Variations de la sensibilité cornéenne en fonction de l'heure de la journée (adapté de Millodot, 1972).

Certains auteurs ont relié cela à une variation de la pression intraoculaire (PIO), également démontrée au cours de la journée. En début de journée, la PIO est plus élevée et pourrait être responsable d'une diminution de la sensibilité cornéenne (Boberg-Ans, 1955). D'autres l'ont associée à une variation de l'épaisseur de la cornée, qui est la plus élevée le matin au réveil, en corrélation avec une sensibilité diminuée, et diminue dans les heures qui suivent, où la sensibilité cornéenne augmente (Du Toit, 2003).

5.4. Facteurs pathologiques

5.4.1. Affections oculaires

5.4.1.1 Glaucome

L'élévation chronique de la pression intraoculaire est responsable d'une diminution de la sensibilité cornéenne. Cela serait dû à des lésions des nerfs parcourant la sclère et innervant la cornée, secondairement à l'étirement du globe oculaire lors de glaucome. La diminution de la sensibilité cornéenne pourrait aussi être corrélée à l'augmentation de volume du globe, et il est supposé que plus elle est sévère, plus la sensibilité cornéenne est basse. Cependant, cela n'a pas été démontré de manière formelle (Boberg-Ans, 1955 ; Blocker et al, 2007).

La sensibilité cornéenne de l'œil glaucomateux est en général significativement inférieure à celle de l'œil sain. Une étude portant sur le traitement du glaucome par éviscération et mise en place d'une prothèse intraoculaire a montré que la sensibilité cornéenne mesurée après l'intervention est inférieure à la sensibilité initiale mais de manière non significative (Blocker et al, 2007). En revanche, une autre étude a montré qu'après traitement du glaucome au laser diode, la sensibilité cornéenne est significativement diminuée (Weigt et al., 2002).

5.4.1.2 Kératoconjonctivite sèche

Chez l'homme, la sécheresse oculaire ou syndrome de l'œil sec a une prévalence supérieure à 33% chez les adultes de plus de 50 ans. Elle est la

conséquence d'une instabilité du film lacrymal, qui est plus fin et de composition modifiée. Les individus atteints de sécheresse oculaire ont une sensibilité cornéenne diminuée pour des stimuli mécaniques, thermiques ou encore chimiques. Chez ces mêmes individus, elle semble également diminuer de manière plus importante avec l'âge (Bourcier et al., 2005).

5.4.1.3 Kératite herpétique

Chez l'homme, l'infection à l'Herpès Virus Simplex provoque une kératite aigue ou chronique. Lors de la primo-infection, le virus peut léser les nerfs innervant la cornée et les cellules épithéliales cornéennes, puis il peut entrer en phase de latence. Sa réactivation peut se faire à la faveur d'un stress ou d'une baisse d'immunité. Les individus touchés développent une kératite épithéliale associée à une perte de sensibilité, pouvant s'aggraver en kératite stromale herpétique. La récurrence des réactivations peut engendrer des cicatrices et des opacités à la surface de la cornée, ainsi qu'une diminution proportionnelle de la sensibilité cornéenne aux stimuli mécaniques (Gallar et al., 2010).

5.4.1.4 Sclérite et épisclérite

L'épisclérite est une affection inflammatoire des réseaux vasculaires, elle cause des lésions non permanentes sur l'œil et nécessite une thérapie locale. La sclérite est une affection granulomateuse de la sclère, plus grave, pouvant provoquer jusqu'à la cécité. Son traitement est systémique et son suivi doit être rigoureux.

La sensibilité cornéenne est davantage diminuée chez les patients atteints de sclérite que ceux atteints d'épisclérite. Les fibres nerveuses qui innervent la cornée passent en grande partie au travers de la sclère avant de former le plexus périlimbal. Il est supposé que la sclérite cause une compression voire une destruction des nerfs par un gonflement des tissus de la sclère (Lyne, 1977).

5.4.2. Affections systémiques

5.4.2.1 Diabète sucré

Le diabète sucré est responsable d'une diminution de la sensibilité de la cornée chez le chien peu de temps après l'apparition de l'affection (Good et al., 2003). Cela concerne toutes les régions de l'œil.

Le diabète engendre une neuropathie affectant le système nerveux périphérique sensorimoteur, responsable d'une diminution des faisceaux de fibres nerveuses dans la cornée caractérisée par une dégénérescence de leurs axones. Or ces nerfs ont un rôle essentiel dans la protection de la cornée contre les traumatismes et la dessiccation puisqu'ils assurent le larmolement et le réflexe de clignement.

Chez l'homme, lorsque le diabète est présent depuis au moins 15 ans, il existe une corrélation entre sa durée et le degré d'hypoesthésie cornéenne (Nielsen & Lund, 1979). Chez le chien, cela n'a pas encore été étudié.

Chez l'homme atteint de diabète de type I (insulino-dépendant), la diminution de la sensibilité cornéenne semble être corrélée à la durée de l'affection et à la sévérité de la neuropathie. Ainsi, une neuropathie sévère engendre une perte de sensibilité cornéenne significativement plus élevée que celle mesurée lors d'une neuropathie légère ou modérée, ou évaluée en l'absence de neuropathie.

La sévérité du diabète a également un effet sur le nombre de faisceaux de fibres nerveuses; les patients atteints de neuropathie sévère ont un nombre de faisceaux significativement diminué en comparaison des patients ayant une neuropathie légère à modérée et des sujets sains (Rosenberg et al., 2010).

Sur 40 individus atteints de diabète sucré de type II (non insulino-dépendant), 100% ont une sensibilité cornéenne diminuée. Cette diminution est par ailleurs significativement plus marquée chez ceux présentant une neuropathie périphérique (Nuho et al., 2004).

5.4.2.2 Myasthénie grave

La myasthénie grave est une affection neuromusculaire provoquant une faiblesse

et un épuisement rapide des muscles squelettiques, due à l'existence d'auto-anticorps anti-récepteurs à l'acétylcholine au sein de la jonction neuromusculaire. La sensibilité cornéenne des malades est significativement inférieure de celle des personnes saines. En revanche, il semble qu'une fois la maladie traitée, la sensibilité cornéenne retourne à la normale (Nazarian & O'Leary, 1985).

5.4.2.3 Lèpre

Chez l'homme, l'infection par *Mycobacterium leprae* touche la peau, les nerfs périphériques et l'œil. De nombreuses lésions ophtalmologiques sont observées, notamment une lagophtalmie, une iritis, une kératite, etc. La perte de sensibilité cornéenne est la conséquence majeure de la lèpre qui menace la vision, car des lésions de la cornée peuvent ne pas être remarquées et s'aggraver en ulcère, pouvant évoluer jusqu'à la cécité. Les malades n'ayant pas d'atteinte oculaire ou présentant une lagophtalmie ou un iritis ont une sensibilité cornéenne significativement inférieure comparées à des personnes saines (Hieselaar et al., 1995).

5.5. Facteurs iatrogènes

5.5.1. Facteurs pharmacologiques

Certains antiglaucomateux sont responsables d'une diminution de la sensibilité cornéenne. Les analogues des prostaglandines telles que le latanoprost, le travoprost et le bimatoprost provoquent une diminution significative dans les 5 min après leur application. Cet effet disparaît en peu de temps, puisque 30 min plus tard la sensibilité cornéenne a retrouvé une valeur normale (Kozobolis et al., 2004).

La brimonidine et l'association timolol - dorzolamide engendrent 5 min après leur application une diminution significative de la sensibilité cornéenne. Le latanoprost, le dorzolamide, l'apraclonidine et le timolol ont tendance à la faire diminuer mais de manière non significative (Terai et al., 2011).

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens tels que le diclofenac et le ketorolac eux aussi diminuent temporairement la sensibilité cornéenne de manière

significative. Elle retrouve une valeur normale plus lentement avec le diclofenac (Seitz et al., 1996).

5.5.2. Chirurgies oculaires

Il semblerait que la sensibilité cornéenne soit fortement diminuée dans les régions dénervées secondairement à une intervention chirurgicale. Plusieurs mois seraient nécessaires pour qu'elle augmente, toutefois sans atteindre sa valeur initiale (Koenig et al., 1983).

La kératectomie photo-réfractive (PRK) et le kératomileusis par *laser in situ* (LASIK) sont des chirurgies permettant de corriger des troubles de la réfraction tels que la myopie ou l'astigmatisme. La première consiste à retirer une couche superficielle de la cornée et ainsi remodeler la surface de l'œil. La seconde se fait en deux temps principaux, tout d'abord une fine lamelle de cornée est soulevée puis grâce au laser excimer du tissu cornéen est retiré ; enfin la zone est recouverte par le volet de cornée créé au début. Trois jours après une PRK, la sensibilité cornéenne est légèrement diminuée. Elle augmente progressivement à partir d'une semaine et atteint sa valeur initiale au bout de trois mois. Malgré cette variation, aucune différence significative n'a pu être montrée. En revanche suite au LASIK, la sensibilité cornéenne est significativement inférieure à 3 jours, une semaine et un mois post-chirurgie ; elle reste significativement inférieure à 3 mois (Matsui et al, 2001).

La phacoémulsification permet de traiter la cataracte. Même si l'incision de la cornée est étroite (2,6 à 3,2 mm), la sensibilité cornéenne est significativement diminuée après la chirurgie et ce durant un minimum de trois mois (Khanal et al., 2008).

Lors de greffe cornéenne, la sensibilité au centre de la greffe est significativement inférieure à celle de la cornée receveuse, en périphérie de la greffe (les seuils de sensibilité respectifs sont 0,1 cm et 4,9 cm). Certaines études montrent que seul un faible nombre de cornées retrouve une sensibilité, et celle-ci reste inférieure à la sensibilité normale (Gullapalli et al., 1985), tandis que d'autres ont démontré un retour de la sensibilité cornéenne, avec une progression centripète à

partir de la périphérie de la greffe de 0,027 mm par mois (Mathers et al., 1988). L'âge de la cornée receveuse, le diagnostic pré-opératoire ou la durée de la période post-opératoire n'ont pas d'influence sur la récupération. L'exemple d'un patient ayant reçu une greffe 32 ans auparavant suite à un kératocône le confirme (Gullapalli et al., 1985).

IV – Le gel urétral de lidocaïne 2% utilisé par voie topique en ophtalmologie

En médecine humaine, le gel de lidocaïne 2% a de nombreuses indications qui sont centrées sur l'anesthésie des muqueuses et en particulier de la muqueuse urétrale pour faciliter les sondages urinaires. Son utilisation en ophtalmologie humaine a fait également l'objet de nombreuses études, pour diverses applications, notamment l'injection intra-vitréenne, la vitrectomie, la rétinopexie, etc. (Assia et al., 1999 ; Barequet et al., 1999 ; Koch, 1999 ; Kozak et al., 2005).

Une étude récente a évalué son effet analgésique sur la cornée chez le cheval (Regnier et al., 2018). L'application de 0,2 mL du gel Xylocaïne® 2% a permis une diminution marquée de la sensibilité cornéenne durant 45 min, et un effet anesthésique significatif se prolongeant jusqu'à 70 min. Cet effet a été de plus longue durée que les autres molécules anesthésiques étudiées jusqu'alors chez le cheval, notamment dans l'étude de Pucket et al. (2013): 35 min pour la solution ophtalmique de proparacaine 0,5% et la solution parentérale de mépivacaïne 2%, 45 min pour la solution parentérale de lidocaïne 2%, 60 min pour la solution parentérale de bupivacaïne 0,5%. Ces molécules sont utilisées sous la forme galénique de solution, ophtalmique ou parentérale. Le gel utilisé dans l'étude de Regnier et al. (2018) a probablement un effet anesthésique de plus longue durée sur la cornée car comme cela a été décrit plus haut, il possède un temps de contact prolongé avec la cornée, contrairement aux solutions qui sont plus rapidement éliminées de la surface cornéenne et ont donc un temps de contact réduit (Henderer & Rapuano, 2010).

Le tableau 11 regroupe des études portant sur l'utilisation de la lidocaïne 2% en ophtalmologie humaine.

Le gel de Xylocaïne® 2% est présenté en seringue pré remplie d'un volume de 12 mL. La seringue est dotée d'un embout large pouvant s'adapter sur les sondes urétrales, qui pose problème pour l'administration locale sur l'œil. Cette dernière se fait en prélevant la quantité nécessaire (de 0,1 à 0,2 mL) dans une seringue de 1 mL qui servira pour l'application oculaire comme cela sera précisé dans la méthode

expérimentale de notre étude. Le gel est stérile, et la seringue est donc prévue pour un usage unique chez l'homme. Toutefois, l'utilisation de ce gel par le service d'ophtalmologie de l'ENVT depuis plusieurs années chez les carnivores et le cheval montre qu'en prenant la précaution de refermer l'embout de la seringue après chaque usage permet d'éviter des problèmes de contamination. Par ailleurs, comme il a été dit précédemment, la lidocaïne possède un effet antibactérien propre.

Un gramme de gel contient 20 mg de chlorhydrate de lidocaïne anhydrique. Le gel contient également des excipients: hypromellose, hydroxyde de sodium et/ou acide chlorhydrique, eau ppi. Le gel de lidocaïne 2% a un pH compris entre 6 et 7, compatible avec le pH du film lacrymal chez le chien dont la valeur moyenne est de 8 (Beckwith-Cohen B et al., 2014).

En médecine humaine, ce gel est utilisé, chez l'adulte et l'enfant, pour obtenir une anesthésie efficace et profonde de l'urètre, de longue durée, afin de réaliser des cathétérisations, explorations par sondages ou cystoscopies. Il peut servir également à anesthésier superficiellement et lubrifier les cavités nasales et pharyngées pour des gastroscopies et bronchoscopies, des proctoscopies et rectoscopies, ou encore pour une intubation trachéale. L'anesthésie est complète dans les 5 à 10 min suivant l'application et dure entre 20 et 30 min (Résumé des Caractéristiques du Produit). Les effets indésirables sont le plus fréquemment associés à un surdosage, ou à une certaine susceptibilité du patient (Tableau 12). Le gel est en contact avec la muqueuse urétrale à travers laquelle le principe actif diffuse et se retrouve dans le sang. En cas de surdosage, la concentration plasmatique en lidocaïne est supérieure à la normale. Selon le résumé des caractéristiques du produit, les premiers signes de toxicité ont été observés chez l'homme pour des concentrations plasmatiques entre 5 et 10 µg/mL (Vidal, 2011).

Tableau 11: Niveau de confort et effets secondaires rapportés lors de l'utilisation de la lidocaïne 2% en ophtalmologie humaine

Comparée au collyre de tétracaïne appliqué en 3 gouttes consécutives, une unique application de gel de lidocaïne avant une chirurgie de la cataracte apporte un confort similaire au patient [1]. L'application répétée de gel de lidocaïne apporte un meilleur confort aux patients qu'une unique dose de gel ou un collyre anesthésique. Il en est de même pour l'anesthésie intra-camérale [2]. Pour une injection intravitréenne, l'effet anesthésique de la lidocaïne ne semble pas différer selon qu'elle soit appliquée sous forme de gel localement ou injectée sous la conjonctive en solution. Le gel est responsable toutefois de moins d'effets secondaires, avec significativement moins de chémosis et d'hémorragie sous-conjonctivale [3].

Sources: [1] Barequet et al., 1999 ; [2] Koch, 1999 ; [3] Kozak et al., 2005 ; [4] Assia et al., 1999

Lidocaïne: concentration, forme, application	Étude	Type d'intervention	Volume administré (temps avant intervention)	Anesthésie supplémentaire	Niveau de confort
Lidocaïne 2%, gel, topique	[1]	Chirurgie de la cataracte, phaco-émulsification	0,6 cm (1 min)	Pour 17%: tétracaïne ou lidocaïne injectable (chambre antérieure)	Satisfaisant à 58%
	[2]	Chirurgie de la cataracte, phaco-émulsification	(À l'arrivée à la clinique)	Proparacaïne 1% à l'arrivée à la clinique puis avant d'entrer au bloc	Confortable à 86,6% / léger inconfort à 4,4% / légère douleur à 8,9%
	[2]	Chirurgie de la cataracte, phaco-émulsification	(À l'arrivée à la clinique puis 5 min avant intervention)	Proparacaïne 1% à l'arrivée à la clinique puis avant d'entrer au bloc	Confortable à 97,7% / léger inconfort à 2,3%
	[3]	Injection intravitréenne	-	Proparacaïne 0,5%: 2 gouttes avant intervention	Scoring douleur sur 10: 1,50 ± 0,39
	[4]	Chirurgie de la cataracte, ECCE	2-3 applications (durant les 15 min précédant l'intervention) puis 1 dans le bloc puis 1 après mise en place du spéculum	Pour 6%: lidocaïne injectable (chambre antérieure)	Absence de douleur à 62% / douleur gradée > 3/10 chez 16% et à 8/10 chez 0,5%
Lidocaïne, solution, injection chambre antérieure	[2]	Chirurgie de la cataracte, phaco-émulsification	(Début de chirurgie)	Proparacaïne 1% à l'arrivée à la clinique puis avant d'entrer au bloc	Confortable à 88,9% / léger inconfort à 11,1%
Lidocaïne 2%, solution, injection sous-conjonctivale	[3]	Injection intravitréenne	-	Proparacaïne 0,5%: 2 gouttes avant intervention	Chémosis à 75% / hémorragie sous-conjonctivale à 50% / Scoring douleur /10: 1,62 +/- 0,39

Tableau 12: Effets indésirables pouvant survenir suite à l'application du gel de lidocaïne 2% (Xylocaïne® 2%) (Vidal, 2011)

Organe concerné	Effet indésirable
Cœur	Accélération du rythme cardiaque, arythmies, défauts de conduction ou dépression cardiovasculaire pouvant conduire au collapsus ou à l'arrêt cardiaque
Vaisseaux	Augmentation ou diminution de la pression artérielle
Système nerveux	Bâillements, maux de tête, tremblements, convulsions, agitation, anxiété
Oreille	Sifflements ou bourdonnements
Yeux	Mouvements involontaires
Muscles	Contractions involontaires
Peau et muqueuses	Éruption cutanée, démangeaisons
Système immunitaire	Urticaire, œdème, gêne respiratoire, choc anaphylactique
Appareil respiratoire	Tachypnée, dyspnée
Appareil digestif	Nausées

Peu d'effets secondaires locaux ont été mentionnés dans les études publiées chez l'homme concernant son utilisation oculaire (Tableau 12). Chez le cheval, des érosions épithéliales ont été observées chez certains sujets, mais elles ont disparu en moins de 24 heures (Regnier et al., 2018)

B) ÉTUDE EXPÉRIMENTALE

I - Objectif de l'expérimentation

Le chlorhydrate de lidocaïne 2% en gel (Xylocaïne® 2%) ne possède pas d'autorisation de mise sur le marché pour le milieu vétérinaire. Son emploi en médecine humaine est relativement bien documenté, cependant son utilisation chez les animaux a été peu étudiée, il existe une étude chez le cheval (Regnier et al., 2018). Chez les carnivores, il n'en existe pas.

Notre étude consiste à évaluer, sur dix-neuf chiens cliniquement normaux, l'effet anesthésique du gel de lidocaïne 2% (Xylocaïne® 2%) sur la cornée du chien, dans le but de déterminer le temps de début de l'anesthésie après l'application, la durée de l'anesthésie totale de la cornée, le temps nécessaire au retour de la sensibilité basale ainsi que les potentiels effets secondaires locaux.

II - Matériels et Méthodes

Le protocole a été élaboré en accord avec les recommandations de l'*Association for Research in Vision and Ophthalmology* concernant l'utilisation des animaux pour la recherche en vision et en ophtalmologie. Une autorisation du comité d'éthique de l'École Nationale Vétérinaire n'a pas été nécessaire car la méthode expérimentale ne comportait pas de procédure dont la douleur était supérieure à celle d'une injection.

1. Chiens inclus dans l'étude

Dix-neuf chiens de l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse utilisés pour la recherche ont été inclus dans cette étude. Il s'agissait de mâles et de femelles, de race beagle, provenant pour dix d'entre eux du service de Physiologie, et pour les onze restant du service de Parasitologie.

Les chiens étaient pour 15,8 % (3 chiens sur 19) des mâles, tous stérilisés, et 84,2 % (16/19) des femelles, toutes entières.

Leur âge variait entre 1 an et 11 mois et 7 ans et 1 mois. L'âge moyen \pm écart-type était de 2 ans et 10 mois \pm 1 an et 4 mois, et l'âge médian de 2 ans et 9 mois. Les mâles étaient âgés en moyenne de 1 an et 11 mois, avec un âge médian de 1 an et 11 mois. Les femelles étaient âgées en moyenne \pm écart-type de 3 ans \pm 1 an et 5 mois, avec un âge médian de 2 ans et 10 mois.

L'annexe 2 regroupe les informations concernant les différents chiens utilisés.

Les chiens ont été inclus dans l'étude si les examens clinique et ophtalmologique préalables à l'inclusion étaient normaux. L'examen ophtalmologique a inclus un examen biomicroscopique du segment antérieur avec une lampe à fente (Kowa® SL-14), une évaluation de la sécrétion lacrymale par un test de Schirmer (Schirmer Tear Test®, Merck), et une mesure de la pression intraoculaire avec un tonomètre à rebond (TonoVet®).

Un examen clinique et/ou un examen ophtalmologique anormal a constitué un critère d'exclusion de l'animal dans l'étude. Par ailleurs, des chiens dont la contention s'est avérée trop difficile ont été exclus de l'étude, dans un souci de travailler dans les meilleures conditions possibles.

Aucune sédation n'a été utilisée durant cette étude.

2. Conditions expérimentales

Les procédures expérimentales ont été réparties sur une période de quatre mois, et exécutées l'après-midi. Les chiens ont été utilisés par groupes de deux à cinq sujets, et les horaires des manipulations (entre 13h et 18h) dépendaient des périodes de disponibilité journalière du service concerné.

Les chiens du service de Physiologie ont été utilisés entre novembre et décembre 2017; ceux du service de Parasitologie entre les mois de janvier et de février 2018.

Les examens et manipulations ont été réalisés dans une pièce fermée disposant d'une table ainsi que d'un interrupteur permettant de faire l'obscurité pour les examens ophtalmologiques.

Afin de limiter des variations liées à l'environnement des chiens, chaque groupe a été testé dans son lieu de vie. Les chiens étaient tenus sur la table dans une position assise ou debout, avec un minimum de contention assurée par une aide (Aurélie Papin, AP). Tous les examens et mesures ont été faits par une seule personne (Marie-Claire Robin, MCR) afin d'éviter une variabilité inter-individuelle.

3. Procédures expérimentales

Des mesures de la sensibilité cornéenne ont été réalisées sur chaque œil à l'aide d'un esthésiomètre de Cochet-Bonnet pourvu d'un filament de 0,12 mm de diamètre. L'expérimentatrice (MCR) portait des lunettes binoculaires avec un grossissement de 2,5 (Heine® HR 2.5x), pour mieux visualiser le contact de l'extrémité du filament avec la cornée.

Les mesures consistaient à pointer horizontalement l'extrémité du filament de nylon vers le centre de la cornée et à toucher délicatement l'apex cornéen, jusqu'à ce qu'une légère courbure du filament soit perceptible (au maximum 5°). La mesure de la sensibilité cornéenne correspondait à la longueur de filament provoquant un réflexe de clignement pour au moins 3 attouchements sur 5.



Figure 20: Application de l'extrémité du filament de nylon de l'esthésiomètre de Cochet-Bonnet au centre de la cornée (Crédit photo: ENVT)

Deux mesures étaient prises préalablement à l'application des gels sur les cornées afin de définir des valeurs de base de la sensibilité cornéenne de chaque chien, la première 5 min (T-5) avant, la seconde juste avant l'application des traitements, soit à 0 min (T0). La longueur initiale du filament était positionnée à son maximum soit 6,0 cm. Si aucun réflexe de clignement n'était observé, cette longueur était diminuée de 5 mm (écart minimal permis par l'instrument), et ainsi de suite jusqu'à l'obtention d'au moins 3 clignements sur 5. La longueur du filament pour cette dernière mesure était définie comme la valeur de la sensibilité cornéenne.

Après les mesures basales, une tierce personne non impliquée dans l'étude appliquait au temps 0 (T0), 0,1 mL de gel de lidocaïne (Xylocaïne® 2%, Astra Zeneca) sur un œil, déterminé au hasard par tirage au sort, et 0,1 mL du gel lubrifiant (OcryGel®, Laboratoire TVM) sur l'œil opposé. Ce gel lubrifiant n'ayant pas de propriétés anesthésiques a été utilisé comme gel contrôle. La personne qui réalisait les mesures de la sensibilité cornéenne ignorait le traitement qui avait été fait sur chaque œil.

Le gel lubrifiant a été utilisé pour sa consistance visqueuse se rapprochant de celle du gel Xylocaïne® 2%. Ses caractéristiques de ce gel sont décrites dans l'Annexe 3.

Les deux gels ont été prélevés avec une aiguille de 18G montée sur une seringue de 1mL (Omnifix-F®, B Braun). Une fois l'aiguille enlevée, chaque produit a été appliquée sur l'œil avec la seringue tenue de manière horizontale.



Figure 21: Présentation des seringues de gel Xylocaïne® 2% (A) et d'OcryGel® (B)
(Crédit photo: ENVT)

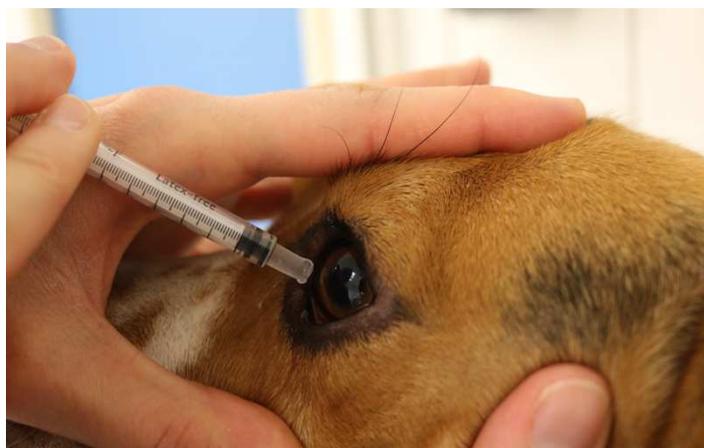


Figure 22: Application de l'un des deux gels à la surface de la cornée
(Crédit photo: ENVT)

Une minute après l'administration des gels (T1), la sensibilité cornéenne a été mesurée sur chaque œil. Le filament de nylon était positionné sur une longueur de 6,0 cm, et si aucun réflexe de clignement n'était observé, cette longueur était progressivement diminuée par pas successifs de 5 mm jusqu'à ce que 3 clignements sur 5 attouchements soient observés. La longueur correspondante du filament (L) déterminait la valeur de la sensibilité cornéenne.

Ces mesures ont ensuite été répétées toutes les 5 minutes (T5, T10, etc.) jusqu'à ce que la sensibilité cornéenne revienne à sa valeur initiale. Pour ces mesures, la longueur du filament appliquée pour le premier attouchement cornéen était la plus courte n'ayant pas induit au moins 3 réflexes de clignement sur 5 lors de la mesure précédente. Cela correspondait à L + 5 mm. Si au moins 3 réflexes de clignement sur 5 étaient observés, la longueur du filament était augmentée de 5 mm et la sensibilité était de nouveau évaluée. Cela permettait de vérifier si la cornée était sensible à une longueur supérieure de filament.

Lorsque la valeur initiale de la sensibilité était atteinte, une seconde mesure était réalisée 5 min plus tard pour confirmer le retour à la valeur de base. Les manipulations étaient ensuite arrêtées sur le chien. Le temps expérimental maximal avait été préalablement fixé à 90 min pour tous les chiens.

4. Examens post-manipulations

Une fois que l'œil traité avait retrouvé sa sensibilité initiale, un nouvel examen ophtalmologique était réalisé afin de détecter d'éventuels effets secondaires locaux. Les paramètres incluaient l'évaluation du blépharospasme, de la rougeur conjonctivale, et de l'œdème conjonctival.

L'intensité de ces signes cliniques était graduée sur une échelle de 0 à 3 (0 = absence, 1 = léger, 2 = modéré, 3 = sévère). Une coloration à la fluorescéine et au rose Bengale était ensuite faite afin de mettre en évidence d'éventuelles pertes épithéliales de la cornée.

Enfin, chaque œil a reçu une goutte d'acide hyaluronique en collyre (Viskyl[®], Laboratoire TVM), pour protéger la cornée secondairement à l'anesthésie locale.

5. Analyse statistique des résultats

Les données sont rapportées par la moyenne \pm écart-type pour chaque temps expérimental. Les analyses statistiques ont été faites avec le logiciel libre R (The R

Project for Statistical Computing).

Pour chaque temps de la période d'observation, la différence entre l'œil traité et l'œil contrôle a été étudiée avec un test de Dunnett. Il s'agit d'un test de comparaison multiple permettant de déterminer les différences significatives entre les moyennes d'un groupe témoin (ici les yeux contrôles) et d'un groupe traité (ici les yeux ayant reçu le gel de lidocaïne 2%). Les valeurs de $p < 0,05$ ont été considérées comme significatives.

Le délai d'apparition de l'anesthésie complète a été défini par l'obtention d'une sensibilité cornéenne de 0 cm. La durée d'anesthésie complète a été mesurée en prenant en compte toutes les valeurs de sensibilité à 0 cm avant qu'une augmentation ne soit mesurée. Le temps nécessaire au retour de la sensibilité cornéenne initiale a été défini par le temps auquel la valeur de la sensibilité cornéenne correspondait pour la première fois à la valeur initiale mesurée.

Les valeurs de $p < 0,05$ ont été considérées comme significatives.

III – Résultats

1. Examens d'inclusion dans l'étude

Les examens ophtalmologiques des animaux inclus dans l'étude n'ont pas révélé de modifications majeures des structures oculaires examinées et des paramètres mesurés justifiant l'exclusion de ces sujets.

Les tests de vision, clignement à la menace, et réflexes pupillaires photomoteurs étaient normaux pour tous.

Concernant l'examen des annexes de l'œil, 11% des chiens (2/19) présentaient un à plusieurs distichiasis, une hyperémie conjonctivale modérée a été observée chez 53% des chiens (10/19), 5% des chiens (1/19) avaient des follicules lymphoïdes dans le cul de sac conjonctival, et 37% (7/19) présentaient un peu de mucus dans le canthus interne de l'œil ou le long de la paupière inférieure.

Les valeurs des tests de Schirmer ont été comprises entre 10 mm/min et 31 mm/min ; la valeur moyenne étant de 22,55 mm/min et celle de la valeur médiane de 23 mm/min. Les valeurs sont disponibles dans l'Annexe 4.

Les valeurs des mesures de pression intraoculaire étaient comprises entre 10 mm Hg et 25 mm Hg; la pression moyenne étant de 15,95 mm Hg et celle de la pression médiane de 16 mm Hg. Les valeurs sont disponibles dans l'Annexe 5.

L'examen de la cornée et de la chambre antérieure n'a pas révélé d'anomalie.

À l'examen de l'iris, 32% des chiens (6/19) avaient des vestiges d'une persistance de la membrane pupillaire reliant deux bords de l'iris, et 5% (1/19) de l'échantillon avaient ont une sclérose nucléaire du cristallin.

Le vitré et le fond d'œil étaient normaux.

2. Valeurs basales de la sensibilité cornéenne

Pour les yeux contrôles, les sensibilités mesurées avant l'application du gel placebo étaient comprises entre 1 cm et 2,5 cm à T-5 min, avec une valeur moyenne \pm écart-type de $1,63 \pm 0,40$ cm, et une valeur médiane de 1,5 cm. À T0 min ces valeurs étaient comprises entre 1 cm et 3 cm, avec une valeur moyenne \pm écart-type de $1,68$

$\pm 0,45$ cm, et une valeur médiane de 1,5 cm.

Pour les yeux du groupe traitement à la Xylocaïne® gel, les valeurs de la sensibilité cornéenne à T-5 min étaient comprises entre 1 cm et 2,5 cm, avec une valeur moyenne \pm écart-type de $1,71 \pm 0,38$ cm, et une valeur médiane de 1,5 cm. À T0 min ces valeurs étaient comprises entre 1 cm et 2,5 cm, avec une valeur moyenne \pm écart-type de $1,68 \pm 0,38$ cm, et une valeur médiane de 1,5 cm.

Les moyennes des valeurs basales de la sensibilité cornéenne mesurées à T-5 et T0 ne présentaient pas de différence significative (p-value = 0,886) entre les deux temps de mesure, ainsi qu'entre les deux groupes de traitement.

Les valeurs initiales sont visibles dans l'Annexe 6 ; l'analyse de variance entre les valeurs de sensibilité cornéenne à T-5 et T0 pour chaque œil est disponible dans l'annexe 7.

3. Mesures immédiates après application des gels

Pour les yeux contrôles à T1, la sensibilité cornéenne moyenne était de $1,55 \pm 0,37$ cm. Cette valeur n'était pas significativement différente des valeurs initiales (p-value = 0,869).

Après application du gel de Xylocaïne®, les mesures immédiates de sensibilité cornéenne à T1 étaient égales à 0 cm pour 95% des chiens (18/19) et 0,5 cm pour 5% (1 chien). La valeur moyenne \pm écart-type était de $0,03 \pm 0,12$ cm et la valeur médiane 0 cm.

L'analyse de variance a montré que la sensibilité cornéenne des yeux traités était significativement différente de celle des yeux contrôles (p-value < 0,001) dès le temps T1.

La liste des yeux traités et des yeux contrôles est disponible dans l'Annexe 8 ; l'analyse de variance entre les valeurs de la sensibilité cornéenne à tous les temps expérimentaux pour chaque œil est disponible dans l'Annexe 7.

4. Évolution de la sensibilité cornéenne et durée de l'anesthésie

L'analyse de variance n'a pas montré de différence significative de la sensibilité cornéenne des yeux contrôles après application de l'OcryGel® en comparaison des valeurs basales (p-value = 0,869) (Annexe 7).

4.1 Profondeur de l'anesthésie après application de la Xylocaïne® gel

Mis à part un cas ne répondant pas totalement à l'application du gel anesthésique, toutes les cornées traitées ont présenté une absence de sensibilité cornéenne à T1, T5, T10 et T15.

A T1, T5 et T10, la sensibilité cornéenne moyenne était de $0,03 \pm 0,12$ cm, avec une médiane de 0 cm. Ces valeurs n'étaient pas égales à 0 car un chien n'a pas totalement répondu à l'anesthésie. Toutefois, elles étaient significativement différentes des valeurs basales pré-traitement (p-value < 0,001 ; risque d'erreur 1%).

4.2 Durée de l'anesthésie cornéenne

Si la sensibilité cornéenne initiale était atteinte avant 90 minutes, les valeurs comprises entre le moment de fin des manipulations et 90 min étaient considérées égales à la sensibilité cornéenne initiale. Cela était admis en considérant que les valeurs des sensibilités basales n'étaient pas différentes entre elles, et que les valeurs de sensibilité cornéenne des yeux contrôles n'ont pas évolué significativement dans le temps au cours de la période expérimentale.

À partir de T15, les valeurs moyennes de la sensibilité cornéenne ont commencé à augmenter.

A T15 (15 min), la sensibilité cornéenne moyenne était de $0,05 \pm 0,23$ cm, avec une médiane de 0 cm. Pour ce temps expérimental, seul un chien ayant répondu différemment à l'anesthésie présentait une sensibilité cornéenne légèrement augmentée par rapport à la valeur précédente. La valeur moyenne de la sensibilité

cornéenne à T15 était significativement différente de la valeur moyenne des sensibilités pré-traitement (p-value < 0,001).

A partir de T20, les cornées traitées ont commencé à retrouver une sensibilité cornéenne.

A T20, la sensibilité cornéenne moyenne était de $0,21 \pm 0,30$ cm, avec une médiane de 0 cm. Une majorité des cornées traitées (57,9% = 7 sur 19) avaient une sensibilité supérieure à 0 cm. La valeur moyenne de la sensibilité cornéenne à T20 était significativement différente de la valeur moyenne des sensibilités pré-traitement (p-value < 0,001).

À partir de T25, certains chiens ont retrouvé une sensibilité cornéenne proche de celle observée avant traitement.

A T25, la sensibilité cornéenne moyenne était de $0,37 \pm 0,40$ cm, avec une médiane de 0,5 cm. Onze cornées sur 19 (73,7% des yeux traités) avaient une sensibilité supérieure à 0 cm. Une cornée (5,3% des yeux traités) avait retrouvé sa sensibilité initiale. Il s'agissait de la cornée n'ayant pas totalement répondu à l'anesthésie locale. La valeur moyenne de la sensibilité cornéenne à T25 était significativement différente de la valeur moyenne des sensibilités pré-traitement (p-value < 0,001).

A T30, la sensibilité cornéenne moyenne était de $0,5 \pm 0,41$ cm, avec une médiane de 0,5 cm. Quatorze cornées sur 19 (84,2% des yeux traités) avaient une sensibilité cornéenne supérieure à 0 cm. Une cornée (5,3% des yeux traités) avait retrouvé sa sensibilité initiale. Il s'agissait de nouveau de la cornée n'ayant pas totalement répondu à l'anesthésie locale. La valeur moyenne de la sensibilité cornéenne à T30 était significativement différente de la valeur moyenne des sensibilités pré-traitement (p-value < 0,001).

A T35, la sensibilité cornéenne moyenne était de $0,68 \pm 0,45$ cm, avec une médiane de 0,5 cm. Seize cornéens sur 19 (84,2% des yeux traités) avaient une sensibilité cornéenne supérieure à 0 cm. Deux cornées sur 19 (10,5% des yeux traités) avaient

retrouvé leur sensibilité initiale. La valeur moyenne de la sensibilité cornéenne à T35 était significativement différente de la valeur moyenne des sensibilités pré-traitement (p -value < 0,001).

A T40, la sensibilité cornéenne moyenne était de $0,79 \pm 0,51$ cm, avec une médiane de 1 cm. Seize cornées sur 19 (84,2% des yeux traités) avaient une sensibilité cornéenne supérieure à 0 cm. Deux cornées sur 19 (10,5% des yeux traités) avaient retrouvé leur sensibilité initiale. La valeur moyenne de la sensibilité cornéenne à T40 était significativement différente de la valeur moyenne des sensibilités pré-traitement (p -value < 0,001).

A T45, la sensibilité cornéenne moyenne était de $1,0 \pm 0,58$ cm, avec une médiane de 1 cm. Dix-sept cornées sur 19 (89,5% des yeux traités) avaient une sensibilité cornéenne supérieure à 0 cm. Six cornées sur 19 (31,6% des yeux traités) avaient retrouvé leur sensibilité initiale. La valeur moyenne de la sensibilité cornéenne à T45 était significativement différente de la valeur moyenne des sensibilités pré-traitement (p -value < 0,001).

A T50, la sensibilité cornéenne moyenne était de $1,13 \pm 0,55$ cm, avec une médiane de 1,5 cm. Dix-huit cornées sur 19 (94,7% des yeux traités) avaient une sensibilité cornéenne supérieure à 0 cm. Sept cornées sur 19 (36,8% des yeux traités) avaient retrouvé leur sensibilité initiale. La valeur moyenne de la sensibilité cornéenne à T50 était significativement différente de la valeur moyenne des sensibilités pré-traitement (p -value = 0,001 ; risque d'erreur 5%).

A T55, la sensibilité cornéenne moyenne était de $1,21 \pm 0,54$ cm, avec une médiane de 1,5 cm. Toutes les cornées traitées (100% des yeux traités) avaient une sensibilité cornéenne supérieure à 0 cm. Huit cornées sur 19 (42% des yeux traités) avaient retrouvé leur sensibilité initiale. La valeur moyenne de la sensibilité cornéenne à T55 était significativement différente de la valeur moyenne des sensibilités pré-traitement (p -value = 0,023 ; risque d'erreur 10%).

À partir de T60, la valeur moyenne de la sensibilité des cornées traitées n'a plus été significativement différente (p -value $> 0,2$) des valeurs moyennes de la sensibilité basale.

A T60, la sensibilité cornéenne moyenne était de $1,37 \pm 0,52$ cm, avec une médiane de 1,5 cm. Onze cornées sur 19 (57,9% des yeux traités) avaient retrouvé leur sensibilité initiale.

A T65, la sensibilité cornéenne moyenne était de $1,5 \pm 0,58$ cm, avec une médiane de 1,5 cm. Quinze cornées sur 19 (78,9% des yeux traités) avaient retrouvé leur sensibilité initiale.

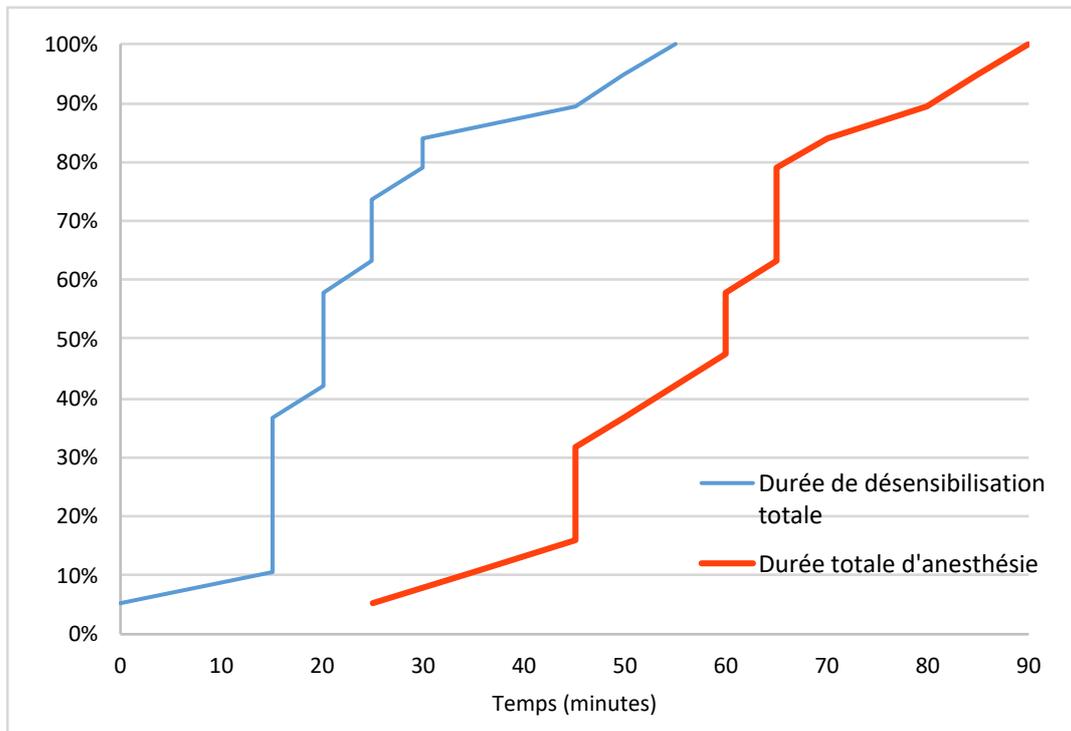
A T70, la sensibilité cornéenne moyenne était de $1,55 \pm 0,55$ cm, avec une médiane de 1,5 cm. Seize cornées sur 19 (84,2% des yeux traités) avaient retrouvé leur sensibilité initiale.

A T75, la sensibilité cornéenne moyenne était de $1,58 \pm 0,51$ cm, avec une médiane de 1,5 cm. Seize cornées sur 19 (84,2% des yeux traités) avaient retrouvé leur sensibilité initiale.

A T80, la sensibilité cornéenne moyenne était de $1,63 \pm 0,47$ cm, avec une médiane de 1,5 cm. Dix-sept cornées sur 19 (89,5% des yeux traités) avaient retrouvé leur sensibilité initiale.

A T85, la sensibilité cornéenne moyenne était de $1,66 \pm 0,44$ cm, avec une médiane de 1,5 cm. Dix-huit cornées sur 19 (94,7% des yeux traités) avaient retrouvé leur sensibilité initiale.

A T90, la sensibilité cornéenne moyenne était de $1,68 \pm 0,45$ cm, avec une médiane de 1,5 cm. Toutes les cornées traitées (100% des yeux traités) avaient retrouvé leur sensibilité initiale.



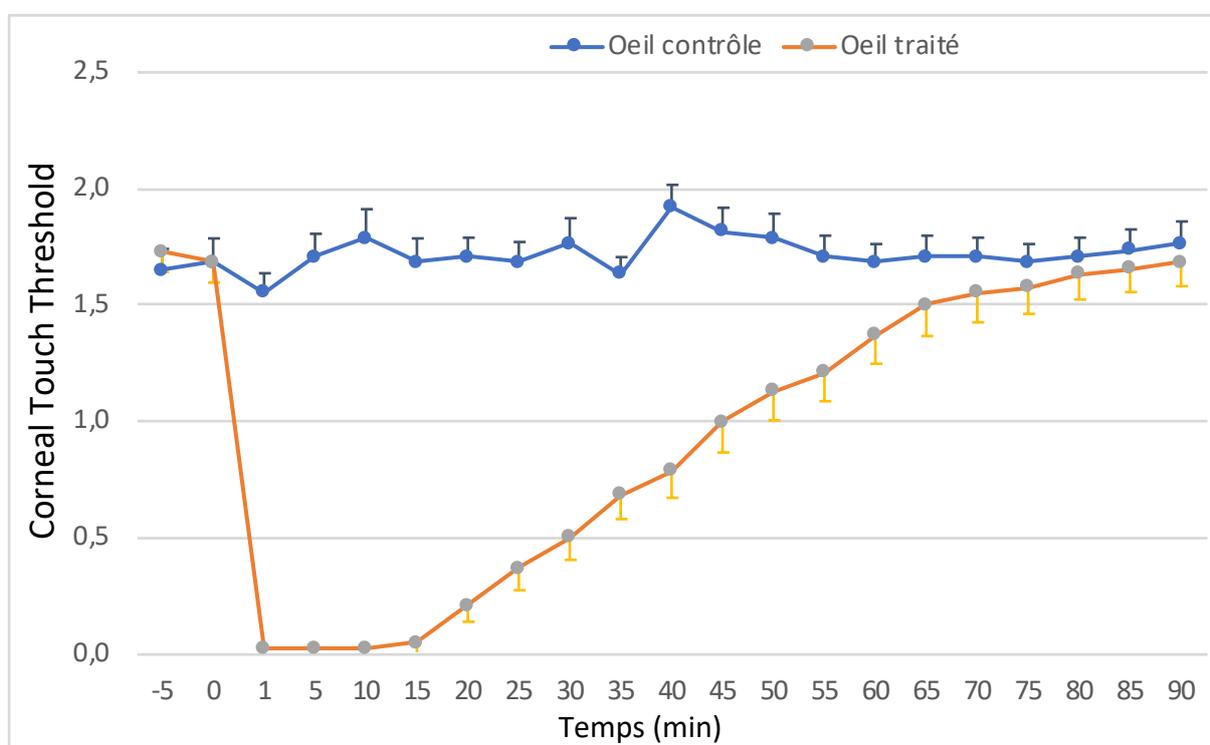
Graphique 3: Distribution au cours du temps du nombre de chiens ayant une augmentation de leur sensibilité cornéenne (en bleu) et des chiens retrouvant leur sensibilité cornéenne initiale (en rouge)

De ces résultats, nous pouvons conclure que la désensibilisation totale de l'œil traité a eu une durée moyenne \pm écart-type de $23,95 \pm 13,5$ minutes, avec des valeurs comprises dans un intervalle de 0 min à 55 min. La valeur de 0 min correspondant au chien dont la sensibilité cornéenne n'avait pas atteint 0 cm. La médiane était de 20 minutes.

La durée nécessaire pour qu'un œil traité retrouve sa sensibilité cornéenne initiale a été en moyenne \pm écart-type de $58,42 \pm 16,59$ minutes, avec des valeurs comprises dans un intervalle de 25 min à 90 min. La médiane était de 60 minutes.

Tableau 13: Moyennes \pm écarts-types de la sensibilité cornéenne basale (CTT), du délai d'obtention de l'anesthésie cornéenne complète, de la durée de l'anesthésie cornéenne complète et de la durée totale de l'anesthésie pour les yeux traités et les yeux non traités

Variables	Yeux traités	Yeux témoins
CTT basal (cm)	1,66 \pm 0,42	1,70 \pm 0,38
Délai d'obtention de l'anesthésie cornéenne complète (min)	1	-
Durée d'anesthésie cornéenne complète (min)	23,95 \pm 13,5	-
Durée totale de l'anesthésie (min)	58,42 \pm 16,59	-



Graphique 4: Évolution de la moyenne \pm écart-type des valeurs de sensibilité cornéenne au cours du temps, sur les yeux contrôles (courbe bleue) et les yeux traités avec le gel de lidocaïne 2% (en orange)

La courbe représentant les yeux contrôles varie peu. La courbe représentant les yeux traités montre une diminution très importante rapidement après l'application du gel anesthésique, elle est proche de 0 jusqu'à 10 min puis commence à remonter, légèrement à 15 min, puis de manière assez régulière avec une pente plus forte jusqu'à environ 65 min, enfin la pente devient plus faible jusqu'à la fin des mesures.

5. Evaluation des effets secondaires

L'examen ophtalmologique réalisé après les mesures de T90 a mis en évidence une hyperhémie conjonctivale modérée dans 5% des cas (1 chien). Les chiens présentant une hyperémie conjonctivale avant les manipulations étaient réévalués et inclus seulement si celle-ci s'était aggravée.

Des petites ponctuations à la surface de la cornée ont été observées à la lampe à fente après un test à la fluorescéine sur 59% (22/38) de l'ensemble des yeux étudiés. Parmi ceux-là, 82% (18/22) avaient reçu le gel anesthésique et 18% (4/22) avaient reçu l'OcryGel®. Des ponctuations épithéliales ont aussi été observées à la lampe à fente après la coloration au rose Bengale sur 32% (12/38) de l'ensemble des yeux étudiés. Parmi eux, 83% (10/12) avaient reçu le gel anesthésique et 17% (2/12) avaient reçu l'OcryGel®. Dans 92% des cas (11/12), les yeux positifs au rose Bengale l'étaient également à la fluorescéine.

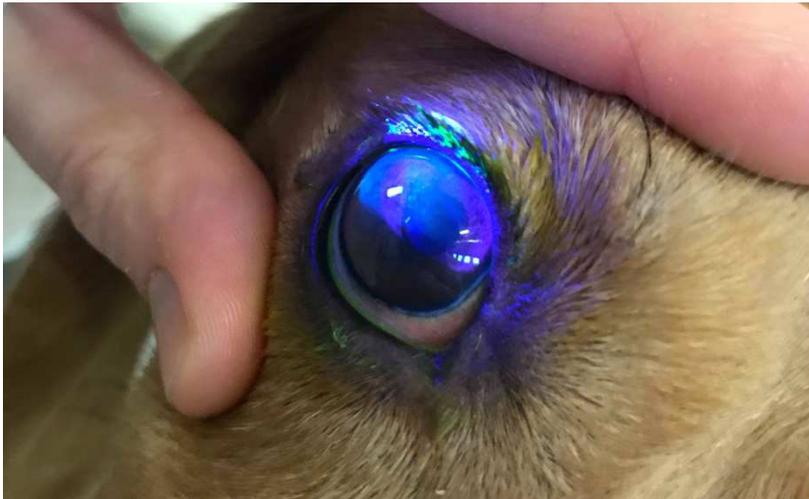


Figure 23: Kératite punctiforme superficielle observée après un test à la fluorescéine suite aux manipulations (Crédit photo: ENVT)

IV - Discussion

Cette étude a consisté à évaluer l'anesthésie cornéenne induite par l'application d'un gel non-ophtalmique de lidocaïne 2% à la surface de la cornée du chien sain. Il s'agit de la première étude chez le chien portant sur l'utilisation oculaire de ce gel urétral. Ce projet a fait suite aux études qui ont montré l'efficacité et la sécurité d'emploi de ce produit en ophtalmologie humaine (Assia et al., 1999 ; Barequet et al., 1999 ; Koch, 1999 ; Kozak et al., 2005), et chez le cheval (Regnier et al., 2018). Il s'appuyait également sur l'expérience clinique du service d'ophtalmologie de l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse, qui utilise ce type d'anesthésie cornéenne depuis plusieurs années chez les carnivores et le cheval. Chez le chien, l'effet anesthésique cornéen de la lidocaïne a été étudié après instillation oculaire de la solution injectable à 2% (Costa et al., 2014), et après l'application d'un gel ophtalmique à 3,5% (Venturi et al., 2017). Ce gel ophtalmique (Akten™ ; Akorn, Buffalo Grove, Illinois USA) a été commercialisé en 2008, mais n'est pas actuellement disponible en Europe. En revanche, le gel Xylocaïne® 2% commercialisé pour l'anesthésie des voies urinaires basses est disponible dans de nombreux pays, et peut donc être facilement utilisable.

Dans notre protocole expérimental, les variations liées aux manipulations ont été limitées en prenant plusieurs mesures. Un unique manipulateur (MCR) a réalisé les mesures, afin d'éviter une variabilité individuelle induite par un éventuel second intervenant: en effet, le geste technique et le seuil de détection de courbure du filament sont manipulateur-dépendant comme l'indiquent les valeurs basales de la sensibilité cornéenne rapportées dans la littérature (Barrett et al., 1991 ; Herring et al., 2005 ; Parchen et al., 2011 ; Kim et al., 2012 ; Douet et al., 2013 ; Venturi et al., 2017). Notre étude a été faite à l'aveugle puisque le manipulateur n'avait pas connaissance du contenu de la seringue appliquée sur chaque œil. Les chiens étaient de même race et avaient donc un crâne de même conformation afin de diminuer les variations inter-raciales, comme cela est rapporté dans la littérature. Les chiens et chats de race brachycéphale ont une sensibilité cornéenne diminuée, comparativement aux races mésocéphales (Blocker et al., 2001 ; Kafarnik et al., 2008). Le fait de prélever le gel à

l'aide d'une seringue de 1 mL a permis d'appliquer un volume constant à la surface de la cornée. Ce volume a été limité à 0,1 mL ce qui représente le volume moyen de deux gouttes de collyre. Dans l'étude sur les effets anesthésiques de la proparacaine en collyre, il a été montré que l'ajout d'une seconde goutte allonge la durée de l'anesthésie de 5 à 10 minutes (Herring et al., 2005 ; Parchen et al., 2011).

L'utilisation de l'esthésiomètre de Cochet-Bonnet (CB) a été systématisée chez l'animal car l'instrument est facilement transportable, simple d'usage, et ce type d'esthésiométrie est considéré comme la méthode de référence pour mesurer la sensibilité cornéenne chez le chien, le chat et le cheval (Barrett et al., 1991 ; Blocker & Van Der Woerdt, 2001 ; Weigt et al., 2002 ; Good et al., 2003 ; Kaps et al., 2003 ; Herring et al., 2005 ; Blocker et al., 2007 ; Parchen et al., 2011 ; Kim et al., 2012 ; Douet et al., 2013 ; Pucket et al., 2013 ; Costa et al., 2014 ; Giudici et al., 2015 ; Venturi et al., 2017 ; Regnier et al., 2018). Le protocole suivi dans cette étude était standardisé, et comparable aux autres études faites chez l'homme (Barequet et al., 1999), le chien (Costa et al., 2014 ; Douet et al., 2013 ; Herring et al., 2005 ; Kim et al., 2012 ; Parchen et al., 2011 ; Venturi et al., 2017), et le cheval (Regnier et al., 2018). Toutefois, il présente, comme cela a été décrit plus haut (partie A, III, 3.), plusieurs inconvénients (Larson, 1970): le stimulus appliqué est difficilement reproductible même par un unique manipulateur et de subtils changements ne sont pas aisément détectés. De ce fait, la sensibilité cornéenne pourrait être sous-estimée et n'est parfois pas mesurable chez certains sujets. Ces constats ont justifié l'utilisation d'une loupe binoculaire afin d'utiliser de manière plus précise l'esthésiomètre de CB. Des clignements palpébraux supplémentaires, non liés au contact du filament avec la cornée, peuvent être observés lorsque l'animal voit approcher le filament de son œil. Ces éléments sont à prendre en compte par le manipulateur, car ils peuvent biaiser les mesures. Sur l'œil contrôle qui ne reçoit pas d'anesthésie, les stimulations répétées avec l'esthésiomètre de CB peuvent résulter en une allodynie, qui est une douleur déclenchée par un stimulus qui est normalement indolore. De plus, cet outil est réglable par des paliers de 0,5 cm, ce qui diminue la précision des mesures et pourrait les biaiser.

Il existe d'autres esthésiomètres, sans contact, comme par exemple l'esthésiomètre

de Belmonte, mais ils n'ont jamais été évalués en ophtalmologie vétérinaire. Chez l'homme, ils permettent, de manière reproductible et non invasive, sans entrer en contact avec la cornée, de mesurer la sensibilité cornéenne avec différents stimuli: la pression, la température et les variations chimiques, grâce à un jet d'air (CO₂) dont la pression et la température sont modifiables. L'esthésiomètre de CB ne stimule que les récepteurs mécaniques. La force appliquée sur la cornée est plus faible, entre 0,02 mN et 0,47 mN contre 0,06 à 2,56 mN pour l'esthésiomètre de CB. Cette méthode plus précise, et utilisée couramment en ophtalmologie humaine, est cependant difficile à standardiser chez l'animal à cause de l'immobilité et la contention requises (Golebiowski et al, 2011).

Notre étude a permis de mesurer la sensibilité cornéenne basale de dix-neuf chiens de race Beagle, dont 3 mâles et 16 femelles. La valeur moyenne de $1,68 \pm 0,41$ cm est en bonne adéquation avec celles publiées dans d'autres études chez le chien. Des valeurs de sensibilité cornéenne basale de $1,45 \pm 0,15$ cm et $1,54 \pm 0,41$ cm, $1,75 \pm 0,19$ cm et $1,78 \pm 0,20$ cm, 1,55 et 1,6 cm, et 1,75 cm ont été publiées respectivement dans les études de Douet et al. (2013), Herring et al. (2005), Parchen et al. (2011), et Venturi et al. (2017). Dans l'étude de Kim et al. (2012) des valeurs plus basses de $0,93 \pm 0,67$ cm ont été rapportées. Cette dernière étude a été réalisée sur un effectif de 10 chiens, dont ni l'âge ni les conditions des manipulations sont connus. L'étude de Venturi et al. (2017) a porté sur 24 chiens de race Greyhound, qui sont de type dolichocéphale ; les valeurs des sensibilités cornéennes se rapprochent de celles mesurées chez des Beagles mésocéphales par Douet et al. (2013), et de celles observées dans notre étude, ce qui semble être en accord avec la conformation du crâne (Blocker et al., 2001 ; Kafarnik et al., 2008). Enfin, l'expérimentation de Parchen et al. (2011) a été faite sur 22 chiens de différentes races qui ne sont pas détaillées dans la publication.

Actuellement, le gel de lidocaïne 2% est utilisé en médecine humaine sous la dénomination Xylocaïne® 2% pour l'anesthésie de l'urètre dans le cadre de sondages ou de cystoscopies, chez l'adulte et l'enfant. Il peut également être utilisé pour

l'anesthésie et la lubrification des muqueuses pour des gastroscopies, bronchoscopies, proctoscopies, rectoscopies ou l'intubation trachéale. Le gel ophtalmique de lidocaïne 3,5% induit une anesthésie cornéenne entre 20 sec et 1 min, qui persiste 5 à 30 min chez l'homme (Shah et al., 2010). Il est moins visqueux que le gel de lidocaïne 2% et permettrait une meilleure observation de l'œil, grâce à un rinçage plus facile du principe actif. Des effets secondaires ont été observés chez 6% des individus et se sont résolus en 24h (Shah et al., 2010).

Le gel de lidocaïne 2% ne possède pas d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en ophtalmologie. Chez l'homme, il a fait l'objet de plusieurs études (Tableau 11): ses effets anesthésiques locaux ont été utilisés lors de phaco-émulsification, d'extraction extra-capsulaire du cristallin ou d'injection intravitréenne. Le niveau de confort opératoire a été jugé satisfaisant pour 58 et 97,7% des patients selon les études (Barequet et al., 1999 ; Koch, 1999). Les effets secondaires rapportés vont d'un léger inconfort à une douleur modérée voire intense dans de rares cas (Assia et al., 1999). L'inconvénient principal de ces études est l'association systématique de la lidocaïne 2% à d'autres anesthésiques locaux (ex. proparacaïne, tétracaïne), il est donc difficile d'évaluer son effet lorsqu'elle agit seule. Chez le chien, en dehors de nos observations, une seule étude porte sur un gel de ophtalmique de lidocaïne, concentré à 3,5% (Venturi et al., 2017) ; une autre étude est disponible, mais a utilisé la solution parentérale de lidocaïne 2% comme un collyre (Costa et al., 2014). Les effets anesthésiques du gel de lidocaïne 2% ont été préalablement étudiés chez le cheval (Regnier et al., 2018). Dans ces trois études, l'effet pharmacologique a été jugé satisfaisant, et associé à peu d'effets secondaires locaux.

Dans notre étude, la sensibilité cornéenne avait disparu une minute après l'application du gel de lidocaïne 2%, dans 95% des cas. Seule une cornée a échappé à l'effet anesthésique total après application du gel. Cet exemple, illustre la variabilité individuelle des réponses de la cornée aux effets des anesthésiques locaux, comme cela a déjà été souligné dans les études faites chez le chien (Herring et al., 2005 ; Parchen et al., 2011 ; Kim et al., 2012 ; Douet et al., 2013 ; Costa et al., 2014 ; Venturi et al., 2017). Aucune explication à l'absence de réponse anesthésique totale n'a été

trouvée chez ce chien, qui ne présentait aucune anomalie au moment de l'examen ophtalmologique initial, et chez lequel aucune difficulté n'a été rencontrée pour les manipulations.

La comparaison de nos résultats avec d'autres études n'est pas simple car des différences existent entre les protocoles. L'étude de Costa et al. (2014) a utilisé une solution parentérale de lidocaïne 2%, avec laquelle l'anesthésie cornéenne n'a jamais atteint jamais la valeur de 0, et l'anesthésie maximale a été obtenue une minute après l'instillation d'une seule goutte, soit environ 50 μ L. On peut supposer que l'effet anesthésique serait plus important avec plusieurs gouttes. Dans l'étude de Venturi et al. (2017) qui a été faite avec le gel ophtalmique de lidocaïne 3,5%, le délai d'obtention de l'anesthésie a aussi été d'une minute. Il semble logique qu'un gel plus concentré que celui utilisé dans notre étude engendre une anesthésie dans les mêmes délais que ceux que nous rapportons. Chez le cheval, l'anesthésie totale avec le gel de lidocaïne 2% est obtenue entre 10 et 20 minutes (Regnier et al., 2018). Parmi les anesthésiques topiques étudiés chez le chien, le gel de lidocaïne 2% fait partie des produits ayant le délai d'action le plus rapide. Le délai le plus long a été observé dans l'étude de Parchen et al. (2011) avec 15 min pour une solution ophtalmique de tétracaïne 1%.

La durée de désensibilisation totale de la cornée a été en moyenne de $23,95 \pm 13,5$ minutes, sauf pour la cornée n'ayant pas totalement répondu à l'anesthésie. Cette valeur est en accord avec les durées moyennes de 20 minutes obtenues par l'équipe de Costa et al. (2014) et de $19 \pm 6,6$ minutes par Venturi et al. (2017). Dans l'étude de Regnier et al. (2018) chez le cheval, l'anesthésie totale a été maintenue durant 10 à 35 minutes. Il est supposé que la durée est plus importante chez cette espèce car la surface de la cornée est largement supérieure à celle du chien, et la quantité de gel administrée dans cette étude était de 0,2mL soit 0,1mL de plus que pour le chien. La désensibilisation engendrée par la lidocaïne en gel non-ophtalmique est supérieure à celle observée après instillation de ropivacaïne 1% en solution parentérale qui apporte en moyenne 20 minutes d'anesthésie cornéenne totale (Costa et al., 2014), ainsi qu'à celle de la proparacaïne en solution à 0,5%, avec une durée moyenne de 15 minutes

pour une goutte (Parchen et al., 2011). En revanche, lorsque deux gouttes de la même solution de proparacaïne sont instillées à une minute d'intervalle, l'anesthésie cornéenne se rapproche de celle observée dans notre étude avec une durée de 25 minutes (Herring et al., 2005).

La durée nécessaire à la disparition totale de l'effet anesthésique cornéen induit par le gel de lidocaïne 2% a été de $58,42 \pm 16,59$ minutes. Dans l'étude de Costa et al. (2014), l'effet d'anesthésie de la cornée après administration d'une goutte de solution parentérale de lidocaïne 2% a été évaluée à 30 minutes en moyenne, soit quasiment la moitié de la valeur observée dans notre étude. Dans l'étude de Venturi et al. (2017) évaluant les effets du gel ophtalmique de lidocaïne 3,5%, une durée totale observée de 55 minutes des effets pharmacologiques a été observée. Cette valeur est donc voisine de la nôtre, et cela est en accord avec la littérature puisque les gels ont un temps de résidence à la surface de l'œil qui est bien supérieur à celui des collyres. Par contre, il ne semble pas exister de corrélation entre la durée totale d'anesthésie et la concentration du gel de lidocaïne. Chez le cheval, l'effet anesthésique sur la cornée du gel de lidocaïne 2% a été calculé à 75 minutes (Regnier et al., 2018). Comparé aux autres anesthésiques locaux évalués dans diverses études, le gel de lidocaïne 2% a une durée totale d'action équivalente à celle de l'oxybuprocaïne 0,4% en collyre (Douet et al., 2013) avec $52,3 \pm 11,4$ minutes, et de la tétracaïne 1% en collyre avec $54,5 \pm 7,5$ minutes (Douet et al., 2013). La tétracaïne collyre 0,5% en solution visqueuse a une action plus longue estimée à 70 minutes (Parchen et al., 2011).

Des effets secondaires locaux d'importance mineure ont été constatés suite aux manipulations, de manière non systématique. Ils ont déjà été rapportés dans plusieurs études. Nous avons observé une kératite punctiforme superficielle, identifiée par les tests à la fluorescéine ou au rose Bengale, comme dans les études de Maggs et al. (2015) et Venturi et al. (2017). Les points correspondraient à des petits ulcères formés par le contact entre l'extrémité du filament de nylon de l'esthésiomètre de Cochet-Bonnet et la surface de la cornée, mais seraient également favorisés par la toxicité locale de principe actif. Une hyperémie conjonctivale légère à modérée a auparavant

été observée, avec la tétracaïne et l'oxybuprocaïne (Douet et al., 2013), ainsi qu'avec la ropivacaïne et la bupivacaïne (Costa et al., 2014). Un chémosis (Parchen et al., 2011) et un léger blépharospasme (Costa et al., 2014) ont aussi été constatés. Selon l'étude de Costa et al. en 2014, la lidocaïne en collyre reste mieux tolérée que la ropivacaïne et la bupivacaïne en solution injectable administrés comme des collyres. Il n'est pas surprenant d'observer ces effets secondaires: comme cela a été décrit plus haut (partie A, II, 5.), une simple application d'un anesthésique local suffit à en provoquer. Ils sont en général de faible importance et transitoires, disparaissent entre 10 et 30 minutes après les manipulations (Douet et al., 2013). C'est l'application répétée qui favorise leur aggravation, la kératite superficielle pouvant évoluer en perforation cornéenne. De cette observation découle, la contre-indication de leur utilisation à titre thérapeutique pour calmer des douleurs oculaires.

Aucune toxicité systémique n'a été observée durant les manipulations, comme cela a été le cas pour les études précédentes chez le chien. Il aurait pu être intéressant de mesurer la concentration plasmatique en lidocaïne ou de l'un de ses composants dans le but d'estimer son absorption par les muqueuses oculaires, comme cela a été réalisé chez l'homme (Soda et al., 1994). Dans cette étude, il a été montré que la concentration plasmatique en lidocaïne était plus importante et plus rapidement détectable lorsqu'elle était appliquée en solution plutôt qu'en gel sur le pharynx. Toutefois, il n'a pas été observé d'effet secondaire cliniquement décelable associé à chaque type d'administration. Cela n'a pas été étudié chez l'animal.

Cette étude présente quelques limites. Le nombre de chiens étudié est plus faible que les publications disponibles portant sur cette espèce. Parchen et al. (2011) ont utilisé 22 chiens, Costa et al. (2014) et Venturi et al. (2017) 24, et Douet et al. (2013) 34. Comme cela a été décrit au début de la discussion, l'utilisation d'une seule race et ainsi une seule conformation de crâne a permis de limiter les variations associées à ces facteurs. Il serait cependant intéressant d'observer les effets anesthésiques du gel de lidocaïne 2% sur d'autres races et en particulier les brachycéphales, dont on sait que la sensibilité cornéenne est diminuée, mais chez lesquels l'effet d'un anesthésique topique n'a jamais été évalué.

Les chiens avaient pour la plupart un âge compris entre 2 et 3 ans, avec un chien de plus de 7 ans. Or avec l'âge, la sensibilité cornéenne a tendance à diminuer (Millodot, 1977). Les chiens n'ont pas pu être sélectionnés selon leur âge, ainsi il est possible que la moyenne des sensibilités cornéennes ait été diminuée par la présence d'individus plus âgés.

Aucun des chiens de cette étude ne présentait d'affection systémique ou oculaire, l'effet anesthésique a donc été observé sur des cornées saines ; il aurait été intéressant de l'observer sur des cornées lésées, comme c'est souvent le cas avec les animaux présentés en consultation d'ophtalmologie. Les yeux présentant une affection ont fréquemment une vascularisation cornéenne, et une plus grande quantité de principe actif peut alors être nécessaire pour avoir un effet similaire car il est plus rapidement éliminé par voie sanguine. De même, si une plus grande quantité de principe actif est administrée, il serait intéressant d'évaluer les effets secondaires qui, potentiellement, pourraient être plus sévères.

Le protocole suivi a été similaire à celui utilisé dans de nombreuses autres études. L'utilisation de l'OcryGel® était justifiée par sa consistance similaire au gel anesthésique, même si ce dernier semblait plus visqueux et s'étalait plus difficilement à la surface de la cornée. Cette différence pouvant être perçue par le manipulateur, l'étude ne s'est donc pas faite totalement à l'aveugle. De plus, la différence de viscosité était perceptible lorsque l'extrémité du filament de nylon entrait en contact avec la cornée. Il semble toutefois que ces observations n'ont pas eu d'incidence sur la validité des valeurs mesurées.

CONCLUSION

L'anesthésie cornéenne est un acte courant et souvent incontournable en ophtalmologie vétérinaire, dans le cadre de la réalisation de gestes diagnostiques et/ou thérapeutiques.

Chez l'homme et chez le cheval, l'utilisation du gel de lidocaïne 2% a montré des résultats satisfaisants: sa durée d'action est généralement plus longue que celles des collyres anesthésiques et l'effet est rapidement mis en place, avec des effets secondaires minimales. Il est ainsi utilisé depuis plusieurs années lors de consultations d'ophtalmologie à l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse.

L'étude décrite ici est la première portant sur l'utilisation du gel de lidocaïne 2% sur la cornée du chien. L'anesthésie cornéenne induite par ce gel a un effet pharmacologique efficace avec une seule application de 0,1 mL. Son délai d'action est inférieur à une minute, et la désensibilisation totale de la cornée dure en moyenne de $23,95 \pm 13,5$ minutes. Seul un chien n'a pas été totalement désensibilisé et a conservé une sensibilité cornéenne, malgré tout inférieure à sa sensibilité basale. Le gel a induit un effet anesthésique significatif d'une durée moyenne de $58,42 \pm 16,59$ minutes. Le gel a été bien toléré et responsable de quelques pertes épithéliales temporaires, d'une hyperémie conjonctivale légère à modérée, et d'un léger blépharospasme.

Bien qu'il ne soit pas commercialisé en ophtalmologie vétérinaire, il est facilement accessible dans le commerce, approprié pour l'usage clinique et pourrait constituer une alternative efficace et raisonnée aux produits à base de tétracaïne, d'oxybuprocaïne ou de proparacaïne déjà disponibles en ophtalmologie vétérinaire.

BIBLIOGRAPHIE

- ALMUBRAD T.M & OGBUEHI K.C (2007). Clinical investigation of the effect of topical anesthesia on intraocular pressure. *Clinical Ophthalmology*, **1**: 305-309.
- ASSIA E.I, PRAS E, YEHEZKEL M, ROTENSTREICH Y & JAGER-ROSHU S (1999). Topical anesthesia using lidocaine gel for cataract surgery. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, **25**: 635-639.
- AYDIN O.N, EYIGOR M & AYDIN N (2001). Antimicrobial activity of ropivacaine and other local anaesthetics. *European Journal of Anaesthesiology*, **18**: 687-694.
- BADENOCH P.R & COSTER D.J (1982). Antimicrobial activity of topical anaesthetic preparations. *British Journal of Ophthalmology*, **66**: 364-367.
- BAREQUET I.S, SORIANO E.S, GREEN W.R & O'BRIEN T.P (1999). Provision of anesthesia with single application of lidocaine 2% gel. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, **25**: 626-631.
- BARRETT P.M, SCAGLIOTTI R.H, MERIDETH R.E, JACKSON P.A & LAZANO ALARCON F (1991). Absolute corneal sensitivity and corneal trigeminal nerve anatomy in normal dogs. *Progress in Veterinary & Comparative Ophtalmology*, **1**: 245-254.
- BARTFIELD J.M, HOLMES T.J & RACCIO-ROBAK N (1994). A comparison of proparacaine and tetracaine eye anesthetics. *Academic Emergency Medicine*, **1**:364-367.
- BAUDOUIN C & GASTAUD P (1994). Influence of Topical Anesthesia on Tonometric Values of Intraocular Pressure. *Ophthalmologica*, **208**: 309 – 313.
- BECKWITH-COHEN B, ELAD D, BDOLAH-ABRAM T & OFRI R (2014). Comparison of tear pH in dogs, horses and cattle. *American Journal of Veterinary Research*, **75**: 494-499.
- BELMONTE C, GALLAR J, LOPEZ-BRIONES L.G & POZO M.A (1994). Polymodality in nociceptive neurons: experimental models of chemotransduction. In: *Cellular Mechanisms of Sensory Processing*. Urban L (Ed.), NATO Series, vol. H 79. Springer, Berlin, pp. 87-117.

- BELMONTE C, GARCIA-HIRSCHFIEL J & GALLAR J (1997). Neurobiology of ocular pain. *Progress in Retinal and Eye Research*, **16**: 117-156.
- BELMONTE C, CARMEN ACOSTA M & GALLAR J (2004). Neural basis of sensation in intact and injured corneas. *Experimental Eye Research*, **78**: 513-525.
- BESSOU P & PERL E.R (1969). Response of cutaneous sensory units with unmyelinated fibers to noxious stimuli. *Journal of Neurophysiology*, **32**: 1025-1043.
- BLOCKER T & VAN DER WOERDT A (2001). A comparison of corneal sensitivity between brachycephalic and domestic short-haired cats. *Veterinary Ophthalmology*, **4**: 127-130.
- BLOCKER T, HOFFMAN A, SCHAEFFER D.J & WALLIN J.A (2007). Corneal sensitivity and aqueous tear production in dogs undergoing evisceration with intraocular prosthesis placement. *Veterinary Ophthalmology*, **10**: 147-154.
- BOBERG-ANS J (1955). Experience in clinical examination of corneal sensitivity : corneal sensitivity and the naso-lacrymal reflex after retrobulbar anaesthesia. *British Journal of Ophthalmology*, **39**: 705-726.
- BORDERIE V, TOUZEAU O, BOURCIER T & LAROCHE L (2005). Physiologie de la cornée. *EMC-Ophthalmologie 2*, 103-117.
- BOURCIER T, ACOSTA M.C, BORDERIE V, BORRA'S F, GALLAR J, BURY T, LAROCHE L & BELMONTE C (2005). Decreased corneal sensitivity in patients with dry eye. *Investigate Ophthalmology & Visual Science*, **46**: 2341-2345.
- BREWITT H, BONATZ E & HONEGGER H (1980). Morphological changes of the corneal epithelium after application of topical anaesthetic ointments. *Ophthalmologica*, **180**: 198-206.
- CHAHORY S (2010). La douleur en chirurgie oculaire. Première partie : données anatomophysiologiques et cliniques. *Pratique Médicale et Chirurgicale de l'Animal de Compagnie*, **45** : 119-126.
- COLLECTIF D'AUTEURS (2011). *Vidal 2011 : Le dictionnaire*. 87Ème édition. Paris : Editions du Vidal. 2594 p. ISBN 978-2-850091-198-9.
- COLLECTIF D'AUTEURS (2017). *Dictionnaire des médicaments vétérinaires et*

des produits de santé animale commercialisés en France. Paris : Editions du Point Vétérinaire. 2678 p. ISBN 9782863263693

- COLLECTIF D'AUTEURS (2017). *Med'Vet* [en ligne]. Disponible sur : <http://www.med-vet.fr/hygiene-ocry-gel-p435> (consulté le 09/06/2018).
- COOK C.S (2013). Ocular Embryology and Congenital Malformations. In *Veterinary Ophthalmology*, 5th edition. Ames: Wiley-Blackwell. Pp. 3-38.
- COSTA D, PENA M.T, RIOS J & LEIVA M (2014). Evaluation of corneal anesthesia after the application of topical 2 per cent lidocaine, 0,5 per cent bupivacaine and 1 per cent ropivacaine in dogs. *Veterinary Research*, **174**: 478.
- DOUET J-Y, MICHEL J & REGNIER A (2013). Degree and duration of corneal anesthesia after topical application of 0.4% oxybuprocaine hydrochloride ophthalmic solution in ophthalmically normal dogs. *American Journal of Veterinary Research*, **74**: 1321 - 1326.
- DU TOIT R, VEGA J.A, FONN D & SIMPSON T (2003). Diurnal variation of corneal sensitivity and thickness. *Cornea*, **22**: 205-209.
- EGGELING P, PLEYER U, HARTMANN C & RIECK P.W (2000). Corneal endothelial toxicity of different lidocaine concentrations. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, **26**: 1403-1408.
- EVANS H.E & DE LAHUNTA A (2013). *Miller's Anatomy of the Dog*, 4th edition. St Louis: Saunders. 872 p.
- GALLAR J, TERVO T.M.T, NEIRA W, HOLOPAINEN J.M, LAMBERG M.E, MINANA F, ACOSTA M.C & BELMONTE C (2010). Selective changes in human corneal sensation associated with herpes simplex virus keratitis. *Investigate Ophthalmology & Visual Science*, **51**: 4516-4522.
- GANDHI S.S (1987). Local Anesthetics. In *Clinical Ophthalmic Pharmacology*. Lamberts DW, Potter DE, eds. Boston : Little, Brown and Co. Pp 335-359.
- GHDIRI R. *SVT Ghdiri, Les Sciences par Rhida Ghdiri* [en ligne]. Disponible sur : <http://svt.ghediri.com/print-article-19.html?iframe=true&width=600&height=400&> (consulté le 23/04/18)
- GILGER B.C, WHITLEY R.D, MCLAUGHLIN S.A, WRIGHT J.C & DRANE J.W (1991). Canine corneal thickness measured by ultrasonic pachymetry.

American Journal of Veterinary Research, **52**: 1570-1572.

- GIUDICI V, BAEZA S, DOUET J.Y & REGNIER A (2015). Corneal anesthesia following application of 0.4% oxybuprocaine hydrochloride ophthalmic solution to normal feline eyes. *Veterinary Ophthalmology*, **18**: 141-146.
- GOLEBIEWSKI B, PAPAS E & STAPLETON F (2011). Assessing the sensory function of the ocular surface: implications of use of a non-contact air jet aesthesiometer versus the Cochet-Bonnet aesthesiometer. *Experimental Eye Research*, **92**: 408-413.
- GOOD K.L, MAGGS D.J, HOLLINGSWORTH S.R, SCAGLIOTTI R.H & NELSON R.W (2003). Corneal sensitivity in dogs with diabetes mellitus. *American Journal of Veterinary Research*, **64**: 7-11.
- GRANT R.L & ACOSTA D (1994). Comparative toxicity of tetracaine, proparacaine and cocaine Evaluated with primary cultures of rabbit corneal epithelial cells. *Experimental Eye Research*, **58**: 469-478.
- GULLAPALLI N.R, JOHN T, ISHIDA N & AQUAVELLA J.V (1985). Recovery of corneal sensitivity in grafts following penetrating keratoplasty. *Ophthalmology*, **92**: 1408-1411.
- GWIN R.M, LERNER I, WARREN J.K & GUM G.I (1982). Decrease in canine corneal endothelial cell density and increase in corneal thickness as functions of age. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **22**: 267-271.
- HENDERER J.D & RAPUANO C.J (2010). Ocular Pharmacology. In *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 12th edition. New York: Goodman & Gilman's. p. 1773-1802.
- HERRING I.P, BOBOFCHAK M.A, LANDRY M.P & WARD D.L (2005). Duration of effect and effect of multiple doses of topical ophthalmic 0.5% proparacaine hydrochloride in clinically normal dogs. *American Journal of Veterinary Research*, **66**: 77-80.
- HERRING I.P (2013). Mydriatics/cycloplegics, anesthetics, and tear substitutes and stimulators. In *Veterinary Ophthalmology*, 5th edition. Gelatt KN, Gilger BC, Kern TJ (eds). Ames: Wiley-Blackwell. Pp 423-434.
- HIESELAAR L.C, HOGEWEG M & DE VRIES C.L (1995). Corneal sensitivity in

patients with leprosy and in controls. *The British Journal of Ophthalmology*, **79**: 993-995.

- HUNG C.H.E.A (2010). The Systemic toxicity of equipotent proxymetacaine, oxybuprocaine, and bupivacaine during continuous intravenous infusion in rats. *Anesthesia & Analgesia*, **110**: 238-242.
- KAFARNIK C, FRITSCHER J & REESE S (2008). Corneal innervation in mesocephalic and brachycephalic dogs and cats: assessment using in vivo confocal microscopy. *Veterinary Ophthalmology*, **11**: 363-367.
- KAPS S, RICHTER M & SPIESS B.M (2003). Corneal esthesiometry in the healthy horse. *Veterinary Ophthalmology*, **6**: 151-155.
- KHANAL S, TOMLINSON A, ESAKOWITZ L, BHATT P, JONES D, NABILI S & MUKERJI S (2008). Changes in corneal sensitivity and tear physiology after phacoemulsification. *Ophthalmic and Physiological Optics*, **28**: 127-134.
- KIM J, KIM N-S, LEE H-B, KIM M-S & KIM H-S (2012). Effect of topical anesthesia on evaluation of corneal sensitivity and intraocular pressure in rats and dog. *Veterinary Ophthalmology*, **16**: 43-46.
- KOCH P.S (1999). Efficacy of lidocaine 2% jelly as a topical agent in cataract surgery. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, **25**: 632-634.
- KOENIG S.B, BERKOWITZ R.A, BEUERMAN R.W & MCDONALD M.B (1983). Corneal sensitivity after epikeratophakia. *Ophthalmology*, **90**: 1213-1218.
- KOZAK I, CHENG L & FREEMAN W.R (2005). Lidocaine gel anesthesia for intravitreal drug administration. *The Journal of Retinal and Vitreous Diseases*, **25**: 994-998.
- KOZOBOLIS VP, DETORAKIS ET, MASKALERIS G, KOUKOULA SC, FOUNTOULAKIS N, CHRYSOCHOOU & KONSTAS AG (2004). Corneal Sensitivity changes following the instillation of latanoprost, bimatoprost, and travoprost eyedrops. *American Journal of Ophthalmology*, **139**: 742-743.
- LARSON W.L (1970). Electro-mechanical corneal aesthesiometer. *The British Journal of Ophthalmology*, **54**: 342-347.
- LYNE J.A (1977). Corneal sensation in scleritis and episcleritis. *The British Journal of Ophthalmology*, **61**: 650-654.

- MAGGS D.J (2015). Ocular Pharmacology and Therapeutics. In *Slatter, Ophthalmologie Vétérinaire*. 5^{ème} édition. Paris: Med'Com. p.27 – 59.
- MARFURT C.F, MURPHY C.J & FLORCZAK J.L (2001). Morphology and neurochemistry of canine corneal innervation. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **42**: 2242-2251.
- MATHERS W.D, JESTER J.V & LEMP M.A (1988). Return of human corneal sensitivity after penetrating keratoplasty. *Archives of Ophthalmology*, **106**: 210-211.
- MATSUI H, KUMANO Y, ZUSHI I, YAMADA T, MATSUI T & NISHIDA T (2001). Corneal sensation after correction of myopia by photorefractive keratectomy and laser in situ keratomileusis. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, **27**: 370-373.
- MCGEE H.T & FRAUNFELDER F.W (2007). Toxicities of topical ophthalmic anesthetics. *Expert Opinion on Drug Safety*, **6**: 637-640.
- MCLURE H.A & RUBIN A.P (2005). Review of local anaesthetic agents. *Minerva Anesthesiologica*, **71**: 59-74.
- MILLODOT M & LARSON W (1967). Effect of bending of the nylon thread of the Cochet-Bonnet corneal aesthesiometer upon the recorded pressure. *Contact Lens*, **1**: 5-7.
- MILLODOT M (1972). Diurnal variation of corneal sensitivity. *The British Journal of Ophthalmology*, **56**: 844.
- MILLODOT M & LAMONT A (1974). Influence of menstruation on corneal sensitivity. *British Journal Of Ophthalmology*, **58**: 752-756.
- MILLODOT M (1975). Do blue-eyed people have more sensitive corneas than brown eyed-people ? *Nature*, **255**: 151-152.
- MILLODOT M (1976). Corneal sensitivity in people with the same and with different iris color. *Investigate Ophthalmology & Visual Science*, **15**(10): 861-862.
- MILLODOT M (1977). The influence of pregnancy on the sensitivity of the cornea. *British Journal of Ophthalmology*, **61**: 646-649.
- MILLODOT M (1977). The Influence of age on the sensitivity of the cornea. *Investigate Ophthalmology & Visual Science*, **16**: 240-242.

- MILLODOT M & O'LEARY D.J (1980). Effect of oxygen deprivation on corneal sensitivity. *Acta Ophthalmologica*, **58**: 434-439.
- MONTIANI-FERREIRA F & PETERSEN-JONES S.M (2002). Neuro-ophthalmology. In *BSAVA Manual of Small Animal Ophthalmology*, 2nd edition. Gloucester: British Small Animal Veterinary Association, pp 257-275.
- MÜLLER L.J, VRENSEN G.F.J.M, PELS L, NUNES CARDOZO B & WILLEKENS B, 1997. Architecture of human corneal nerves. *Investigative Ophthalmology*, **38**: 985-994.
- MÜLLER L.J, MARFURT C.F, KRUSE F & TERVO T.M.T (2003). Corneal nerves: structure, contents and function. *Experimental Eye Research*, **76**: 521-542.
- MURPHY P.J, PATEL S & MARSHALL J (1966). A new non-contact corneal aesthesiometer (NCCA). *Ophthalmology Physiology*, **16**: 101-107.
- NAZARIAN J & O'LEARY D (1985). Corneal sensitivity in myasthenia gravis. *The British Journal of Ophthalmology*, **69**: 519-521.
- NIELSEN N.V & LUND F.S (1979). Diabetic polyneuropathy. Corneal sensitivity, vibratory perception, and Achilles tendon reflex in diabetics. *Acta Neurologica Scandinavica*, **59**: 15-22.
- NODA H, SAIONJI K & MIYAZAKI T (1990). Antibacterial activity of local anesthetics. *Masui*, **39**: 994-1001.
- NUHO FL A, SUBEKTI I, ISMAIL D & SITOMPUL R (2004). Correlation of Neuropathy with corneal sensitivity and lacrimal gland secretion in type 2 diabetes mellitus patients. *Acta Medica Indonesiana*, **36**: 130-135.
- OFRI R (2015). Development and Congenital Abnormalities. In *Slatter, Ophthalmologie Vétérinaire*, 5^{ème} édition. Paris : Med'Com, pp 13 – 23.
- PARCHEN H.D, IZAR M.L, BRANCO P.S, LACOWICZ C, SANO D.H, BELO C.E.P & VILANI R.G.D'O.C (2011). Ophthalmic and anesthetic evaluation of topical 1% tetracaine and 0.5% proparacaine in dogs. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinaria e Zootecnia*, **63** 1337-1344.
- PAWSON P & FORSYTH S (2008). Anesthetic agents. In *Small Animal Clinical Pharmacology*, 2nd edition. St Louis: Saunders, pp.83-112.
- PHARMAKAKIS N.M, KATSIMPRIS J.M, MELACHRINO M.P &

- KOLIOPOULOS J.X (2002). Corneal complications following abuse of topical anesthetics. *European Journal of Ophthalmology*, **12**: 373-378.
- PLUMB D.C (2011). *Plumb's Veterinary Drug Handbook*, 7th edition. Iowa: Wiley-Blackwell. 1187 p
 - PUCKET J.D, ALLBAUGH R.A, RANKIN A.J, OU Z & BELLO N.M (2013). Comparison of efficacy and duration of effect on corneal sensitivity among anesthetic agents following ocular administration in clinically normal horses. *American Journal of Veterinary Research*, **74**: 459-464
 - REGNIER A (2013). Drug Delivery and Pharmacokinetics. In *Veterinary Ophthalmology*, 5th edition. Gelatt KN, Gilger BC, Kern TJ (eds). Ames: Wiley-Blackwell, pp. 351-380.
 - REGNIER A, BERTON I, CONCORDET D & DOUET J.Y (2018). Effect of topical application of 2% lidocaine gel on corneal sensitivity of clinically normal equine eyes. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, **45**: 158-164.
 - ROSENBERG M.E, TERVO T.M.T, IMMONEN I.J, MÜLLER L.J, GRÖNHAGEN-RISKA C & VESALUOMA M.H (2000). Corneal structures and sensitivity in type 1 diabetes mellitus. *Investigate Ophthalmology & Visual Science*, **41**: 2915-2921.
 - SAKURAGI T, ISHINO H & DAN K (1996). Bactericidal activity of clinically used local anesthetics on *Staphylococcus aureus*. *Local and Regional Anesthesia*, **21**: 239-242.
 - SAMUELSON D.A (2013). Ophthalmic Anatomy. In *Veterinary Ophthalmology*, 5th edition. Gelatt KN, Gilger BC, Kern TJ (eds). Ames : Wiley-Blackwell, pp. 39-170.
 - SEITZ B, SORKEN K, LABREE LD, GARBUS JJ & MCDONNELL PJ (1996). Corneal sensitivity and burning sensation, comparing topical ketorolac and diclofenac. *Archives of Ophthalmology*, **114**: 921-924.
 - SHAH H.R, REICHEL E & BUSBEE B.G (2010). A novel lidocaine hydrochloride ophthalmic gel for topical ocular anesthesia. *Local and Regional Anesthesia*, **3**: 57-63.
 - SINOWATZ F (2010). Eye and Ear. In *Essentials of Domestic Animal Embryology*,

1st edition. Edimbourg: Saunders Ltd. P.163-181.

- SODA K, SHIMANUKI K, YOSHIDA Y, SEO N, YAMANAKA T, SAKURABAYASHI I & MIYATA M (1994). Serum Lidocaine and MEGX Concentrations after Pharyngeal Anesthesia for Gastroscopy. *Endoscopy*, **26**: 347-351.
- TANELIAN D.L & BEUERMAN R.W (1984). Responses of rabbit corneal nociceptors to mechanical and thermal stimulation. *Experimental Neurology*, **84**: 165-178.
- TAPPEINER C, FLUECKIGER F, BOEHNKE M, GOLDBLUM D & GARWEG J.G (2011). Effect of topical anesthetic agents and ethanol on corneal epithelial wound healing in an ex vivo whole-globe porcine model. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, **38**: 519-524.
- TERAJ N, MÜLLER-HOLZ M, SPOERL E & PILLUNAT LE (2011). Short-term effect of topical antiglaucoma medication on tear-film stability, tear secretion, and corneal sensitivity in healthy subjects. *Clinical Ophthalmology*, **5**: 517-525.
- THOMASY S (2018). Ocular Embryology I: Normal Development. In: *The 13th Biennial William Magrane Basic Science Course in Veterinary and Comparative Ophthalmology*, 4-22 Jun 2018, NC State College of Veterinary Medicine (Raleigh, North Carolina).
- VENTURI F, BLOCKER T, DEES D.D, MADSEN R & BRINKIS J (2017). Corneal anesthetic effect and ocular tolerance of 3,5% lidocaine gel in comparison with 0,5% aqueous proparacaine and 0,5% viscous tetracaine in normal canines. *Veterinary Ophthalmology*, **20**: 405-410.
- VICKROY T.W (2018). Local Anesthetics. In *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 10th edition. Hoboken: Wiley-Blackwell. p.369-386.
- WEIGT A.K, HERRING I.P, MARFURT C.F, PICKETT J.P, DUNCAN R.B & WARD D.L (2002). Effects of cyclophotocoagulation with a neodymium:yttrium-aluminium-garnet laser on corneal sensitivity, intraocular pressure, aqueous tear production, and corneal nerve morphology in eyes of dogs. *American Journal of Veterinary Research*, **63**: 906-915

ANNEXES

Annexe 1: Conversion de la longueur du filament de l'esthésiomètre de Cochet-Bonnet en pression appliquée (Luneau Ophtalmologie, Chartres Cedex, France)

Section du fil de nylon $S = 0,013 \text{ mm}^2$, soit un diamètre de 0,12 mm

Longueur du filament (cm)	6,0	5,5	5,0	4,5	4,0	3,5	3,0	2,5	2,0	1,5	1,0	0,5
Valeur moyenne des pressions (en mg/S)	5	5,5	6	8	9,5	11,5	15,5	20,5	31,5	58	116	180
Valeur moyenne des pressions (en g/mm ²)	0,4	0,5	0,55	0,7	0,8	1	1,4	1,8	2,8	5,1	10,3	15,9

Annexe 2: Caractéristiques des chiens inclus dans l'étude

N° chien	Service	Identification	Date de naissance	Âge	Sexe
1	Physiologie	250268712270114	27/01/15	2 ans 10 mois	Femelle
2		250268712270236	27/01/15	2 ans 10 mois	Femelle
3		250268712270267	06/02/15	2 ans 10 mois	Femelle
4		250268712270368	06/02/15	2 ans 10 mois	Femelle
5		250268712252887	08/02/15	2 ans 9 mois	Femelle
6		250268712270239	06/02/15	2 ans 9 mois	Femelle
7		250268712284889	11/02/15	2 ans 10 mois	Femelle
8		250268712270228	06/02/15	2 ans 10 mois	Femelle
9	Parasitologie	250268712428271	08/02/16	1 an 11 mois	Femelle
10		250268712382175	06/02/16	1 an 11 mois	Mâle
11		250268712380881	06/02/16	1 an 11 mois	Femelle
12		250268712382130	06/02/16	1 an 11 mois	Mâle
13		250268712428204	06/02/16	1 an 11 mois	Femelle
14		250268712428196	08/02/16	1 an 11 mois	Femelle
15		250268712428269	08/02/16	1 an 11 mois	Femelle
16		250268711003098	17/07/13	4 ans 4 mois	Femelle
17		250269604035308	25/12/10	7 ans 1 mois	Femelle
18		250268710219089	20/09/12	5 ans 4 mois	Femelle
19		250268712382149	04/02/16	1 an 11 mois	Mâle

Annexe 3: Caractéristiques de l'OcryGel® (Med'Vet, 2017)

OCRY-GEL®

med vet



Date de création : 30-11-0001

Date de mise à jour : 21-12-2017

Informations produit

Fonction du produit

Chez les chiens, chats, chevaux de sport et de course, NAC (nouveaux animaux de compagnie) :
- entretien physiologique (protection et humidification) de l'œil.

Caractéristiques

Produit d'hygiène oculaire à usage vétérinaire ; protecteur oculaire en gel.

Le carbopol 980 NF est un polymère hydrodispersible qui peut retenir plus de 500 fois son poids en eau.

Son pouvoir bioadhésif (rémanence), sa pseudoplasticité (lubrifiant) et son excellente tolérance en font un gel protecteur oculaire performant. OCRY-GEL® a un pH et une osmolalité identiques à ceux du film lacrymal.

Composition par ordre décroissant

Gel oculaire.

Carbopol 980 NF 2 mg

Cétrimide 0,1 mg

Excipient QSP 1 g

Mode d'emploi

Voie oculaire.

Instiller 1 à 2 gouttes en moyenne 2 fois par jour.

Votre vétérinaire peut être amené à adapter le mode d'emploi proposé. Bien suivre ses recommandations.

Annexe 4: Valeurs des tests de Schirmer, en mm, lors de l'examen ophtalmologique initial

ID	N°chien	OD	OG
EB	1	21	24
EA	2	18	18
EC	3	24	25
ED	4	29	24
EE	5	31	26
EF	6	17	18
EH	7	27	29
EG	8	21	22
250268712428271	10	10	20
250268712382175	11	22	23
250268712380881	12	20	18
250268712382130	13	26	23
250268712428204	14	22	20
250268712428196	15	25	25
250268712428269	16	23	24
250268711003098	17	25	24
250269604035308	18	19	19
250268710219089	19	23	25
250268712382149	20	26	25

Annexe 5: Valeurs des pressions intraoculaires, en mm Hg, lors de l'examen ophtalmologique initial

ID	N°chien	OD	OG
EB	1	16	14
EA	2	15	16
EC	3	13	13
ED	4	15	16
EE	5	16	12
EF	6	12	11
EH	7	14	10
EG	8	13	11
250268712428271	9	15	15
250268712382175	10	22	25
250268712380881	11	20	20
250268712382130	12	16	18
250268712428204	13	15	16
250268712428196	14	17	17
250268712428269	15	20	22
250268711003098	16	16	14
250269604035308	17	16	11
250268710219089	18	17	23
250268712382149	19	15	14

Annexe 6: Seuils de sensibilité initiaux, en cm, chez tous les chiens

	T-5	T0	Moyenne T-5 et T0	T-5	T0	Moyenne T-5 et T0
N°chien	OD			OG		
1	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
2	1,5	1,5	1,5	1,5	1	1,25
3	1,5	1	1,25	1,5	1,5	1,5
4	1	1	1	1	1,5	1,25
5	1,5	1,5	1,5	1,5	2	1,75
6	1,5	1	1,25	1	1,5	1,25
7	1	1,5	1,25	1,5	1,5	1,5
8	2	1,5	1,75	2	2	2
9	1,5	1,5	1,5	1,5	2	1,75
10	1,5	2	1,75	1,5	2	1,75
11	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
12	2	2	2	2	2	2
13	1,5	1,5	1,5	2	1,5	1,75
14	2	2	2	2,5	2	2,25
15	2,5	2	2,25	1,5	1,5	1,5
16	1,5	2	1,75	2	2	2
17	1,5	1,5	1,5	2	2	2
18	2	2,5	2,25	2,5	3	2,75
19	2	1,5	1,75	2	1,5	1,75

Annexe 7: Analyse de la variance des données expérimentales avant traitement, et de celles des yeux contrôles (logiciel Excel®)

Analyse de variance: un facteur

ANALYSE DE VARIANCE : comparaison des CTT aux temps T-10 et T-5

Source des variations	Somme des carrés	Degré de liberté	Moyenne des carrés	F	Probabilité	Valeur critique pour F
Entre Groupes	0,003289474	1	0,003289474	0,02054414	0,88641735	3,97022958
A l'intérieur des groupes	11,84868421	74	0,160117354			
Total	11,85197368	75				

ANALYSE DE VARIANCE : comparaison des CTT à chaque T des yeux non traités au CTT à T-5

Source des variations	Somme des carrés	Degré de liberté	Moyenne des carrés	F	Probabilité	Valeur critique pour F
Entre Groupes	2,0125	19	0,105921053	0,646875	0,86926767	1,615511427
A l'intérieur des groupes	58,94736842	360	0,16374269			
Total	60,95986842	379				

Annexe 8: Yeux traités vs yeux contrôles pour chaque chien

N°chien	Oeil traité	Oeil non traité
1	OG	OD
2	OD	OG
3	OG	OD
4	OD	OG
5	OG	OD
6	OD	OG
7	OG	OD
8	OG	OD
9	OD	OG
10	OG	OD
11	OD	OG
12	OD	OG
13	OG	OD
14	OG	OD
15	OD	OG
16	OD	OG
17	OD	OG
18	OD	OG
19	OG	OD

Annexe 9: Évolution des seuils de sensibilité cornéenne (CTT) sur les yeux contrôles, en cm, au cours du temps

N° chien	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
Œil	OD	OG	OD	OG	OD	OG	OD	OD	OG	OD	OG	OG	OD	OD	OG	OG	OG	OG	OD
T-5	1,5	1,5	1,5	1	1,5	1	1	2	1,5	1,5	1,5	2	1,5	2	1,5	2	2	2,5	2
T0	1,5	1	1	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	2	2	1,5	2	1,5	2	1,5	2	2	3	1,5
T1	1,5	1,5	1,5	1	1,5	1,5	1	2	2	2	2	2	1,5	2	1,5	1	1,5	1	1,5
T+5	1,5	1,5	2	1,5	1	1	1	1,5	2,5	2	2	2	1,5	2	2	2	1,5	2	2
T+10	1,5	2	1	1	1	1,5	2	2	1,5	2	2,5	2,5	2	2	2	2,5	1,5	2,5	1
T+15	2	1,5	1	1	1	1,5	1,5	2	2	2	2,5	2,5	2	1,5	2	1,5	1,5	1,5	1,5
T+20	1,5	2	1,5	1,5	1	1	2	2	1,5	2	2	2	2	2	2	1,5	2	1,5	1,5
T+25	1,5	1,5	1,5	1	1	1,5	1,5	2	1,5	1,5	2	2	2	2,5	2	2	1,5	2	1,5
T+30	1,5	2	1,5	1	1	1	2	2	1,5	1,5	2,5	2,5	2,5	2	1,5	2	2	2	1,5
T+35	2	2	1,5	1	1	1,5	2	1,5	1,5	1,5	2	2	2	2	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
T+40	2	2	1,5	1,5	1	1,5	1,5	2	2,5	2,5	2,5	2,5	2	2	2	2	2	2	1,5
T+45	2	1,5	1,5	1	1	1,5	1,5	2	2	2	2,5	2,5	1,5	2,5	2	2	2	2	1,5
T+50	2	1,5	1,5	1	1	1,5	1,5	2	2	2	2,5	2,5	2	2,5	2	1,5	2	1,5	1,5
T+55	2	1,5	1,5	1	1	1,5	1,5	2	1,5	2	2	2	1,5	2	2,5	2	1,5	2	1,5
T+60	2	1,5	1,5	1	1	1,5	1,5	2	2	2	2	2	1,5	2	2	1,5	2	1,5	1,5
T+65	2	1,5	1,5	1	1	1,5	1,5	2	1,5	2,5	2	2	1,5	2	2	1,5	2	1,5	2
T+70	2	1,5	1,5	1	1	1,5	1,5	2	2	2	2	2	1,5	2	2	2	2	1,5	1,5
T+75	2	1,5	1,5	1	1	1,5	1,5	2	2	2	2	2	1,5	2	2	1,5	2	1,5	1,5
T+80	2	1,5	1,5	1	1	1,5	1,5	2	2	2	2	2	1,5	2	2	2	2	1,5	1,5
T+85	2	1,5	1,5	1	1	1,5	1,5	2	2	2	2	2	1,5	2	2	2	2,5	1,5	1,5
T+90	2	1,5	1,5	1	1	1,5	1,5	2	2	2	2	2	1,5	2	2	2,5	2,5	1,5	1,5

Annexe 10: Évolution des seuils de sensibilité cornéenne (CTT) sur les yeux traités, en cm, au cours du temps

N° chien	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
Œil	OG	OD	OG	OD	OG	OD	OG	OG	OD	OG	OD	OD	OG	OG	OD	OD	OD	OD	OG
T-5	1,5	1,5	1,5	1	1,5	1,5	1,5	2	1,5	1,5	1,5	2	2	2,5	2,5	1,5	1,5	2	2
T0	1,5	1,5	1,5	1	2	1	1,5	2	1,5	2	1,5	2	1,5	2	2	2	1,5	2,5	1,5
T1	0	0	0	0	0,5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
T+5	0	0	0	0	0,5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
T+10	0	0	0	0	0,5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
T+15	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
T+20	0,5	0,5	0	0	1	0	0,5	0	0	0,5	0	0,5	0	0	0,5	0	0	0	0
T+25	0,5	1	0,5	0	1,5	0,5	0,5	0	0	0,5	0,5	0,5	0,5	0	0,5	0	0	0	0
T+30	1	1	0,5	0,5	1,5	0,5	0,5	0	0	0,5	0,5	1	0,5	0,5	0,5	0	0	0,5	0
T+35	1,5	1	0,5	0,5	1,5	0,5	1	0,5	0,5	0,5	0,5	1	1	0,5	1	0	0	1	0
T+40	1,5	1	1	0,5	1,5	0,5	1	0,5	0,5	1	0,5	1,5	1	0,5	1	0	0	1,5	0
T+45	1,5	1,5	1,5	0,5	1,5	1	1,5	0,5	1	1,5	0,5	1,5	1	1	1,5	0	0	1,5	0
T+50	1,5	1,5	1,5	0,5	1,5	1	1,5	1	1	1,5	1	1,5	1,5	1	1,5	0,5	0	2	0
T+55	1,5	1,5	1,5	0,5	1,5	1	1,5	1	1	1,5	1	1,5	1,5	1,5	2	0,5	0	2	0,5
T+60	1,5	1,5	1,5	0,5	1,5	1	1,5	1,5	1	1,5	1,5	2	1,5	1,5	2	1	0,5	2,5	0,5
T+65	1,5	1,5	1,5	1	1,5	1	1,5	1,5	1,5	2	1,5	2	1,5	2	2	1	0,5	3	0,5
T+70	1,5	1,5	1,5	1	1,5	1	1,5	2	1,5	2	1,5	2	1,5	2	2	1	0,5	3	1
T+75	1,5	1,5	1,5	1	1,5	1	1,5	2	1,5	2	1,5	2	1,5	2	2	1	1	3	1
T+80	1,5	1,5	1,5	1	1,5	1	1,5	2	1,5	2	1,5	2	1,5	2	2	1,5	1	3	1,5
T+85	1,5	1,5	1,5	1	1,5	1	1,5	2	1,5	2	1,5	2	1,5	2	2	1,5	1,5	3	1,5
T+90	1,5	1,5	1,5	1	1,5	1	1,5	2	1,5	2	1,5	2	1,5	2	2	2	1,5	3	1,5

Annexe 11: Examens post-manipulations

Pour le blépharospasme, l'hyperémie conjonctivale et l'œdème conjonctival: 0 = aucun / 1 = léger / 2 = modéré / 3 = sévère. Pour la lampe à fente avant fluorescéine: modification par rapport à l'examen pré-manipulations. Pour la lampe à fente après fluorescéine et après rose Bengale: 0 = pas de prise du colorant / 1 = prise du colorant.

		Blépharospasme	Hyperhémie conjonctivale	Œdème conjonctival	Lampe à fente avant fluorescéine	Lampe à fente après fluorescéine	Lampe à fente après rose Bengale
1	OD	0	2	0	0	0	0
	OG	0	2	0	0	1	0
2	OD	0	2	0	0	0	0
	OG	0	2	0	0	1	1
3	OD	0	1	0	0	1	0
	OG	0	0	0	0	1	0
4	OD	0	0	0	0	0	0
	OG	0	0	0	0	1	1
5	OD	0	1	0	0	1	1
	OG	0	1	0	0	0	0
6	OD	0	1	0	0	0	0
	OG	0	1	0	0	1	0
7	OD	0	1	0	0	1	0
	OG	1	2	0	0	1	0
8	OD	0	0	0	0	1	0
	OG	0	0	0	0	1	0
9	OD	0	0	0	0	1	1
	OG	0	2	0	0	0	1
10	OD	0	2	0	0	0	0
	OG	1	2	0	0	1	1
11	OD	1	0	0	0	1	0
	OG	0	0	0	0	1	1
12	OD	1	0	0	0	1	0
	OG	0	1	0	0	0	0
13	OD	0	0	0	0	0	0
	OG	1	2	0	0	1	1
14	OD	0	0	0	0	0	0
	OG	0	0	0	0	1	1
15	OD	0	0	0	0	1	0
	OG	0	0	0	0	0	0
16	OD	0	0	0	0	1	0
	OG	0	0	0	0	0	0
17	OD	0	0	0	0	0	0
	OG	0	0	0	0	0	0
18	OD	0	2	0	0	1	1
	OG	0	2	0	0	0	0
19	OD	0	0	0	0	0	0
	OG	0	0	0	0	1	1

AGREMENT SCIENTIFIQUE

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

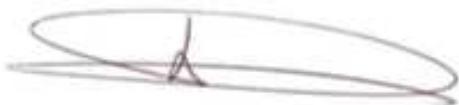
Je soussigné, Alain REGNIER, Enseignant-chercheur, de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, directeur de thèse, certifie avoir examiné la thèse de Aurélie PAPIN intitulée « Application d'un gel à base de lidocaïne 2% sur la cornée du chien sain : étude de la tolérance locale et de l'anesthésie cornéenne induite » et que cette dernière peut être imprimée en vue de sa soutenance.



Fait à Toulouse, le 18 juin 2018
Professeur Alain REGNIER
Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse



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



Vu :
Le Président du jury :
Professeur Pierre FOURNIE

Vu et autorisation de l'impression :
Président de l'Université

Le ~~Paul Sabatier~~ Université Paul Sabatier
Monsieur ~~Jean-Pierre~~ VINEL
La Vice-Présidente de la CFVU



Régine VINCKE-OBRECHT

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

Toulouse, 2018

NOM: PAPIN

Prénom: Aurélie

TITRE: Étude de la tolérance et de l'anesthésie cornéennes induites par l'application d'un gel de lidocaïne 2% chez le chien sain

RESUME : L'anesthésie par voie topique est couramment utilisée en pratique chez le chien. L'objectif de cette étude était d'évaluer la tolérance locale et l'effet anesthésique induits par l'application d'un gel de lidocaïne 2% à la surface de la cornée de chiens sains.

Dix-neuf chiens sains ont été inclus dans l'étude. Pour chacun, un œil recevait le gel anesthésique tandis que l'autre recevait un gel lubrifiant visqueux. Un esthésiomètre de Cochet-Bonnet a été utilisé pour mesurer la sensibilité cornéenne avant et après l'application du gel, jusqu'à ce que l'effet anesthésique disparaisse. L'éventuelle apparition d'effets secondaires a été évaluée.

Un effet anesthésique maximal a été observé dans la minute suivant l'application du gel de lidocaïne et ce durant $23,95 \pm 13,5$ minutes. L'hypoesthésie oculaire a duré au total $58,42 \pm 16,59$ minutes. Le gel utilisé a été bien toléré par les chiens. Aucune différence n'a été observée avec le gel placebo. L'anesthésie cornéenne induite par le gel de lidocaïne 2% est durable, profonde et bien tolérée chez le chien sain.

MOTS-CLES: anesthésie – tolérance – cornée - gel lidocaïne 2% – chien - esthésiomètre – sensibilité

TITLE: Degree and duration of corneal anaesthesia and local tolerance after topical application of 2% lidocaine non ophthalmic jelly in ophthalmically normal dogs

SUMMARY: In practice, topical anaesthesia is commonly employed in dogs. The aim of this study was to evaluate local tolerance and anaesthetic effect induced by topical application of a lidocaine 2% jelly on the cornea in healthy dogs.

Nineteen dogs were included in the study. Each dog received the anaesthetic jelly in one eye, and a visquous lubricant jelly in the other. A Cochet-Bonnet aesthesiometer was used to determine corneal sensitivity before and after the jelly was applied, until the loss of the anaesthetic effect. The potential for local adverse effects was evaluated.

A maximum anaesthetic effect was observed within one minute after lidocaine jelly application and lasted during $23,95 \pm 13,5$ minutes. In total, ocular hypoesthesia lasted $58,42 \pm 16,59$ minutes. Jelly was found to be well tolerated by the dogs. No difference was observed with placebo jelly.

Lidocaine 2% jelly provides a sustainable, deep and well tolerated anaesthesia on the cornea in healthy dogs.

KEYWORDS: anaesthesia – tolerance – cornea – lidocaine 2% jelly – dog – aesthesiometer - sensitivity