

ANNEE 2021      THESE : 2021 – TOU 3 – 4055

---

# ÉTUDE EXPERIMENTALE RETROSPECTIVE DE L'UTILISATION DE LA PHENYLEPHRINE (NEOSYNEPHRINE) DANS UN CONTEXTE CHIRURGICAL OPHTALMOLOGIQUE : ÉTUDE DES INTERACTIONS AVEC L'ANESTHESIE GENERALE CHEZ LE CHIEN

---

THESE

pour obtenir le titre de  
DOCTEUR VETERINAIRE

DIPLOME D'ETAT

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

*par*

**SCHVIRTZ Aymeric**

Né le 07/05/1997 à PARIS (75)

**Directrice de thèse : Mme Géraldine JOURDAN**

---

**JURY**

PRÉSIDENT :

**M Christian VIRENQUE**

Professeur à l'Université Paul Sabatier

ASSESSEURS :

**Mme Géraldine JOURDAN**

**M. Jean-Yves DOUET**

Maître de Conférences à l'École Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

Maître de Conférences à l'École Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

MEMBRE INVITÉE :

**Mme Sarah FAUCHER**

Docteure Vétérinaire à l'École Nationale Vétérinaire de TOULOUSE



Ministère de l'Agriculture et de l'Alimentation  
**ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE**

**Liste des directeurs/assesseurs de thèse de doctorat vétérinaire**

**Directeur : Professeur Pierre SANS**

**PROFESSEURS CLASSE  
EXCEPTIONNELLE**

- M. **BERTAGNOLI Stéphane**, *Pathologie infectieuse*
- M. **BOUSQUET-MELOU Alain**, *Pharmacologie, thérapeutique*
- M. **BRUGERE Hubert**, *Hygiène et industrie des aliments d'origine animale*
- Mme **CHASTANT-MAILLARD Sylvie**, *Pathologie de la reproduction*
- M. **CONCORDET Didier**, *Mathématiques, statistiques, modélisation*
- M. **DELVERDIER Maxence**, *Anatomie pathologique*
- M. **ENJALBERT Francis**, *Alimentation*
- Mme **GAYRARD-TROY Véronique**, *Physiologie de la reproduction, endocrinologie*
- Mme **HAGEN-PICARD Nicole**, *Pathologie de la reproduction*
- M. **MEYER Gilles**, *Pathologie des ruminants*
- M. **SCHELCHER François**, *Pathologie médicale du bétail et des animaux de basse-cour*
- Mme **TRUMEL Catherine**, *Biologie médicale animale et comparée*

**PROFESSEURS 1<sup>ère</sup>  
CLASSE**

- M. **BAILLY Jean-Denis**, *Hygiène et industrie des aliments*
- Mme **BOURGES-ABELLA Nathalie**, *Histologie, anatomie pathologique*
- Mme **CADIERGUES Marie-Christine**, *Dermatologie vétérinaire*
- M. **DUCOS Alain**, *Zootéchnie*
- M. **FOUCRAS Gilles**, *Pathologie des ruminants*
- N. **GUERIN Jean-Luc**, *Aviculture et pathologie aviaire*
- M. **JACQUIET Philippe**, *Parasitologie et maladies parasitaires*
- Mme **LACROUX Caroline**, *Anatomie pathologique, animaux d'élevage*
- Mme **LETRON-RAYMOND Isabelle**, *Anatomie pathologique*
- M. **LEFEBVRE Hervé**, *Physiologie et thérapeutique*
- M. **MAILLARD Renaud**, *Pathologie des ruminants*

**PROFESSEURS 2<sup>ème</sup>  
CLASSE**

- Mme **BOULLIER Séverine**, *Immunologie générale et médicale*
- M. **CORBIERE Fabien**, *Pathologie des ruminants*
- Mme **DIQUELOU Armelle**, *Pathologie médicale des équidés et des carnivores*
- M. **GUERRE Philippe**, *Pharmacie et toxicologie*
- Mme **MEYNADIER Annabelle**, *Alimentation animale*
- M. **MOGICATO Giovanni**, *Anatomie, imagerie médicale*
- Mme **PAUL Mathilde**, *Epidémiologie, gestion de la santé des élevages avicoles*
- M. **RABOISSON Didier**, *Médecine de population et économie de la santé animale*

## MAITRES DE CONFERENCES HORS CLASSE

- M. **BERGONIER Dominique**, *Pathologie de la reproduction*
- Mme **BIBBAL Delphine**, *Hygiène et industrie des denrées alimentaires d'origine animale*
- Mme **CAMUS Christelle**, *Biologie cellulaire et moléculaire*
- M. **JAEG Jean-Philippe**, *Pharmacie et toxicologie*
- M. **LYAZRHI Faouzi**, *Statistiques biologiques et mathématiques*
- M. **MATHON Didier**, *Pathologie chirurgicale*
- Mme **PALIERNE Sophie**, *Chirurgie des animaux de compagnie*
- Mme **PRIYEMENKO Nathalie**, *Alimentation*
- M. **VOLMER Romain**, *Microbiologie et infectiologie*

## MAITRES DE CONFERENCES CLASSE NORMALE

- M. **ASIMUS Erik**, *Pathologie chirurgicale*
- Mme **BRET Lydie**, *Physique et chimie biologiques et médicales*
- Mme **BOUHSIRA Emilie**, *Parasitologie, maladies parasitaires*
- M. **CARTIAUX Benjamin**, *Anatomie, imagerie médicale*
- M. **CONCHOU Fabrice**, *Imagerie médicale*
- Mme **DANIELS Hélène**, *Immunologie, bactériologie, pathologie infectieuse*
- Mme **DAVID Laure**, *Hygiène et industrie des aliments*
- M. **DIDIMO IMAZAKI Pedro**, *Hygiène et industrie des aliments*
- M. **DOUET Jean-Yves**, *Ophtalmologie vétérinaire et comparée*
- Mme **FERRAN Aude**, *Physiologie*
- Mme **GRANAT Fanny**, *Biologie médicale animale*
- Mme **JOURDAN Géraldine**, *Anesthésie, analgésie*
- M. **JOUSSERAND Nicolas**, *Médecine interne des animaux de compagnie*
- Mme **LALLEMAND Elodie**, *Chirurgie des équidés*
- 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*
- M. **VERGNE Timothée**, *Santé publique vétérinaire, maladies animales règlementées*
- Mme **WASET-SZKUTA Agnès**, *Production et pathologie porcine*

## INGENIEURS DE RECHERCHE

- M. **AUMANN Marcel**, *Urgences, soins intensifs*
- M. **AUVRAY Frédéric**, *Santé digestive, pathogénie et commensalisme des entérobactéries*
- M. **CASSARD Hervé**, *Pathologie des ruminants*
- M. **CROVILLE Guillaume**, *Virologie et génomique cliniques*
- Mme **DEBREUQUE Maud**, *Médecine interne des animaux de compagnie*
- Mme **DIDIER Caroline**, *Anesthésie, analgésie*
- Mme **DUPOUY GUIRAUTE Véronique**, *Innovations thérapeutiques et résistances*
- Mme **GAILLARD Elodie**, *Urgences, soins intensifs*
- Mme **GEFFRE Anne**, *Biologie médicale animale et comparée*
- Mme **GRISEZ Christelle**, *Parasitologie et maladies parasitaires*
- Mme **JEUNESSE Elisabeth**, *Bonnes pratiques de laboratoire*
- Mme **PRESSANTI Charline**, *Dermatologie vétérinaire*
- M. **RAMON PORTUGAL Félipe**, *Innovations thérapeutiques et résistances*
- M. **REYNOLDS Brice**, *Médecine interne des animaux de compagnie*
- Mme **ROUCH BUCK Pétra**, *Médecine préventive*

## Remerciements

### **À Monsieur le Professeur Christian VIRENQUE**

Professeur honoraire des Universités Paul Sabatier de Toulouse, Praticien Hospitalier  
*Anesthésiologie*

Qui nous a fait l'honneur de présider le jury de thèse.

*Hommages respectueux.*

### **À Madame le Docteur Géraldine JOURDAN,**

Maître de Conférences de l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse  
*Anesthésie - Analgésie*

Qui m'a fait l'honneur d'accepter la direction de cette thèse et a su se rendre toujours disponible pour m'aiguiller et m'aider avec enthousiasme, bienveillance et humour.

*Sincères remerciements.*

### **À Monsieur le Docteur Jean-Yves DOUET,**

Maître de Conférences de l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse  
*Ophthalmologie vétérinaire et comparée*

Qui m'a fait l'honneur d'accepter l'assessorat de cette thèse et qui a répondu à diverses interrogations durant ce projet avec gentillesse.

*Sincères remerciements.*

### **À Madame le Docteur Sarah FAUCHER,**

Assistant Hospitalier en anesthésie - analgésie à l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse  
*Anesthésie - Analgésie*

Qui m'a fait l'honneur d'accepter l'invitation à participer à ce jury de thèse et qui m'a soutenu et aidé dans cette thèse ainsi que dans ma formation vétérinaire.

*Remerciements chaleureux.*



# Table des matières

<b>Remerciements</b> .....	5
<b>Table des matières</b> .....	7
<b>Liste des abréviations</b> .....	9
<b>Table des illustrations</b> .....	10
<b>Première partie – Synthèse bibliographique</b> .....	13
1. Présentation de la néosynéphrine .....	13
2. Principales indications de la néosynéphrine en ophtalmologie vétérinaire.....	16
2.1. Activité mydriatique.....	16
2.1.1. <i>Mydriase thérapeutique</i> .....	16
2.1.2. <i>Mydriase diagnostique</i> .....	17
2.2. Action vasoconstrictrice locale .....	17
2.3. Utilisation en réanimation .....	17
3. Effets secondaires liés à la néosynéphrine appliquée par voie ophtalmique.....	18
3.1. Effets locaux.....	18
3.2. Effets systémiques.....	18
4. Néosynéphrine et anesthésie .....	19
<b>Deuxième partie – Étude expérimentale</b> .....	21
1. Matériels et méthodes.....	21
1.1. Population.....	21
1.1.1. Critères d’inclusion .....	21
1.1.2. Critères d’exclusion.....	22
1.1.3. Caractérisation de la population.....	22
1.1.4. Déroulé anesthésique.....	22
1.2. Division de la population initiale en sous-groupe .....	22
1.3. Variables de l’étude.....	23
1.3.1. Dose de néosynéphrine.....	23

1.3.2.	Fréquence cardiaque.....	23
1.3.3.	Pression artérielle moyenne.....	24
1.3.4.	Saturation de l'hémoglobine en O <sub>2</sub> par oxymétrie pulsée (SpO <sub>2</sub> ).....	24
2.	Analyses statistiques .....	25
3.	Résultats .....	27
3.1.	Population.....	27
3.2.	Sous-groupes de l'étude .....	27
3.2.1.	Groupe ACP .....	27
3.2.2.	Groupe $\alpha$ 2.....	28
3.3.	Variables de l'étude.....	29
3.3.1.	Dose de néosynéphrine.....	29
3.3.2.	Fréquence cardiaque.....	30
3.3.3.	Pression artérielle .....	34
3.3.4.	Oxymétrie pulsée.....	38
4.	Discussion .....	41
4.1.	Sous-groupes .....	41
4.2.	Préambule à l'interprétation des variables de l'étude .....	41
4.3.	Pression artérielle .....	42
4.4.	Fréquence cardiaque.....	44
4.5.	Pression artérielle et Fréquence cardiaque .....	45
4.6.	Saturation pulsée de l'hémoglobine en oxygène.....	46
4.7.	Relation dose de néosynéphrine – effets cardiovasculaires .....	46
	<b>Conclusion.....</b>	<b>49</b>
	<b>Bibliographie.....</b>	<b>51</b>
	<b>Annexes .....</b>	<b>57</b>

## Liste des abréviations

<b>ECG</b>	Électrocardiogramme
<b>FC</b>	Fréquence cardiaque
<b>FCi</b>	Fréquence cardiaque initiale
<b>IC50</b>	Intervalle de confiance à 50%
<b>PA</b>	Pression artérielle
<b>PAD</b>	Pression artérielle diastolique
<b>PAM</b>	Pression artérielle moyenne
<b>PAMi</b>	Pression artérielle moyenne initiale
<b>PAS</b>	Pression artérielle systolique
<b>SPO<sub>2</sub></b>	Saturation périphérique en dioxygène

## Table des illustrations

### Figures :

Figure 1 – Représentation de la néosynéphrine.....	13
Figure 2 – Types de récepteurs $\alpha$ -adrénergiques .....	14
Figure 3 – Schéma de la musculature de l'iris et innervation.....	16
Figure 4 – Chronologie des relevés de valeurs.....	25
Figure 5 – Arbre décisionnel d'inclusion d'un individu dans l'étude.....	27
Figure 6 – Comparaison des doses de néosynéphrine (med [Q1- Q3]) reçues entre les groupes ACP et $\alpha 2$ (test de Mann-Whitney avec un significativité si la valeur $p < 0.05$ , l'absence de * atteste l'absence de significativité statistique). .....	29
Figure 7 – Évolution au cours du temps de la variation (en %) de la FC par rapport à la FC avant administration de néosynéphrine (med [Q1 -Q3]) chez les chiens du groupe ACP.....	30
Figure 8 – Évolution au cours du temps de la variation individuelle (en %) de la FC par rapport à la FC avant administration de néosynéphrine chez les chiens du groupe ACP.....	31
Figure 9 – Évolution au cours du temps de la variation (en %) de la FC par rapport à la FC avant administration de néosynéphrine (med [Q1 -Q3]) chez les chiens du groupe $\alpha 2$ . .....	31
Figure 10 – Évolution au cours du temps de la variation individuelle (en %) de la FC par rapport à la FC avant administration de néosynéphrine chez les chiens du groupe $\alpha 2$ . .....	32
Figure 11 – Classement des chiens du groupe ACP en fonction des doses croissantes de néosynéphrine reçues et de la variation de FC associée à $T_{0+10}$ . .....	33
Figure 12 – Classement des chiens du groupe $\alpha 2$ en fonction des doses croissantes de néosynéphrine reçues et de la variation de FC à associée $T_{0+20}$ .....	33
Figure 13 – Évolution au cours du temps de la variation (en %) de la PAM par rapport à la PAM avant administration de néosynéphrine (med [Q1-Q3]) chez les chiens du groupe ACP. ....	34
Figure 14 – Évolution au cours du temps de la variation individuelle (en %) de la PAM par rapport à la PAM avant administration de néosynéphrine chez les chiens du groupe ACP. ...	35
Figure 15 – Évolution au cours du temps de la variation (en %) de la PAM par rapport à la PAM avant administration de néosynéphrine (med [Q1-Q3]) chez les chiens du groupe $\alpha 2$ . ..	35
Figure 16 – Évolution au cours du temps de la variation individuelle (en %) de la PAM par rapport à la PAM avant administration de néosynéphrine chez les chiens du groupe $\alpha 2$ .....	36

Figure 17 – Classement des chiens du groupe ACP en fonction des doses croissantes de néosynéphrine reçues et de la variation de PAM associée à T <sub>0+20</sub> .....	37
Figure 18 – Classement des chiens du groupe $\alpha$ 2 en fonction des doses croissantes de néosynéphrine reçues et de la variation de PAM associée à T <sub>0+20</sub> . .....	38
Figure 19 – Évolution au cours du temps de la Saturation pulsée de l’hémoglobine en oxygène (med [Q1-Q3]) (en %) chez les chiens du groupe ACP. ....	38
Figure 20 – Évolution individuelle au cours du temps de la Saturation pulsée de l’hémoglobine en oxygène (en %) chez les chiens du groupe ACP.....	39
Figure 21 – Évolution au cours du temps de la Saturation pulsée de l’hémoglobine en oxygène (med [Q1-Q3]) (en %) chez les chiens du groupe $\alpha$ 2. ....	39
Figure 22 – Évolution individuelle au cours du temps de la Saturation pulsée de l’hémoglobine en oxygène (en %) chez les chiens du groupe $\alpha$ 2.....	40



## Première partie – Synthèse bibliographique

### 1. Présentation de la néosynéphrine

La néosynéphrine ou phényléphrine est une molécule appartenant à la famille des phényléthylamines. Sa structure est similaire à celle de l'adrénaline exceptée l'absence du groupe 4-OH au niveau du cycle benzène (fig. 1).

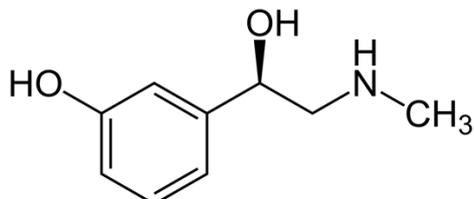


Figure 1 – Représentation de la néosynéphrine

Par Jü — Travail personnel, Domaine public

Son activité sympathomimétique est principalement  $\alpha$ -adrénergique mais à plus haute dose elle peut également avoir une activité  $\beta$ -adrénergique (Long, Kirby 2008). Les adrénorécepteurs, ou récepteurs adrénérgiques, sont des récepteurs de la membrane cellulaire appartenant à la superfamille des récepteurs à 7 domaines transmembranaires et couplés à des protéines G. Ils répondent à la noradrénaline, un neurotransmetteur sympathique, et à l'adrénaline (ainsi qu'à divers agonistes exogènes telle la néosynéphrine) en produisant une réponse à l'intérieur de la cellule impliquant un second messager ou un canal ionique. Les adrénorécepteurs sont classiquement les récepteurs impliqués dans la réaction de "*fight or flight*" (littéralement se battre ou fuir), la mobilisation des ressources causée par l'activation du système nerveux sympathique qui prépare le corps à des épisodes d'activité intense. L'activation sympathique provoque une vasoconstriction médiée par les  $\alpha$ -1-adrénorécepteurs dans les réseaux vasculaires moins vitaux, en particulier splanchniques et cutanés afin de détourner le sang vers les muscles squelettiques utiles à l'exercice. L'activation sympathique mobilise également le sang à partir du réservoir des grandes veines (les vaisseaux de réserve) par une veino-constriction, impliquant à nouveau largement les adrénorécepteurs  $\alpha$ -1 (et  $\alpha$ -2).

C'est l'activité  $\alpha$ -adrénergique qui est principalement recherchée en ophtalmologie (voir ci-dessous). La néosynéphrine agit surtout sur les récepteurs  $\alpha$ -1 mais aussi  $\alpha$ -2 (Long, Kirby 2008). On retrouve ce type de récepteurs au niveau des veines, des artères, du myocarde et des vaisseaux coronariens mais aussi du système nerveux central (Long, Kirby 2008). Il existe des récepteurs adrénergiques pré- et post-synaptiques et parmi les récepteurs post-synaptiques on retrouve les récepteurs jonctionnels (à proximité de l'innervation sympathique) et les récepteurs extra-jonctionnels (à distance de l'innervation sympathique) (fig. 2).

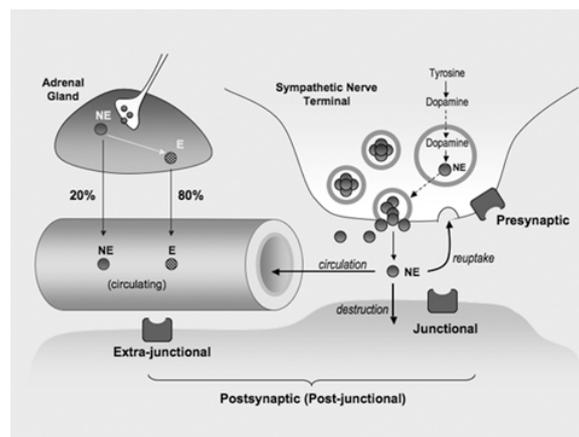


Figure 2 – Types de récepteurs  $\alpha$ -adrénergiques  
D'après LONG et al., 2008

La pharmacocinétique de la néosynéphrine reste peu étudiée en médecine vétérinaire et aucune étude n'existe chez le chien concernant sa pharmacocinétique par voie oculaire. Le seul modèle animal pour cette voie d'administration décrit dans la littérature est celui du lapin et les études s'intéressent seulement à la concentration de néosynéphrine dans l'humeur aqueuse et non à son passage en systémique (Chien, Schoenwald 1990; Schoenwald, Chien 1988).

L'absorption systémique de topiques oculaires peut cependant se produire par pénétration transcornéenne, absorption par les vaisseaux sanguins conjonctivaux et épiscléaux, et absorption par les muqueuses naso-lacrymales et pharyngées. Chez le lapin, un épithélium cornéen intact réduit significativement la pénétration oculaire transcornéenne de la phényléphrine et contribue à sa dégradation métabolique (Antoine, Edelhauser, O'Brien 1984). Les médicaments déglutis après être passés par le système naso-lacrimal peuvent également contribuer de manière significative à l'absorption systémique des médicaments topiques. La phényléphrine ingérée par voie orale subit une absorption entérale presque complète chez l'homme, bien qu'un métabolisme de premier passage important réduise la biodisponibilité à environ 40 % (Hengstmann, Goronzy 1982). Chez l'homme, on a constaté que les

concentrations plasmatiques de phényléphrine atteignent leur maximum dans les 20 minutes qui suivent l'administration oculaire (Kumar et al. 1985; Kumar 1986) et entre 45 et 90 minutes après l'ingestion orale (Hengstmann, Goronzy 1982). Le passage de la néosynéphrine peut être accentué par une vasodilatation, lors d'hyperhémie conjonctivale ou de conjonctivite, ce que l'on retrouve régulièrement dans un contexte de chirurgie ophtalmique. Lors de chirurgies des yeux, le positionnement de la tête, l'absence de clignement et la sécrétion lacrymale diminuée peuvent engendrer une hausse du temps de contact entre les muqueuses et la néosynéphrine et donc un plus grand passage dans la circulation générale.

Cependant, il est possible de limiter le passage en systémique par compression du canthus médial et éviter ainsi l'absorption par les muqueuses naso-lacrymales.

La demi-vie plasmatique de la néosynéphrine chez l'homme est d'environ 2 à 3 heures (Hengstmann, Goronzy 1982). Cependant les effets cardiovasculaires principaux (augmentation de la pression artérielle) après une administration par voie veineuse sont brefs (Pearl, Maze, Rosenthal 1987). Suite à une administration par voie ophtalmique chez des chiens vigiles les principaux effets secondaires cardiovasculaires (augmentation de la pression artérielle et bradycardie réflexe) sont observés dès les 5 minutes suivants l'administration et ce jusqu'à 60 minutes environ (Herring, Jacobson, Pickett 2004).

## 2. Principales indications de la néosynéphrine en ophtalmologie vétérinaire

### 2.1. Activité mydriatique

La mydriase est un processus physiologique consistant en l'agrandissement du diamètre pupillaire afin de laisser passer une quantité plus importante de lumière. Elle est conditionnée par une des tuniques vasculaires de l'œil : l'iris. Les variations de taille de l'iris sont permises par deux muscles lisses chez le chien, le muscle sphincter de la pupille dont la contraction des fibres concentriques permet un myosis et le muscle dilatateur de la pupille dont la contraction des fibres radiaires permet une mydriase. Le premier est innervé par le système parasympathique tandis que le second est innervé par le système sympathique (figure 3).

Modifications de la taille de la pupille

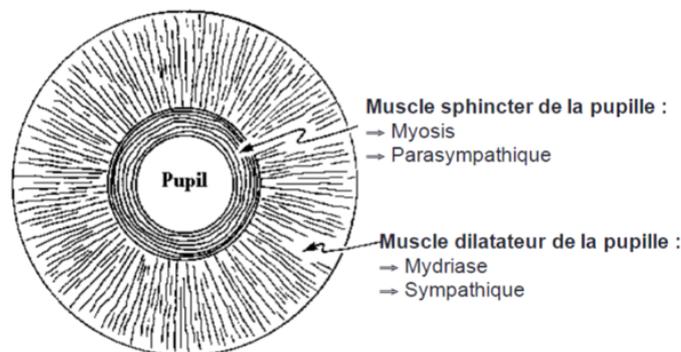


Figure 3 – Schéma de la musculature de l'iris et innervation

[https://www.dartmouth.edu/~rpsmith/Cholinergic\\_Transmission.html](https://www.dartmouth.edu/~rpsmith/Cholinergic_Transmission.html)

#### 2.1.1. *Mydriase thérapeutique*

La dilatation de la pupille grâce à la néosynéphrine est recherchée en ophtalmologie vétérinaire principalement pour les chirurgies nécessitant un accès au segment postérieur de l'œil (chirurgies de phacoémulsification notamment) et également limiter le risque de synéchies postérieures. En se fixant aux récepteurs adrénérgiques, la néosynéphrine induit une contraction du muscle dilatateur de la pupille à l'origine de la mydriase. Son action est obtenue en 1h environ chez le chien (Kovalcuka et al. 2017), ce qui est un délai assez conséquent, elle est donc utilisée en consultation en complément de mydriatiques plus rapides comme l'atropine ou le tropicamide (parasympatholytiques induisant une cycloplégie i.e. une décontraction du muscle sphincter de la pupille).

### 2.1.2. *Mydriase diagnostique*

La néosynéphrine est également utilisée dans le diagnostic de la localisation lésionnelle du syndrome de Claude Bernard-Horner (Simpson, Williams, Cherubini 2015), on parle d'« épreuve du collyre ». Le test réalisé consiste à instiller une goutte de néosynéphrine et d'observer ou non la rémission temporaire des signes cliniques (i.e. procidence de la membrane nictitante, ptose palpébrale, myosis et enophtalmie). Ce test est basé sur le principe de l'hypersensibilité de dénervation : après une lésion nerveuse on observe une augmentation des récepteurs post-synaptique mais aussi une suractivation des afférences restantes. Si les signes cliniques s'estompent cela signifie que la lésion est post-ganglionnaire sinon c'est que la localisation est pré-ganglionnaire.

### 2.2. Action vasoconstrictrice locale

Son action vasoconstrictrice est intéressante lors d'hyperhémie afin de localiser son origine. Si après instillation de néosynéphrine, l'hyperhémie diminue c'est donc qu'elle intéressait la conjonctive, sinon c'est que l'atteinte était plus profonde (lors de glaucome notamment). De plus, lors de chirurgie ophtalmique, une vasoconstriction dite prophylactique peut être recherchée afin de limiter les saignements peropératoires ou pour décongestionner une zone de forte inflammation et ainsi améliorer la visibilité peropératoire.

### 2.3. Utilisation en réanimation

La néosynéphrine est également utilisée pour traiter des cas d'hypotension secondaire à des surdoses ou à des réactions idiosyncrasiques à des médicaments tels que les phénothiazines, les bloqueurs adrénergiques et les bloqueurs ganglionnaires grâce à son action vasoconstrictrice (Plumb 2011). Même si chez le chien, le pronostic cardiaque ou neurologique à la suite d'un arrêt cardiaque ne semble pas être différent suivant l'utilisation de néosynéphrine ou d'adrénaline (Brillman et al. 1987) on lui préférera, lors d'arrêt cardiorespiratoire, une molécule moins désuète et ayant une activité cardiostimulatrice concomitante comme c'est le cas pour l'adrénaline.

De manière plus anecdotique la néosynéphrine peut être également utilisée comme décongestionnant nasal.

### 3. Effets secondaires liés à la néosynéphrine appliquée par voie ophtalmique

#### 3.1. Effets locaux

In vitro sur un modèle de cornée humaine, au contact de la cornée, la néosynéphrine est à l'origine d'une modification de la morphologie cornéenne, d'une diminution de la viabilité cellulaire et d'une augmentation de la perméabilité de la membrane plasmique, fonction du temps et de la dose (You, Fan, Jiang 2019). Elle est également à l'origine d'une nécrose cornéenne à partir d'une concentration égale à 1,25% (You, Fan, Jiang 2019). Enfin, la phényléphrine à 10% induit la destruction de l'épithélium cornéen et l'apoptose des cellules épithéliales cornéennes chez le lapin (You, Fan, Jiang 2019). Une baisse de la fonction visuelle a également été décrite chez des patients humains atteints de neuropathie ischémique du nerf optique sous-jacente (Pless, Friberg 2003). Chez le chat, elle est à l'origine d'une vacuolisation des kératocytes et d'un œdème cornéen lors d'une application sur une cornée préalablement désépithélialisée (Cohen et al. 1979). Aucune donnée ne semble disponible sur les effets de la néosynéphrine sur la cornée de chien.

La néosynéphrine semble avoir un effet minime sur la pression intraoculaire avec une augmentation de quelques unités de mmHg sur l'œil traité et l'œil controlatéral chez le chien (Kovalcuka et al. 2017).

Une irritation conjonctivale peut-être rapportée sur des instillations à long terme.

#### 3.2. Effets systémiques

Une hypertension systémique est décrite chez des patients ayant reçu de la néosynéphrine en topique oculaire aussi bien chez l'homme (Solosko, Smith 1972; Christensen, Bonde, Kampmann 1993), chez le chien (Pascoe et al. 1994; Herring, Jacobson, Pickett 2004), ou chez le chat (Franci, Leece, McConnell 2011). Ceci peut s'expliquer par un passage en systémique et une action  $\alpha$ -adrénergique avec une vasoconstriction généralisée. En effet, on retrouve des concentrations plasmatiques en néosynéphrine suffisantes pour entraîner des effets hypertenseurs chez l'homme, dont le maximum d'augmentation s'observe à 20 minutes après l'application (Kumar et al. 1985). Si l'augmentation de la pression artérielle après l'administration intraveineuse de phényléphrine est brève, un effet presseur plus prolongé après une administration topique a été précédemment démontré chez l'homme et le chien (Heath 1936; Borromeo-McGrail, Bordiuk, Keitel 1973; Robertson 1979).

Secondairement à cette hypertension, une bradycardie réflexe est souvent décrite chez les espèces citées précédemment. Elle est secondaire à une stimulation du système vagal en réponse à la hausse de pression artérielle et la stimulation des barorécepteurs. Cette bradycardie ne semble pas accompagnée de troubles du rythme chez le chien. Cependant, une arythmie sinusale respiratoire importante est décrite (Herring, Jacobson, Pickett 2004). Chez le chat, des troubles du rythme (extrasystoles ventriculaires et supraventriculaires) ont cependant été rapportés (Franci, Leece, McConnell 2011).

#### 4. Néosynéphrine et anesthésie

Comme énoncé plus haut, la néosynéphrine est couramment utilisée lors de chirurgies ophtalmiques pour son activité mydriatique et vasoconstrictrice locale. En médecine humaine, les interactions entre néosynéphrine et anesthésie générale commencent à être connues et les études sont relativement nombreuses (Lai 1989; Sbaraglia et al. 2014; Van Der Spek, Hantler 1986; Christensen, Bonde, Kampmann 1993). Son activité hypertensive est conservée durant l'anesthésie et l'effet arythmogène est majoré lors d'une maintenance avec de l'halothane (Tucker, Rackstein, Munson 1974) lors d'administration intraveineuse.

Chez le chien aussi, la molécule anesthésique semble avoir une influence puisque chez les chiens anesthésiés à l'halothane, la dose arythmogène de phényléphrine était de 100 pg/kg, alors qu'elle était supérieure à 200 pg/kg avec du pentobarbital (Hayashi et al. 1988). Une étude rapporte que l'anesthésie par anesthésie volatile, en particulier avec l'enflurane et l'halothane, augmente l'effet arythmogène des médicaments adrénergiques comme la néosynéphrine (Christensen, Bonde, Kampmann 1993).

De plus lors d'une application en topique, des cas d'infarctus du myocarde et d'arrêt cardiaque ont été rapportés (Van Der Spek, Hantler 1986; Lai 1989) en médecine humaine. Les études sur une population canine ne s'intéressent qu'à la pression artérielle et la fréquence cardiaque et de potentiels troubles du rythme des animaux anesthésiés. Aucune donnée sur la saturation périphérique n'est disponible.

Compte-tenu des connaissances actuelles concernant la néosynéphrine et ses effets cardiovasculaires comme respiratoires, non recherchés lors de l'anesthésie générale du chien, ce travail expérimental a pour objectif de décrire ces effets non recherchés sur une population variée de chiens anesthésiés pour une chirurgie en ophtalmologie à l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse. Elle fait suite à des observations par le service d'anesthésie-analgésie d'incidents cardiovasculaires morbides (arrêts cardiaques notamment) dans une logique

d'anticipation et de prévention du risque anesthésique. De plus cette étude prend en compte la dose de néosynéphrine reçue par chaque chien qui n'est que peu souvent renseignée dans les publications sur le sujet.

## Deuxième partie – Étude expérimentale

Cette étude expérimentale rétrospective a pour objectif de décrire les effets per-anesthésiques cardiovasculaires et respiratoires suite à une administration oculaire de phényléphrine lors de chirurgies ophtalmologiques chez le chien, au sein du Centre Hospitalier Universitaire des Animaux de Compagnie (CHUVAC) de l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse, sur une période s'étendant de Janvier 2018 à Mars 2021.

### 1. Matériels et méthodes

#### 1.1. Population

Parmi les dossiers médicaux des animaux venus au Centre Hospitalier Universitaire Vétérinaire de l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse (ENVT – CHUV) ont été sélectionnés les chiens ayant bénéficié d'une chirurgie ophtalmique entre le 1er janvier 2018 et le 31 mars 2021. Les dossiers ont été recherchés de manière la plus exhaustive en sélectionnant la période désirée sur le planning anesthésique du CHUV présent sur le serveur *Clovis* (serveur commun aux 4 écoles nationales vétérinaires françaises développé par P. Mougel et S. Delahaye, fonctionnant grâce au logiciel 4D v13 version 13.5). Sur ce planning étaient identifiés les chiens ayant été anesthésiés dans un contexte de chirurgie de l'œil ou de ses annexes. Afin que les recherches soient les plus exhaustives possible, le planning de chirurgie ophtalmique a également été analysé. Une fois la présence d'une anesthésie confirmée, le numéro de dossier de l'animal était alors relevé.

Pour chaque animal, de son dossier présent sur le serveur *Clovis* était extrait le dossier anesthésique (un rapport anesthésique complété par le ou les étudiant.e.s vétérinaires en charge du cas et une feuille de suivi anesthésique (Annexes 1 et 2) du jour de la chirurgie complétée, scannée et présente sur le serveur) afin de vérifier l'administration de néosynéphrine au cours de l'anesthésie.

##### 1.1.1. *Critères d'inclusion*

L'animal était alors inclus dans l'étude à partir du moment où il avait reçu au minimum une goutte de néosynéphrine sans contrainte d'âge, de sexe ou de race.

De plus, l'anesthésie devait être d'une durée d'au minimum 1h après l'administration de néosynéphrine.

Le dossier anesthésique était alors vérifié afin de s'assurer qu'il était complet : soit un signalement complet de l'animal (race, sexe et statut reproducteur, âge, poids et score corporel),

un protocole anesthésique entièrement renseigné (molécules, doses, voies et heures d'administration), un suivi exhaustif per-anesthésique clinique et instrumental (fréquence cardiaque (FC), pression artérielle moyenne (PAM), saturation pulsée de l'hémoglobine en oxygène (SpO<sub>2</sub>) relevées toutes les 5 minutes).

#### 1.1.2. *Critères d'exclusion*

Les chiens exclus de cette étude sont donc les animaux n'ayant pas eu une anesthésie supérieure à une heure post-administration de néosynéphrine ainsi que ceux dont le dossier anesthésique était incomplet, notamment avec des valeurs de relevé per-anesthésique manquantes. De plus, ont été exclus les animaux ayant subi un surdosage d'une des molécules anesthésiques.

#### 1.1.3. *Caractérisation de la population*

À partir du compte-rendu anesthésique et de la fiche de suivi anesthésique ont été extraits l'âge de l'animal, son appartenance raciale, son poids, son score corporel (échelle sur 9), son sexe, son stade ASA (*American Society of Anesthesiologists*, de I à V), le type de chirurgie oculaire réalisée pour avoir un signalement le plus complet de l'animal.

#### 1.1.4. *Déroulé anesthésique*

Pour caractériser au mieux l'anesthésie ont été relevées la durée d'anesthésie générale (définie comme la période entre la prémédication et l'extubation, exprimée en minutes), les molécules utilisées lors de la prémédication, de l'induction, de la maintenance et de l'analgésie.

### 1.2. Division de la population initiale en sous-groupe

Deux groupes ont ensuite été créés : les animaux ayant reçu de l'acépromazine au cours de leur prémédication (Groupe ACP), doses pouvant varier de 5 à 25 µg/kg, par voie intraveineuse ou sous-cutanée, laissées au libre choix de l'anesthésiste en charge à ce moment et ceux ayant reçu de la médétomidine, un α<sub>2</sub>-agoniste (Groupe α<sub>2</sub>), doses pouvant varier de 1 à 5 µg/kg, par voie intraveineuse ou intramusculaire, laissées au libre choix de l'anesthésiste en charge à ce moment. Chaque individu de chaque groupe s'est vu attribué un numéro d'identification de 1 à x (x étant le nombre total d'animaux inclus de chaque groupe).

### 1.3. Variables de l'étude

#### 1.3.1. *Dose de néosynéphrine*

La néosynéphrine utilisée lors de chirurgies oculaires au sein du CHUV de l'ENVT est de la néosynéphrine concentrée à 10% et conditionnée dans un flacon multi-doses (*NEOSYNEPHRINE FAURE 10 % collyre en solution*). Le temps auquel la néosynéphrine a été administrée était relevé ainsi que le nombre de gouttes administrées. Pour chaque animal, la dose de néosynéphrine reçue a été calculée et exprimée en mg/kg, suivant le poids indiqué sur la fiche d'anesthésie et selon les indications du fabricant (soit une goutte du flacon a un volume de 40 µL et contient 4,0 mg de néosynéphrine).

#### 1.3.2. *Fréquence cardiaque*

La fréquence cardiaque signalée sur la fiche de suivi anesthésique provient de la fréquence indiquée par l'électrocardiogramme. Cependant, en cas de non-concordance avec la fréquence pulsée indiquée par l'oxymètre de pouls ou de variation importante, l'étudiant.e vétérinaire en charge du relevé anesthésique vérifie cliniquement par auscultation cardiaque la véracité de la valeur indiquée par l'ECG. La FC était relevée toutes les 5 minutes lors d'un suivi per-anesthésique, les valeurs nous intéressant pour cette étude sont : celle 5 minutes avant l'administration de néosynéphrine, celles lors de l'administration de néosynéphrine (i.e. T<sub>0</sub>), puis toutes les 10 minutes jusqu'à 60 minutes post-administration de néosynéphrine (soit T<sub>0-5</sub>, T<sub>0</sub>, T<sub>0+10</sub>, T<sub>0+20</sub>, T<sub>0+30</sub>, T<sub>0+40</sub>, T<sub>0+50</sub> et T<sub>0+60</sub>). Ces valeurs ont été pondérées par la valeur initiale de l'animal à T<sub>0-5</sub> que l'on nomme FC<sub>i</sub> afin d'avoir un pourcentage de variation grâce à la formule suivante :  $\frac{FC \text{ à } Tx}{FC_i} \times 100 - 100$ . Chaque animal devient alors son propre témoin.

Deux seuils de variation (20% et 40%) ont alors été fixés créant donc trois intervalles correspondant à des bradycardies dont l'intensité a été arbitrairement décidée comme :

- Les diminutions de la fréquence cardiaque inférieures à 20% correspondant pour cette étude à une bradycardie relative légère
- Les diminutions de la fréquence cardiaque comprises entre 20 et 40% correspondant pour cette étude à une bradycardie relative modérée
- Les diminutions de la fréquence cardiaque supérieures à 40% correspondant pour cette étude à une bradycardie relative sévère

### 1.3.3. *Pression artérielle moyenne*

La pression artérielle moyenne (PAM) signalée sur la fiche de suivi anesthésique provient de la pression artérielle indiquée sur le moniteur de suivi anesthésique (modèle variable selon la disponibilité), mesurée par oscillométrie grâce à un brassard placé à un membre thoracique ou pelvien et exprimée en millimètre de mercure (mmHg). La taille du brassard variait selon la taille du membre de l'animal, normalement d'une circonférence égale à approximativement 40% de celle du membre où la pression était mesurée, le choix du brassard et du membre étant laissé à l'étudiant.e vétérinaire en charge de la surveillance per-anesthésique. La PAM était relevée toutes les 5 minutes lors d'un suivi per-anesthésique, les valeurs nous intéressant pour cette étude sont : celle 5 minutes avant l'administration de néosynéphrine, celles lors de l'administration de néosynéphrine (i.e. T<sub>0</sub>), puis toutes les 10 minutes jusqu'à 60 minutes post-administration de néosynéphrine (soit T<sub>0-5</sub>, T<sub>0</sub>, T<sub>0+10</sub>, T<sub>0+20</sub>, T<sub>0+30</sub>, T<sub>0+40</sub>, T<sub>0+50</sub> et T<sub>0+60</sub>).

Un seuil de 100 mmHg a été fixé afin de relever les valeurs supérieures à celui-ci correspondant dans cette étude au seuil d'hypertension absolue modérée à sévère.

Ces valeurs ont ensuite été pondérées par la valeur initiale de l'animal à T<sub>0-5</sub> que l'on nomme PAM<sub>i</sub> afin d'avoir un pourcentage de variation grâce à la formule suivante :

$\frac{PAM \text{ à } Tx}{PAM_i} \times 100 - 100$ . Chaque animal devient alors son propre témoin.

Un seuil de variation a été fixé créant donc deux intervalles correspondant à des hypertensions relatives dont l'intensité a été arbitrairement décidé comme :

- Les augmentations de PAM inférieures à 20% correspondant pour cette étude à une hypertension relative légère
- Les augmentations de PAM supérieures à 20% correspondant pour cette étude à une hypertension relative modérée à sévère

### 1.3.4. *Saturation de l'hémoglobine en O<sub>2</sub> par oxymétrie pulsée (SpO<sub>2</sub>)*

La saturation pulsée de l'hémoglobine en oxygène (SpO<sub>2</sub>) indiquée sur la fiche de suivi anesthésique était relevée sur le moniteur de suivi anesthésique via l'oxymètre de pouls placé sur la babine de l'animal et exprimée en pourcentage. La SpO<sub>2</sub> était relevée toutes les 5 minutes lors d'un suivi per-anesthésique, les valeurs nous intéressant pour cette étude sont : celle 5 minutes avant l'administration de néosynéphrine, celles lors de l'administration de néosynéphrine (i.e. T<sub>0</sub>), puis toutes les 10 minutes jusqu'à 60 minutes post-administration de néosynéphrine (soit T<sub>0-5</sub>, T<sub>0</sub>, T<sub>0+10</sub>, T<sub>0+20</sub>, T<sub>0+30</sub>, T<sub>0+40</sub>, T<sub>0+50</sub> et T<sub>0+60</sub>).

Pour résumer voici le déroulé des relevés de valeurs en fonction du temps (fig. 4) :

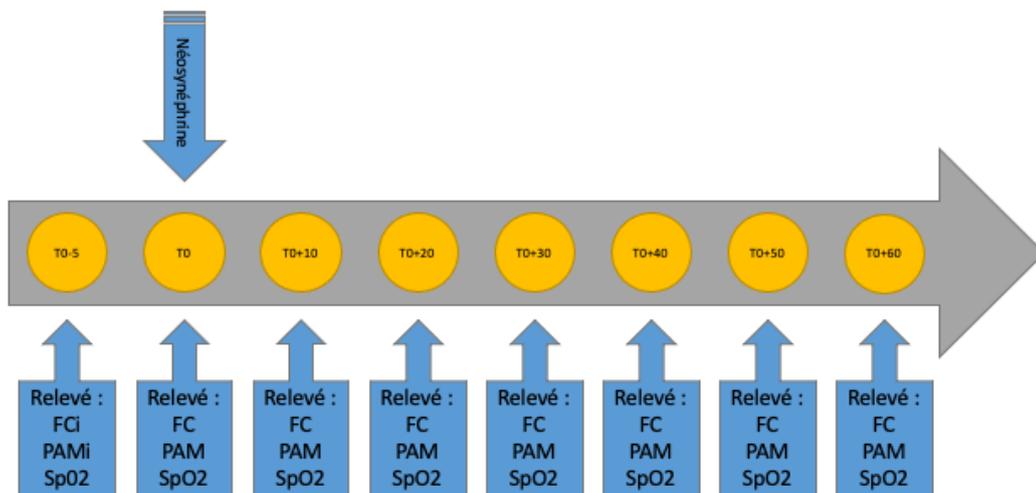


Figure 4 – Chronologie des relevés de valeurs

## 2. Analyses statistiques

Les données chiffrées de signalement des animaux pour chaque groupe sont restituées ainsi : médiane [minimum – maximum].

Les doses de médicaments de la prémédication anesthésique (médétomidine et acépromazine) sont exprimées en moyenne  $\pm$  [écart-type].

Les doses de néosynéphrine de chaque groupe ont été calculées : la médiane, les 1<sup>er</sup> et 3<sup>ème</sup> quartiles et seront présentés de la manière suivante : médiane [1<sup>er</sup> quartile – 3<sup>ème</sup> quartile] soit un intervalle de confiance de 50% (IC50).

Les doses de néosynéphrine dans les deux groupes ont été comparées à l'aide d'un test de Mann-Whitney. Une valeur de  $p < 0,05$  est considérée comme significative.

Concernant la fréquence cardiaque, la PAM et la SpO<sub>2</sub>, pour chaque temps donné de T<sub>0</sub> à T<sub>0+60</sub> ont été calculées la médiane et les 1<sup>er</sup> et 3<sup>ème</sup> quartiles et seront présentés de la manière suivante médiane [1<sup>er</sup> quartile – 3<sup>ème</sup> quartile] soit un intervalle de confiance de 50%.

Compte-tenu du faible effectif d'animaux inclus, l'effort a été placé sur les statistiques descriptives plutôt que sur d'éventuels tests comme celui d'ANOVA qui aurait pu être utilisé pour ce travail mais dont la puissance aurait été très faible compte-tenu de la taille des échantillons.



### 3. Résultats

#### 3.1. Population

Sur les 301 dossiers de chiens ayant bénéficié d'une chirurgie de l'œil sous anesthésie générale au CHUVAC de l'ENVT entre Janvier 2018 et Mars 2021, seuls 39 ont reçu de la néosynéphrine. Parmi ces 39 chiens, 11 ont été exclus pour une durée d'anesthésie inférieure à 60 minutes. Sur les 28 dossiers restants, 11 autres ont été exclus : 10 étaient incomplets et un dernier présentait un surdosage d'acépromazine lors de la prémédication. Dix-sept dossiers ont donc finalement été retenus pour cette étude (fig. 5).

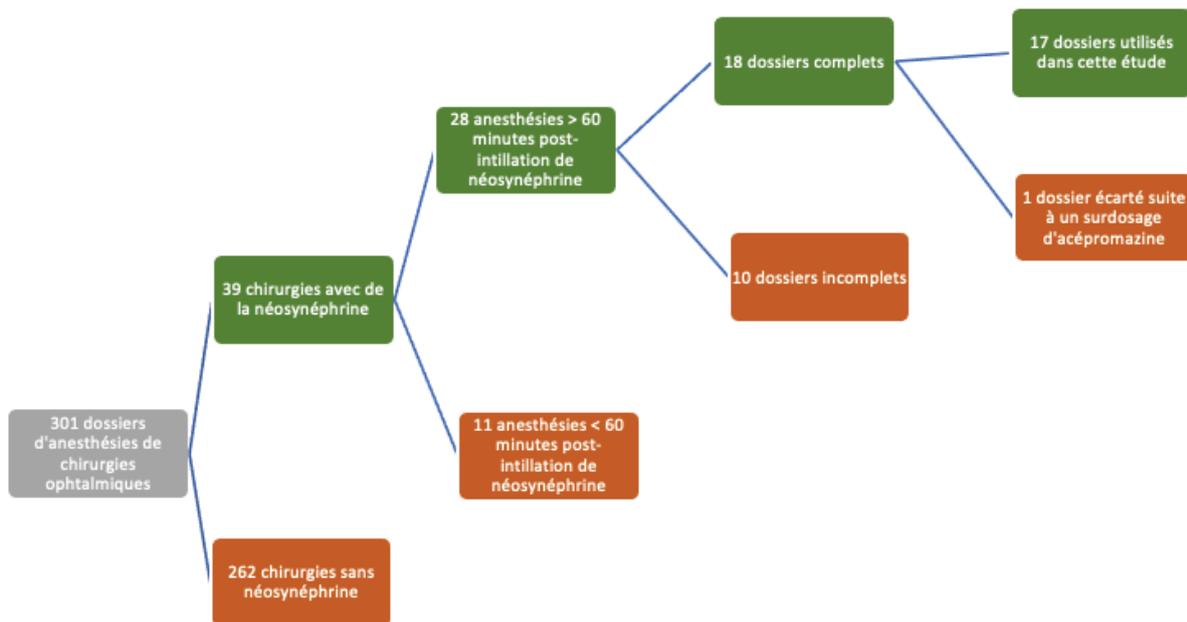


Figure 5 – Arbre décisionnel d'inclusion d'un individu dans l'étude

#### 3.2. Sous-groupes de l'étude

##### 3.2.1. Groupe ACP

Le groupe ACP comportait 11 chiens avec âges de 5,5 [0,25 – 14] ans comprenant 9 femelles dont 4 stérilisées et 2 mâles entiers, de races diverses (Epagneul nain, Setter, Bouledogue Français, Shar-Pei, Cane Corso, Fox Terrier, Pékinois, Yorkshire, Epagneul Breton, American Staffordshire Terrier et un croisé).

Le score corporel était de 5/9 [4 – 6] pour un poids de 13,2 [5,5 – 28,3] kg.

Tous les chiens de ce groupe ont été classés avec un stade ASA  $\leq 2$ .

Les chirurgies réalisées sur les chiens de ce groupe comprenaient : 5 greffes cornéennes, 2 phacoémulsifications, 2 énucléations, 1 exérèse de dermoïde cornéen et une réduction de luxation de la glande lacrymale de la membrane nictitante.

La prémédication comprenait donc de l'acépromazine par voie intraveineuse à une dose de  $13,2 \pm 6,0$   $\mu\text{g}/\text{kg}$  ainsi que de la méthadone par voie intraveineuse à  $0,2$   $\text{mg}/\text{kg}$ . Un chien a également reçu du maropitant et un autre de l'alfaxalone et du midazolam. Sur les 11 chiens du groupe ACP, 10 ont été induits avec du propofol dont 6 en co-induction avec du diazépam, un avec de la kétamine et un animal a été induit avec de l'alfaxalone (le même ayant reçu de l'alfaxalone lors de sa prémédication). Tous ont été maintenus anesthésiés avec de l'isoflurane sous 100% d' $\text{O}_2$ .

### 3.2.2. Groupe $\alpha 2$

Le groupe  $\alpha 2$  comportait 6 chiens âgés de  $7,75 [3 - 7]$  ans comprenant 4 mâles dont 2 stérilisés et 2 femelles entières de races diverses (Spitz, Shi-tzu, Bouledogue Français, Braque de Weimar, Bouledogue Anglais et Setter).

Leur score corporel était de  $5 [3 - 7]$  pour un poids de  $17,6 [5,7 - 27,2]$   $\text{kg}$ . Cinq chiens de ce groupe ont été classés avec un score  $\text{ASA} \leq 2$  et un  $\text{ASA} 3$ .

Les chirurgies réalisées sur les chiens de ce groupe comprenaient : 2 greffes cornéennes, 2 plasties des paupières, 1 flush des voies lacrymales et une réduction de luxation de la glande lacrymale de la membrane nictitante.

La molécule  $\alpha 2$ -agoniste utilisée dans cette étude est de la médétomidine pour une dose de  $4,3 \pm 1,6$   $\mu\text{g}/\text{kg}$  par voie intraveineuse (4 chiens) ou intramusculaire (2 chiens). La prémédication comprenait également de la méthadone à  $0,2$   $\text{mg}/\text{kg}$  pour 5 chiens et à  $0,3$   $\text{mg}/\text{kg}$  pour un chien. Un chien a également reçu de l'alfaxalone lors de sa prémédication. Cinq chiens ont reçu du propofol pour leur induction et un chien de l'alfaxalone (le même ayant reçu de l'alfaxalone lors de sa prémédication). Tous ont été maintenus anesthésiés avec de l'isoflurane sous 100% d' $\text{O}_2$ .

### 3.3. Variables de l'étude

#### 3.3.1. Dose de néosynéphrine

Dans les deux groupes, tous les animaux ont reçu une seule goutte de néosynéphrine sauf deux chiens du groupe ACP ayant respectivement reçu 2 et 4 gouttes. Selon le type de chirurgie et l'avis du chirurgien, certains animaux ont également reçu une anesthésie locale en gouttes (oxybuprovacaïne ou bupivacaïne) ainsi que de l'adrénaline diluée à 10% en sous conjonctival.

Dans le groupe ACP, la dose médiane de néosynéphrine était de 0,3 [0,2 – 0,6] mg/kg. Pour information, les chiens ayant reçus 2 et 4 gouttes ont reçu une dose de respectivement 0,6 et 2,3 mg/kg. Dans le groupe  $\alpha 2$ , la dose médiane de néosynéphrine était de 0,3 [0,2 – 0,5] mg/kg (fig.6).

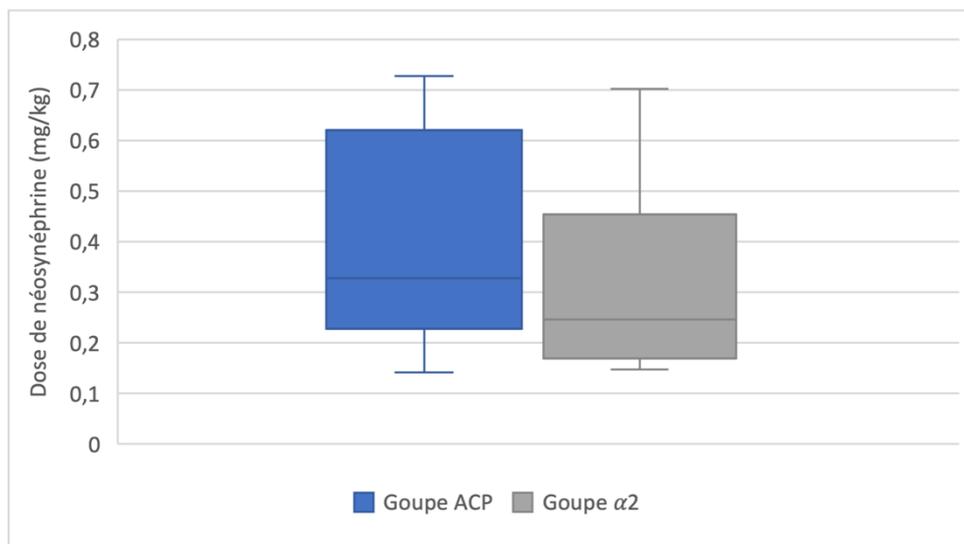


Figure 6 – Comparaison des doses de néosynéphrine (med [Q1- Q3]) reçues entre les groupes ACP et  $\alpha 2$  (test de Mann-Whitney avec un significativité si la valeur  $p < 0.05$ , l'absence de \* atteste l'absence de significativité statistique).

La ligne centrale des boîtes correspond à la médiane. Les limites supérieures et inférieures des boîtes sont les 1<sup>ers</sup> et 3<sup>èmes</sup> quartiles. Les extrémités sont les valeurs maximales et minimales de chaque groupe sous réserve de ne pas dépasser 1,5 fois l'espace interquartile.

La dose de néosynéphrine reçue par les chiens du groupe ACP n'est pas significativement différente de celle reçue par les chiens du groupe  $\alpha 2$  ( $p = 0,4$ ).

### 3.3.2. Fréquence cardiaque

- Groupe ACP

Graphiquement, la diminution maximale de la FC est observée, sur la figure 7, dix minutes après l'administration de néosynéphrine et correspond à une diminution de 24% de la fréquence cardiaque initiale soit une bradycardie modérée selon nos critères avec un intervalle de confiance à 50% (soit l'écart entre le 1<sup>er</sup> et le 3<sup>ème</sup> quartile) de [-30% ; -12%]. On peut voir qu'au moins la moitié des chiens du groupe ACP ne « retrouvent » pas leur fréquence cardiaque initiale sur la totalité de l'étude, qui reste même inférieure de 10% à celle-ci. L'IC50 a cependant tendance à augmenter avec le temps.

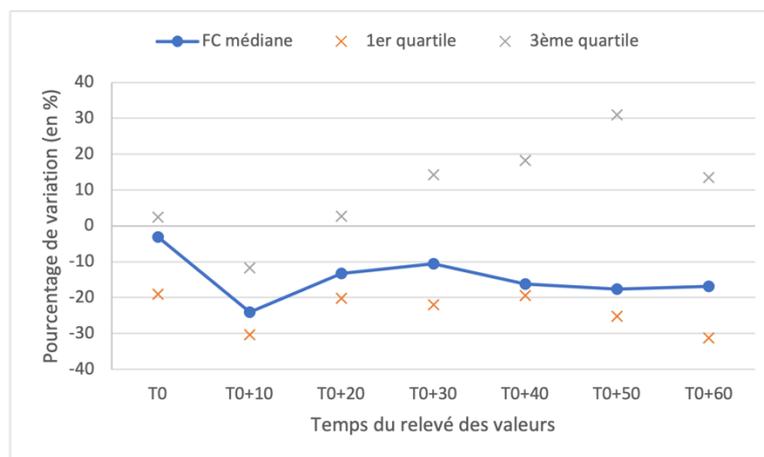


Figure 7 – Évolution au cours du temps de la variation (en %) de la FC par rapport à la FC avant administration de néosynéphrine (med [Q1 -Q3]) chez les chiens du groupe ACP.

La figure 8 représente la variation de la FC par rapport à la FC pré-administration de néosynéphrine de chaque chien, du groupe ACP. De manière remarquable, les chiens 1, 3, 6, 7 et 11 présentent une bradycardie relative modérée à T<sub>0+10</sub>. Les chiens 1 et 11 présentent quant à eux une bradycardie relative sévère à T<sub>0+10</sub> et conservent une diminution modérée à sévère de leur FC durant le reste de l'étude. A contrario des autres, le chien 7 présente une augmentation sévère de sa FCi à partir de T<sub>0+30</sub> jusqu'à T<sub>0+50</sub> qui suit l'administration d'adrénaline diluée à 10% par injection sous-conjonctivale. À T<sub>0+60</sub>, ce même chien présente une bradycardie relative sévère qui est consécutive sur la feuille de suivi anesthésique à un bolus intraveineux de 1 µg/kg de dexmédétomidine.

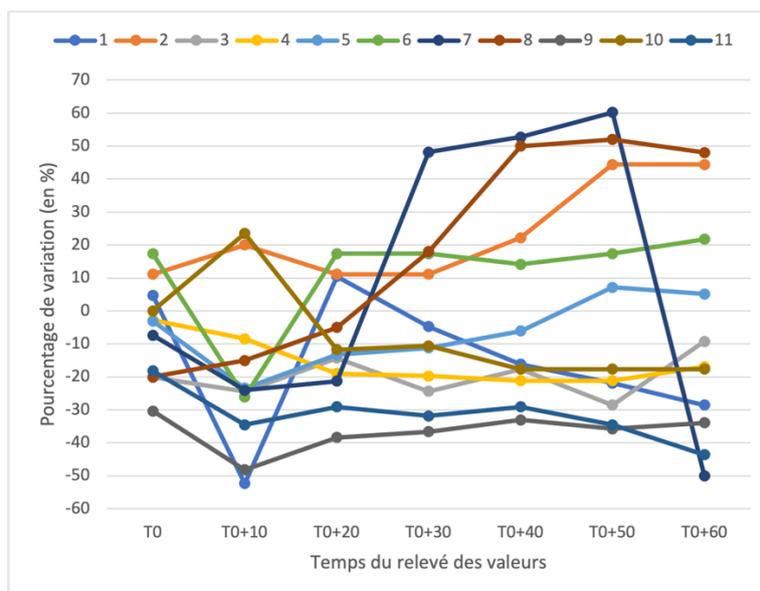


Figure 8 – Évolution au cours du temps de la variation individuelle (en %) de la FC par rapport à la FC avant administration de néosynéphrine chez les chiens du groupe ACP.

- Groupe  $\alpha 2$

Sur ce graphique (fig. 9) on peut voir que la diminution maximale de fréquence cardiaque des animaux du groupe  $\alpha 2$  a lieu à  $T_{0+20}$  et correspond à une baisse de 39% avec un IC50 de [-46% ; -33%] soit une bradycardie modérée à sévère, comme définie dans notre étude.

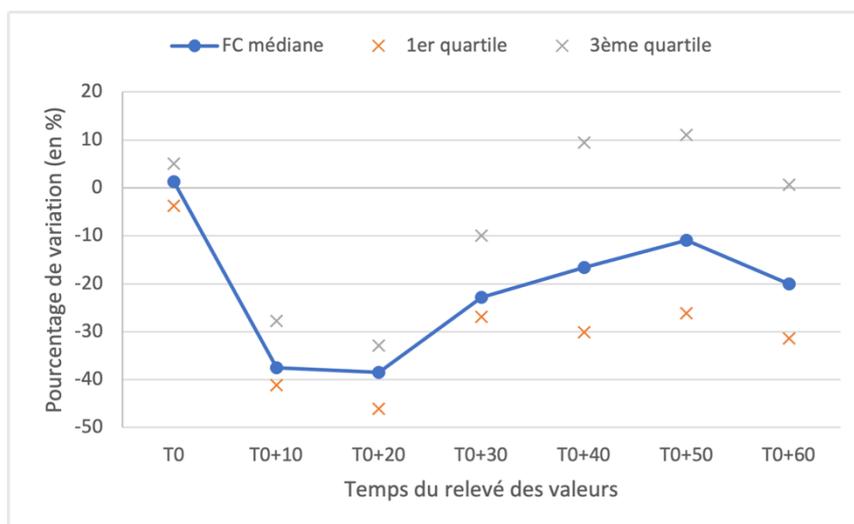


Figure 9 – Évolution au cours du temps de la variation (en %) de la FC par rapport à la FC avant administration de néosynéphrine (med [Q1 -Q3]) chez les chiens du groupe  $\alpha 2$ .

Cependant, on peut déjà noter une chute importante à  $T_{0+10}$  avec une variation médiane de -38% [-41 ; -28]. À  $T_{0+30}$ , une bradycardie modérée est toujours notable chez tous les chiens de ce groupe. La variation des chiens du groupe  $\alpha 2$  est également restée négative jusqu'à la fin de la période d'observation de l'étude avec une diminution minimale à  $T_{0+50}$  de 11%. L'IC50 croît avec le temps.

Sur la figure 10, on peut observer que les chiens 1 et 4 du groupe  $\alpha 2$  présentent une bradycardie relative sévère entre  $T_{0+10}$  et  $T_{0+20}$ , et les individus 2, 3 et 6 présentent eux une bradycardie relative modérée. Sur le reste de l'étude, les chiens 1, 3 et 6 continuent de présenter une diminution relative de leur fréquence cardiaque. De manière notable, et contrairement aux autres individus, on peut également observer que le chien 2 présente une augmentation marquée de sa FC par rapport à sa FCi, sans élément per-anesthésique causal clairement identifié et/ou associé.

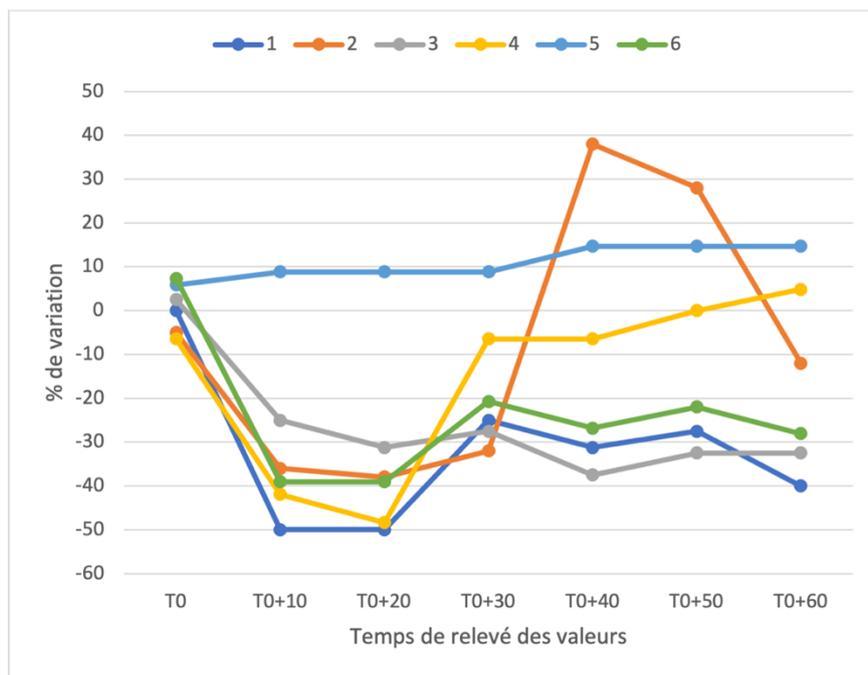


Figure 10 – Évolution au cours du temps de la variation individuelle (en %) de la FC par rapport à la FC avant administration de néosynéphrine chez les chiens du groupe  $\alpha 2$ .

- Analyse descriptive intergroupe

Les courbes de variations de la FC au cours du temps (fig. 7 et 9) ont une allure similaire dans les groupes ACP et  $\alpha 2$ . Cependant la variation de la FC des animaux du groupe  $\alpha 2$  correspond à une chute plus importante, 38% contre 24% pour le groupe ACP, et plus durable (observable à  $T_{0+10}$  et  $T_{0+20}$ ). Dans les deux groupes, les IC50 augmentent avec le temps.

De manière individuelle, on retrouve les mêmes tendances que pour les variations médianes. Cependant, on peut voir une disparité plus grande chez les chiens du groupe ACP que ceux du groupe  $\alpha 2$ . Les individus du groupe ACP présentent globalement des FC moins stables au cours du temps.

Ainsi, on peut noter que dans cette étude, 12 des 17 chiens présentent une diminution supérieure à 20% de leur FC comparée à celle pré-administration de néosynéphrine, nonobstant leur sous-groupe de départ. Et parmi ces 11 chiens, 4 présentent une chute supérieure à 40% par rapport à leur FCi.

- Lien avec la dose de néosynéphrine

Pour chaque groupe, les individus ont été classés par doses croissantes de néosynéphrine reçues, avec en regard la variation maximale de FC, obtenue respectivement à  $T_{0+10}$  pour le groupe ACP et  $T_{0+20}$  pour le groupe  $\alpha 2$ . Les variations de FC ne semblent pas être liées de manière proportionnelle à la dose de néosynéphrine administrée (fig. 11 et 12). Néanmoins concernant le groupe ACP, on peut voir que les deux chiens ayant reçu les doses les plus importantes en néosynéphrine, présentent les chutes les plus importantes de FC comparée à leur FCi.

Individu	Dose Néo. (mg/kg)	$\Delta FC_{10}$ (%)
Chien 5	0,1	-23
Chien 10	0,2	24
Chien 11	0,2	-35
Chien 8	0,3	-15
Chien 6	0,3	-26
Chien 3	0,3	-24
Chien 4	0,3	-8
Chien 2	0,6	20
Chien 7	0,6	-24
Chien 1	0,7	-52
Chien 9	2,3	-48

Figure 11 – Classement des chiens du groupe ACP en fonction des doses croissantes de néosynéphrine reçues et de la variation de FC associée à  $T_{0+10}$ .

Individu	Dose Néo. (mg/kg)	$\Delta FC_{20}$ (%)
Chien 6	0,1	-39
Chien 4	0,2	-48
Chien 5	0,2	9
Chien 3	0,3	-31
Chien 1	0,5	-50
Chien 2	0,7	-38

Figure 12 – Classement des chiens du groupe  $\alpha 2$  en fonction des doses croissantes de néosynéphrine reçues et de la variation de FC à associée  $T_{0+20}$ .

### 3.3.3. Pression artérielle

- Groupe ACP

Graphiquement, on n'observe pas sur la figure 13 de variation médiane importante de la PAM des animaux du groupe ACP. La variation la plus importante s'observe à  $T_{0+60}$  et correspond à une hausse médiane de 14% [-7 ; 38] de la PAM. L'IC50 augmente avec le temps également.

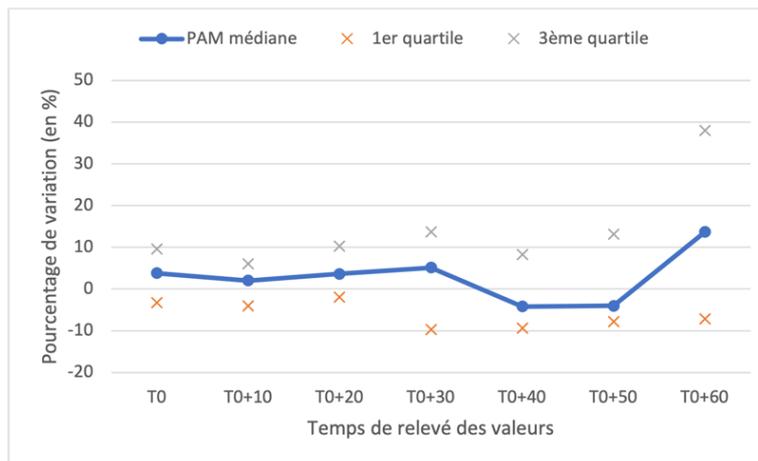


Figure 13 – Évolution au cours du temps de la variation (en %) de la PAM par rapport à la PAM avant administration de néosynéphrine (med [Q1-Q3]) chez les chiens du groupe ACP.

À l'échelle individuelle, deux animaux (les chiens 1 et 6) du groupe  $\alpha 2$  se démarquent par une hausse importante de leur PAM (respectivement 67% et 138%), 20 minutes après l'administration de néosynéphrine, soit une hypertension relative sévère (fig. 14). Leur pression artérielle est restée élevée notamment pour le chien 1 jusqu'à la fin de la période d'observation (+17% à  $T_{0+60}$ ). Lors de cette phase d'hypertension qualifiée de relative, était aussi associée une hypertension absolue modérée à sévère avec des valeurs absolues de PAM supérieures à 100 mmHg et un pic à 150 mmHg pour le chien 1.

Les autres animaux ne présentent pas de hausse si marquée. Certains même (chiens 2 et 10) ont même une baisse de leur pression artérielle moyenne respectivement autour de -10% et -20% soit une hypotension relative légère à modérée. Les individus 3 et 11 présentent une hypertension relative sévère à  $T_{0+60}$ .

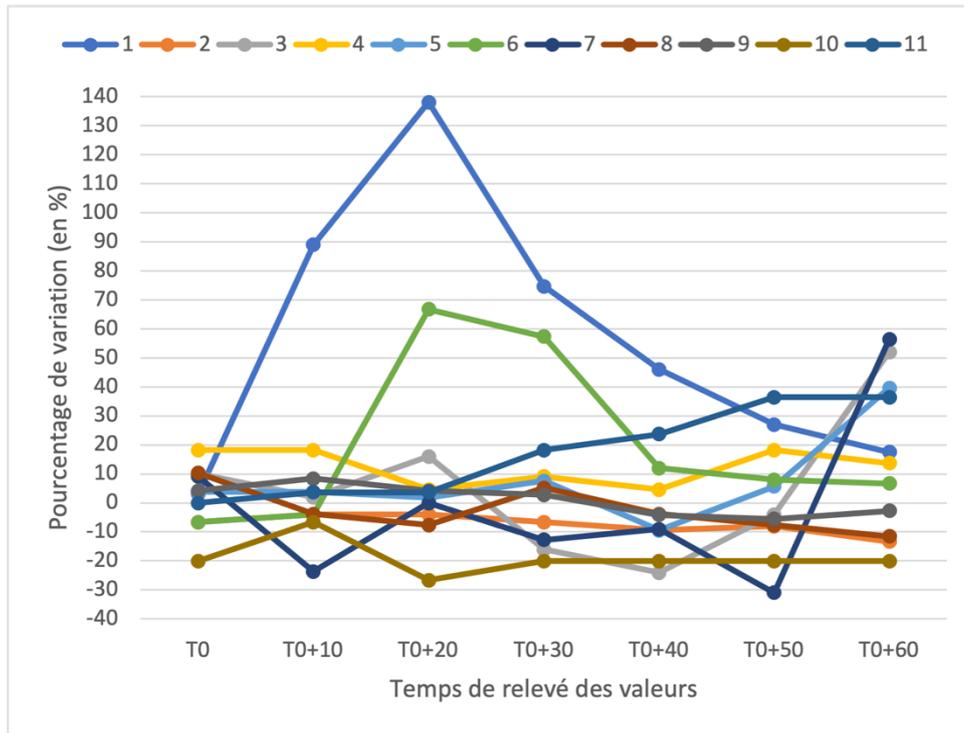


Figure 14 – Évolution au cours du temps de la variation individuelle (en %) de la PAM par rapport à la PAM avant administration de néosynéphrine chez les chiens du groupe ACP.

- Groupe  $\alpha 2$

Sur la figure 15, on n’observe pas de variation médiane importante de la PAM des animaux du groupe  $\alpha 2$ . La variation la plus importante s’observe à T<sub>0+10</sub> et correspond à une diminution médiane de 11% [-16 ; 7] de la PAM. Une hausse de la médiane des PAM des individus du groupe  $\alpha 2$  semble se produire à T<sub>0+20</sub> sans qu’on puisse réellement parler d’hypertension relative modérée. L’IC50 augmente avec le temps également.

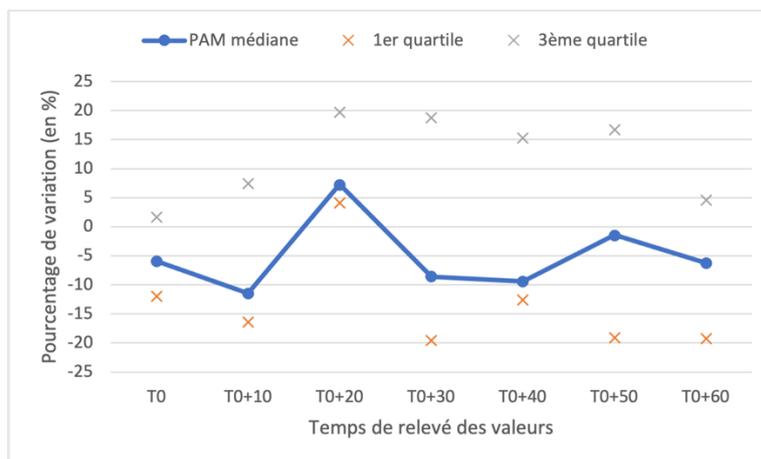


Figure 15 – Évolution au cours du temps de la variation (en %) de la PAM par rapport à la PAM avant administration de néosynéphrine (med [Q1-Q3]) chez les chiens du groupe  $\alpha 2$ .

À l'échelle individuelle, chez les chiens 3 et 6, on observe une augmentation progressive de la PAM par rapport à la PAMi au cours du temps (fig. 16). L'augmentation maximale du chien 6 (28%) est atteinte à T<sub>0+30</sub> soit une hypertension relative modérée tandis que pour le chien 3, l'augmentation maximale (29%) est atteinte à T<sub>0+50</sub>, également une hypertension relative modérée. L'hypertension absolue modérée se retrouve dès T<sub>0+20</sub> chez les deux chiens.

La PAM du chien 5 est en constante diminution comparée à avant l'administration de néosynéphrine, la plupart du temps autour de -20% exceptée à T<sub>0+10</sub> avec une chute de -35% soit une hypotension relative modérée constante. L'individu 1 présente également des épisodes d'hypotension relative modérée au cours de l'étude.

Si l'on s'intéresse aux valeurs absolues, seuls les individus 1 et 2 présentent des valeurs de PAM supérieures à 100 mmHg correspondant à des épisodes d'hypertension absolue à T<sub>0+20</sub> mais également à T<sub>0+50</sub> pour le chien 2.

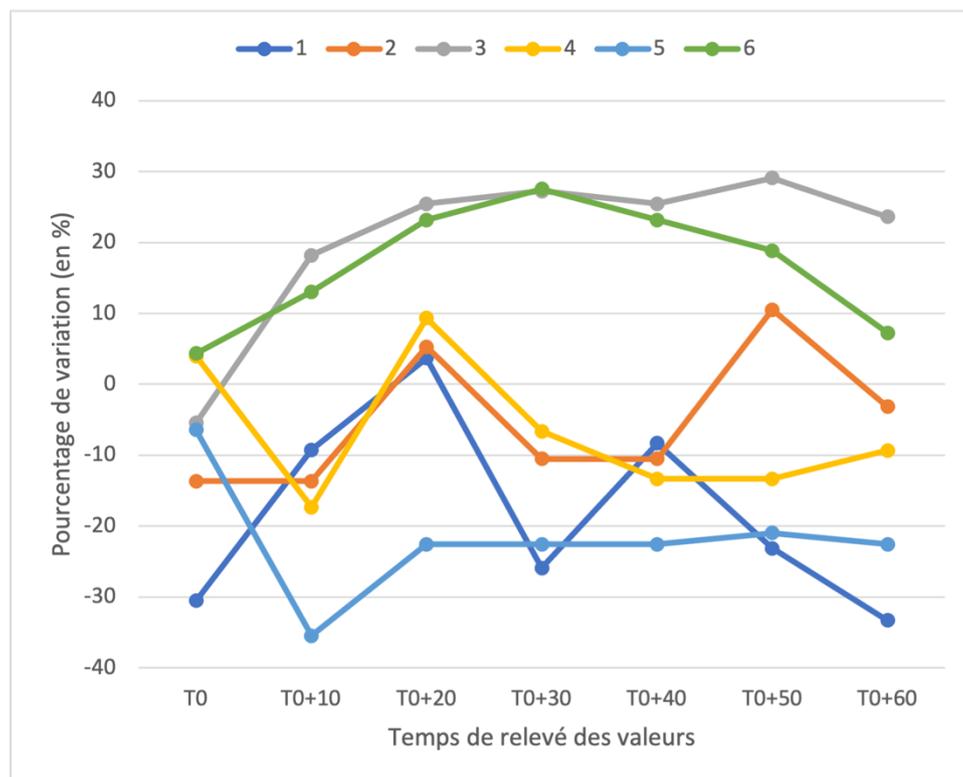


Figure 16 – Évolution au cours du temps de la variation individuelle (en %) de la PAM par rapport à la PAM avant administration de néosynéphrine chez les chiens du groupe  $\alpha 2$ .

- Analyse descriptive intergroupe

Peu de variations importantes de la PAM ont lieu au cours du temps dans les deux groupes. Les valeurs oscillent entre -10 et +10%. De plus, les IC50 du groupe  $\alpha 2$  était globalement plus importants que ceux du groupe ACP.

À l'échelle individuelle, on retrouve des valeurs de PAM supérieures à 100 mmHg dans les deux groupes et des augmentation relative de PAM supérieures à 20%. Cependant les cas d'hypertension les plus importants ont été observés dans le groupe ACP.

Ainsi, dans cette étude, on peut voir que 4 des 17 chiens présentent une augmentation relative de PAM d'au moins 20% peu importe leur groupe d'origine et comprenant deux individus avec une hausse supérieure à 60%. De manière absolue, 4 chiens, dont 2 cités précédemment, ont également une des phases d'hypertension absolue avec des valeurs de PAM supérieures à 100 mmHg.

- Lien avec la dose de néosynéphrine

Pour chaque groupe, les individus ont été classés par doses croissantes de néosynéphrine reçues, avec en regard la variation maximale de PAM, obtenue à  $T_{0+20}$  pour les 2 groupes. Les variations de PAM ne semblent pas être liées de manière proportionnelle à la dose de néosynéphrine administrée (fig. 17 et 18). Néanmoins, notons que le chien 1 ayant reçu la deuxième dose la plus forte de néosynéphrine est celui présentant la variation la plus importante de PAM dans les deux groupes.

Individu	Dose Néo. (mg/kg)	$\Delta$ PAM20 (%)
Chien 5	0,14	2
Chien 10	0,18	-27
Chien 11	0,21	4
Chien 8	0,25	-8
Chien 6	0,30	67
Chien 3	0,33	16
Chien 4	0,34	5
Chien 2	0,61	-4
Chien 7	0,63	0
Chien 1	0,73	138
Chien 9	2,29	4

Figure 17 – Classement des chiens du groupe ACP en fonction des doses croissantes de néosynéphrine reçues et de la variation de PAM associée à  $T_{0+20}$

Individu	Dose Néo. (mg/kg)	$\Delta$ PAM20 (%)
Chien 6	0,15	23
Chien 4	0,17	9
Chien 5	0,18	-23
Chien 3	0,31	25
Chien 1	0,50	4
Chien 2	0,70	5

Figure 18 – Classement des chiens du groupe  $\alpha 2$  en fonction des doses croissantes de néosynéphrine reçues et de la variation de PAM associée à  $T_{0+20}$ .

### 3.3.4. Oxymétrie pulsée

- Groupe ACP

La SpO<sub>2</sub> au cours du temps est comprise en 94 et 97% chez les chiens du groupe ACP (fig. 19). Graphiquement on peut constater une hausse d'un point entre 10 et 20 minutes après l'administration de néosynéphrine pour atteindre le maximum de saturation sur la durée de l'étude soit 97 [96 ; 98] % à  $T_{0+10}$  et 97 [95 ; 98] % à  $T_{0+20}$ . L'IC 50 est de 2 à 3 points autour de la valeur médiane.

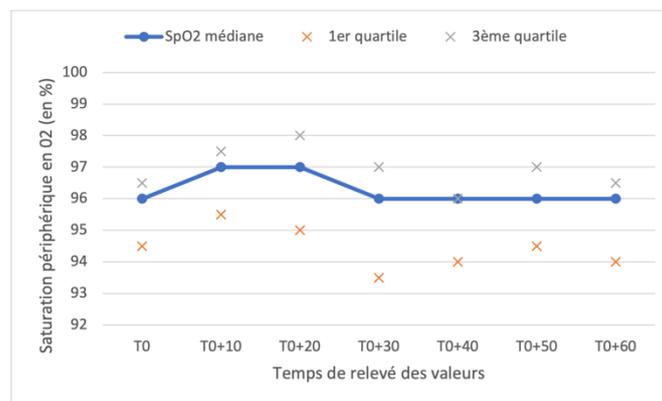


Figure 19 – Évolution au cours du temps de la Saturation pulsée de l'hémoglobine en oxygène (med [Q1-Q3]) (en %) chez les chiens du groupe ACP.

Le relevé de la SpO<sub>2</sub> des chiens du groupe ACP révèle une forte variabilité inter- et intra-individuelle. Tous les individus avaient une saturation périphérique comprise entre 90 et 99% excepté l'individu 2 dont la saturation a chuté jusqu'à 88%. Aucune tendance ne semble se dégager par ailleurs (fig. 20).

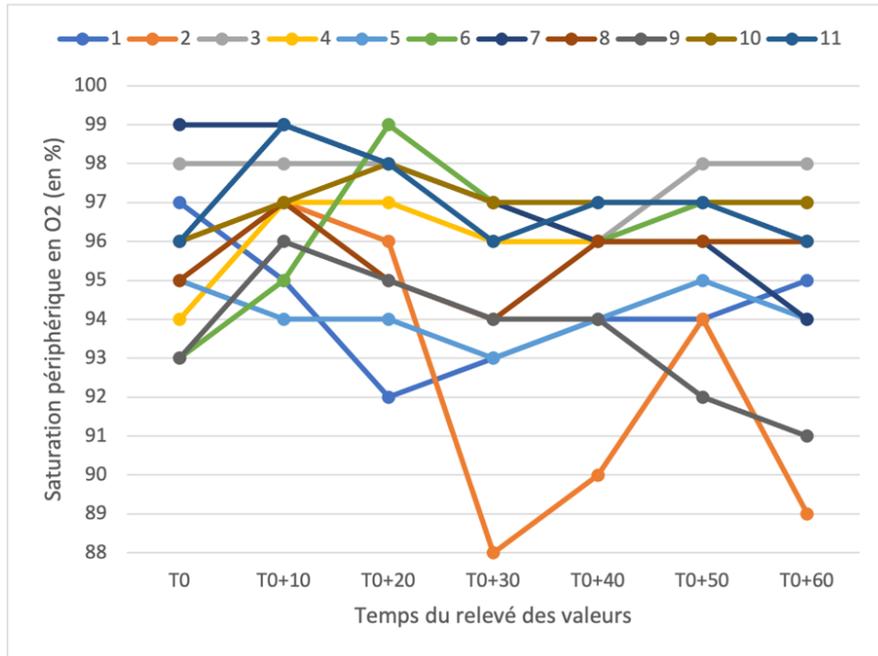


Figure 20 – Évolution individuelle au cours du temps de la Saturation pulsée de l'hémoglobine en oxygène (en %) chez les chiens du groupe ACP.

- Groupe  $\alpha 2$

Graphiquement (fig. 21), aucune variation notable n'est observable pour les valeurs médianes de SpO<sub>2</sub> concernant le groupe  $\alpha 2$  qui sont comprises entre 97 et 99% avec des IC50 associées de 2 à 3 points.

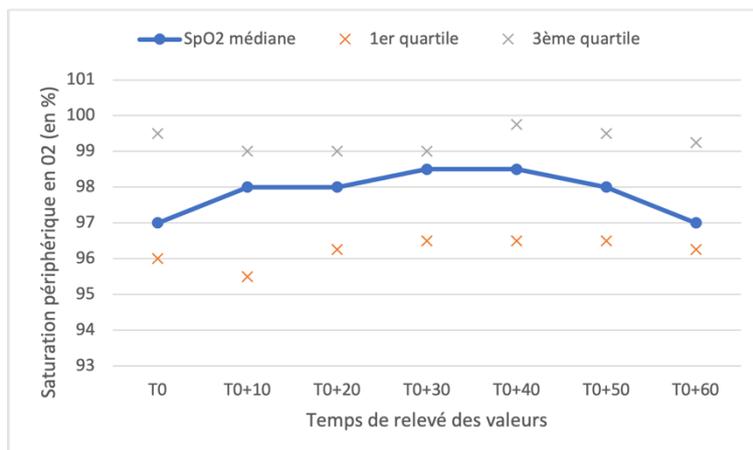


Figure 21 – Évolution au cours du temps de la Saturation pulsée de l'hémoglobine en oxygène (med [Q1-Q3]) (en %) chez les chiens du groupe  $\alpha 2$ .

De manière individuelle, les valeurs de saturation périphérique en oxygène sont comprises entre 95 et 100% excepté pour le chien 6 qui présente une chute jusqu'à 92% entre T<sub>0+10</sub> et T<sub>0+20</sub> (fig. 22).

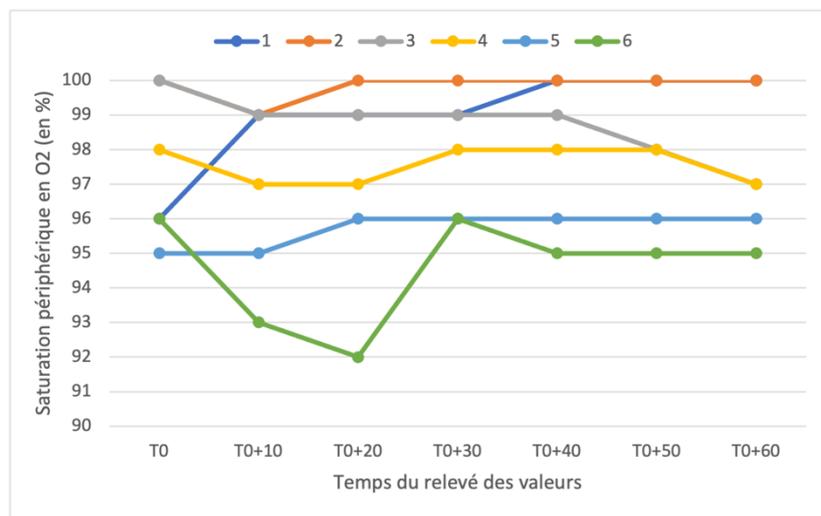


Figure 22 – Évolution individuelle au cours du temps de la Saturation pulsée de l'hémoglobine en oxygène (en %) chez les chiens du groupe  $\alpha 2$ .

- Analyse descriptive intergroupe

Graphiquement, on ne distingue pas de réelle différence entre les groupes ACP et  $\alpha 2$  en ce qui concerne la saturation périphérique en oxygène au cours du temps. Les valeurs médianes sont proches pour les deux groupes avec des IC50 de même taille environ et individuellement aucune tendance ne semble se dessiner.

## 4. Discussion

Cette étude rétrospective a permis de confirmer l'existence d'effets cardiovasculaires non recherchés suite à une administration oculaire de néosynéphrine chez des chiens anesthésiés au cours d'une chirurgie ophtalmologique. Ces effets sont globalement une augmentation de la pression artérielle, associée à une bradycardie.

### 4.1. Sous-groupes

Pour cette thèse, il a été décidé de séparer la population initiale en deux groupes distincts, le groupe ACP comprenant les animaux ayant reçu de l'acépromazine lors de la prémédication et le groupe  $\alpha_2$ , ceux ayant reçu de la médétomidine. Les principaux effets secondaires décrits suite à l'administration d' $\alpha_2$ -agonistes sont une phase d'hypertension et une bradycardie (Murrell, Hellebrekers 2005). Ce sont donc des effets similaires à ceux connus de la néosynéphrine et donc à se remémorer lors de la suite de cette discussion.

Ainsi le parti pris a été de privilégier le fait de pouvoir différencier les effets potentiellement imputables à la néosynéphrine seule de ceux liés à l'association néosynéphrine –  $\alpha_2$ -agonistes (le groupe ACP servant de groupe « témoin ») plutôt que d'étudier une population de plus grande taille.

De plus, cette étude de nature rétrospective ne permet pas une standardisation des protocoles anesthésiques et d'autres molécules entraînant des effets cardiovasculaires ont donc pu être utilisées, pouvant aussi influencer les variables cardio-respiratoires étudiées ici.

Au vu du faible effectif présent dans les deux groupes, aucune analyse statistique permettant de les comparer n'a été réalisée. Cette étude relève pourtant, de manière certes descriptive, des événements cardiovasculaires per anesthésiques morbides dans le cadre de l'utilisation de la néosynéphrine. On ne peut donc pas affirmer que ces événements sont de manière significative imputables à la néosynéphrine mais ils sont suffisamment nombreux pour être relevés et portés à l'attention des praticiens utilisant de la néosynéphrine lors de chirurgies ophtalmologiques.

### 4.2. Préambule à l'interprétation des variables de l'étude

Les effets cardiovasculaires imputables à la néosynéphrine dépendent de nombreux facteurs pouvant les atténuer :

- Le caractère idiosyncratique de chaque chien : tout individu est plus ou moins sensible à une molécule donnée.

- La dose reçue par chaque individu (sous réserve d'une dose-dépendance des effets) : chaque individu a reçu une seule goutte (exceptés les chiens 2 et 9 du groupe ACP) mais une fois cette quantité rapportée au poids de l'animal, les doses ne sont pas identiques.
- Le passage systémique aléatoire de la néosynéphrine : en effet, comme énoncé dans la première partie, le passage de la néosynéphrine dans la circulation générale est dépendant de nombreux facteurs propre à la chaque individu (hyperhémie conjonctivale, angle naso-lacrymal, de conformation variable notamment chez les races brachycéphales (Sahr, Dietrich, Oechtering 2021), intégrité de la cornée) et le contexte d'administration (positionnement de la tête chirurgie- et chirurgien-dépendant).

Il est donc important de se remémorer ces différents facteurs comme possibles causes de différences interindividuelles fortes dans la suite de cette discussion.

#### 4.3. Pression artérielle

Une hypertension est observable chez des patients humains ou des chiens, anesthésiés ou vigiles suite à l'administration oculaire de néosynéphrine (Herring, Jacobson, Pickett 2004; Kumar et al. 1985; Sbaraglia et al. 2014; Pascoe et al. 1994; Martin-Flores et al. 2010). On retrouve effectivement cette hypertension à l'échelle individuelle, de manière absolue et relative dans les 2 groupes de notre étude.

Concernant le groupe ACP, on peine à voir à l'échelle du groupe une réelle augmentation de la PAM, mais à l'échelle individuelle, on peut relever plusieurs événements d'hypertension relative qui concordent avec les phases d'hypertension absolue observés chez ces animaux. On peut aussi remarquer que ces effets ont lieu autour des 20 minutes suivant l'administration de néosynéphrine soit le délai où les concentrations plasmatiques de néosynéphrine sont les plus élevées après une administration en collyre chez l'Homme (Kumar et al. 1985). Ainsi les effets hypertenseurs de la néosynéphrine décrits dans la littérature se retrouvent bien chez certains chiens anesthésiés de notre étude. Il en va de même pour les individus du groupe  $\alpha 2$ . Cependant, il y a une discordance entre les animaux présentant une hypertension relative et ceux présentant une hypertension absolue. Cela pourrait s'expliquer par le fait que la valeur de PAM qui nous sert de référence soit déjà élevée initialement. Or, les  $\alpha 2$ -agonistes ont un rôle hypertenseur bien connu et attendu (Murrell, Hellebrekers 2005), qui pourrait expliquer une hausse précoce de la PAM chez les chiens du groupe  $\alpha 2$ . Ce biais sur la mesure relative de la PAM pourrait aussi expliquer dans ce groupe, l'absence de résultats en faveur d'hypertension à l'échelle du groupe puisque les mesures de médianes se font sur les résultats de PAM relative.

De plus, l'origine de cette variabilité dans l'augmentation de la pression artérielle peut être secondaire à la prémédication aux  $\alpha$ 2-agonistes. En effet les deux individus présentant une hausse importante de leur pression artérielle, subissent peut-être de manière cumulative et conséquente les effets de la néosynéphrine et de la médétomidine qui agiraient en synergie sur les mêmes récepteurs. À contrario, pour les individus présentant une hausse moins marquée de leur pression artérielle ou bien même une décroissance de cette dernière, il est envisageable de faire l'hypothèse que les effets hypertensifs de la néosynéphrine soient masqués par les effets secondairement hypotensifs des  $\alpha$ 2-agonistes, effets d'origine centrale qui reste à ce jour largement indéterminée (Murrell, Hellebrekers 2005). Cependant, il faut aussi rappeler que cette action centrale des  $\alpha$ 2-agonistes reste discutée chez le chien, chez qui l'effet vasoconstricteur serait majoritaire (Kuusela et al. 2001).

Mais ceci n'explique pas les résultats observés sur les chiens du groupe ACP. Les animaux de ce groupe ont été prémédiqués avec de l'acépromazine, de la famille des phénothiazines, qui a un effet hypotenseur connu et démontré chez le chien (Rangel et al. 2020). Pour rappel, la néosynéphrine possède une indication contre les hypotensions sévères liées à l'usage de phénothiazines (Plumb 2011). C'est également un antagoniste des récepteurs  $\alpha$ -adrénergiques, les deux molécules pouvant rentrer en concurrence selon leur affinité pour les récepteurs. Ainsi, l'effet hypertenseur de la néosynéphrine a pu être atténué par l'effet hypotensif de l'acépromazine et réciproquement.

On peut aussi se questionner sur la pertinence du choix de la PAM pour évaluer l'hypertension chez les chiens de cette étude. On sait que la PAM est la mesure de pression artérielle la plus fiable en cas d'hypertension (McMurphy, Stoll, McCubrey 2006). De plus, la technique de mesure oscillométrique utilisée dans cette étude reste fiable en cas d'hypertension (McMurphy, Stoll, McCubrey 2006). Mais il persiste toujours de biais de mesures si la taille brassard n'est pas adaptée ou mal serré, qui sera opérateur-dépendant.

De manière générale, les effets hypertenseurs de la néosynéphrine se retrouvent chez 4 individus des deux groupes avec des hypertensions absolues sévères, qui plus est chez des animaux prémédiqués avec de l'acépromazine ayant un effet hypotenseur. On peine cependant à retrouver cette tendance à l'échelle plus globale du groupe, et ce quel que soit le groupe concerné. Cela pourrait s'expliquer par le faible effectif de notre population, le caractère rétrospectif de l'étude et le manque de dossiers complets ou pouvant satisfaire les critères d'inclusion. Une étude prospective avec un protocole anesthésique standardisé serait

intéressante pour réévaluer au mieux l'effet hypertenseur de manière significative bien que des événements morbides individuels non négligeables en nombre et en intensité ressortent de ce travail.

#### 4.4. Fréquence cardiaque

Dans la littérature, est décrite une bradycardie lors d'application de néosynéphrine chez le chien vigile (Herring, Jacobson, Pickett 2004) et chez les enfants lors d'anesthésie générale (Sbaraglia et al. 2014). De manière générale, on retrouve cette bradycardie chez 12 animaux des deux groupes qu'elle soit modérée ou sévère.

Dans le groupe ACP, une diminution modérée de la fréquence cardiaque est observée 10 minutes après l'administration de néosynéphrine avec une dispersion des valeurs relativement faible autour de la médiane. De plus la baisse de la fréquence cardiaque semble pérenne dans le temps néanmoins à des valeurs moins importantes. À l'échelle individuelle, cette bradycardie est observée de manière modérée à sévère pour 7 chiens ce qui concorde avec les résultats de la bibliographie. Un chien a présenté une hausse importante de sa fréquence cardiaque après la bradycardie observée et suivant l'administration en sous-conjonctivale d'adrénaline diluée. Il est alors intéressant de noter que lors de l'application locale de plusieurs molécules, leurs effets cardiovasculaires peuvent être cumulatifs et une attention particulière devra être alors portée à ces patients.

Pour le groupe  $\alpha_2$ , la baisse de fréquence cardiaque est encore plus marquée et notable jusqu'à 20 minutes après l'administration de néosynéphrine. La bradycardie relative, semble également pour ce groupe pérenne dans le temps. À l'échelle individuelle, une bradycardie modérée à sévère se retrouve chez 6 des 7 animaux du groupe, dont la moitié reste même bradycarde sur la fin de l'étude.

Compte tenu des effets attendus de la phényléphrine et de la médétomidine, cette diminution de la FC résulte raisonnablement de leurs effets conjoints, sans que l'on puisse précisément quantifier leur contribution respective. Une étude avec un groupe contrôle recevant uniquement des  $\alpha_2$ -agonistes serait intéressante pour statuer de la part de chacun, médétomidine et néosynéphrine, dans la bradycardie observée. De plus, pour différencier les effets imputables à la néosynéphrine de ceux secondaires aux  $\alpha_2$ -agonistes, il faudrait administrer la première à distance des seconds afin de s'affranchir au maximum de l'éventuelle superposition des effets. Cependant, les effets des  $\alpha_2$ -agonistes sont assez longs dans le temps : temps de demi-vie d'environ une heure pour la médétomidine suite à une administration intraveineuse associée à

une bradycardie présente même à des concentrations plasmatiques faibles chez le chien (Kuusela et al. 2000). Ainsi pour des animaux prémédiqués avec des  $\alpha 2$ -agonistes, la néosynéphrine devra être utilisée avec précaution et une réversion des  $\alpha 2$ -agonistes devra être envisagée en cas de bradycardie et d'hypertension trop conséquentes.

Enfin tous les animaux de cette étude ont reçu de la méthadone au cours de leur prémédication, molécule à l'effet bradycarde reconnu à des doses supérieures à celle administrées dans cette étude (Maiante et al. 2009). Ainsi l'effet bradycarde de la néosynéphrine pourrait être accentué par l'administration de méthadone et une précaution d'emploi de la néosynéphrine devrait être faite pour les animaux recevant de la méthadone lors de leur protocole anesthésique. Là encore, un groupe contrôle recevant uniquement de la méthadone pourrait permettre de discerner les effets de l'un ou de l'autre.

#### 4.5. Pression artérielle et Fréquence cardiaque

Ces deux variables dont dépend la perfusion des tissus, sont liées puisque la PA dépend de la FC. Il existe des boucles de régulation fines pour maintenir un équilibre entre les deux et une adéquation suivant le contexte physiologique ou pathologique notamment via le système nerveux autonome ou le système rénine-angiotensine-aldostérone.

On retrouve ce lien dans cette étude, puisque chez certains animaux, la bradycardie est proportionnelle à l'hypertension associée, notamment chez les chiens du groupe ACP. En effet, les deux individus présentant l'hypertension la plus importante ont également une fréquence cardiaque très diminuée. Cette bradycardie est alors dite réflexe car secondaire à la hausse de PA. Cependant, il existe des animaux dans cette étude présentant une baisse de leur FC sans que l'on puisse identifier une hypertension associée. Cela peut s'expliquer par le fait qu'on sous-estime peut-être l'hypertension avec la technique de mesure choisie. Ainsi, il serait intéressant de réitérer cette étude avec une mesure invasive de PA permettant une détection plus fiable des épisodes d'hypertension.

Une autre cause potentielle de bradycardie dans cette étude est le réflexe oculocardiaque par stimulation vagale lors de traction sur le globe oculaire en peropératoire. Cela reste à priori tout de même rare lors de chirurgie ophtalmiques chez le chien (Clutton et al. 1988; Vézina-Audette, Steagall, Gianotti 2019).

Ainsi, concernant ces deux variables, on retrouve un lien fort entre elles chez certains animaux qui présentent des variations importantes et conjointes de FC et PA. Ceci nous pousse à

recommander une surveillance accrue per-anesthésique de ces deux paramètres lors de l'utilisation de néosynéphrine.

#### 4.6. Saturation pulsée de l'hémoglobine en oxygène

Concernant la saturation pulsée de l'hémoglobine en oxygène des animaux des deux groupes, cette dernière ne semble pas impactée par l'administration de néosynéphrine et aucune chute de cette dernière n'est relevée malgré les variations hémodynamiques relevées précédemment que ce soit à l'échelle du groupe ou individuellement.

#### 4.7. Relation dose de néosynéphrine – effets cardiovasculaires

Peu de données sont disponibles à propos de la pharmacodynamique de la néosynéphrine par voie oculaire chez l'Homme et encore moins chez le chien. La seule étude chez l'Homme qui s'intéresse à la corrélation entre concentration plasmatique et les effets cardiovasculaires observés n'a pas démontré de proportionnalité entre ces deux paramètres (Kumar 1986).

De même, dans notre étude, lorsque l'on s'intéresse à la dose théorique administrée, que ce soit dans le groupe ACP ou  $\alpha 2$ , on peut voir que les effets ne sont pas croissants en fonction des doses, malgré le fait d'avoir sélectionné les temps pour lesquels les effets étaient maximaux pour le plus d'individus et probablement imputables à la néosynéphrine (< 30min post administration de néosynéphrine). Les chiens de petit gabarit ne sont pas non plus ceux présentant forcément la plus haute augmentation de pression artérielle ou chute de la fréquence cardiaque. Cela peut s'expliquer par la variabilité du passage en systémique de la néosynéphrine comme expliquée précédemment ainsi que par l'imprécision du volume d'une goutte lors de l'administration, qui reste praticien-dépendant.

De plus, la petite taille des échantillons, 11 et 6 individus au total, ne permet pas une appréciation correcte d'éventuels effets dose-dépendants et la significativité d'une comparaison interindividuelle est alors moindre. Le caractère rétrospectif de cette étude n'assure pas une bonne répétabilité du protocole expérimental et donc de l'administration en topique de néosynéphrine.

Néanmoins, les animaux ayant reçu plus d'une goutte de néosynéphrine (2 chiens du groupe ACP), sont ceux présentant une chute la plus importante de fréquence cardiaque. Un des deux chiens présentent également la hausse la plus importante de pression artérielle. Compte-tenu du faible nombre d'études sur le sujet, comme du faible effectif de chiens présents dans notre étude, une dose-dépendance des effets cardiovasculaires de la néosynéphrine ne peut pas être

totallement écartée. Ainsi, les effets cardiovasculaires pourraient tout de même être plus marqués chez les animaux ayant reçu une dose importante de néosynéphrine, soit les animaux avec le poids le plus faible à nombre égal de goutte(s), d'où l'intérêt d'exprimer la dose de néosynéphrine en mg/kg, plutôt qu'en nombre de gouttes reçues pour chaque animal. Notons par exemple, qu'avec une seule goutte appliquée sur un animal, la dose totale de néosynéphrine peut être multipliée par plus de 4 selon le poids de l'animal. Son utilisation devra donc toujours se faire avec précaution chez les individus de petit gabarit.

Ainsi, une étude chez le chien étudiant le passage en systémique avec mesure du taux de néosynéphrine plasmatique au cours du temps serait à considérer afin de mieux comprendre ce phénomène et pouvoir l'anticiper.



## Conclusion

La néosynéphrine reste couramment utilisée en ophtalmologie vétérinaire, d'autant plus dans un contexte anesthésique lors de chirurgies oculaires. Cette étude a permis de confirmer les effets cardiovasculaires observés en médecine humaine et vétérinaire sur des chiens vigiles ou anesthésiés, dans la population de chiens de l'école vétérinaire, suite à une administration oculaire de néosynéphrine. Ces effets sont une augmentation de la pression artérielle et une bradycardie réflexe associée.

La hausse de pression artérielle est observable chez les chiens ayant reçu de l'acépromazine comme chez ceux ayant reçu de la médétomidine. Cette augmentation n'est cependant pas constante d'un individu à l'autre et le choix de la technique de mesure de pression artérielle devra être considéré dans les études futures sur ce sujet, une mesure invasive restant le gold-standard. Le fait d'observer des effets sur des animaux prémédiqués avec de l'acépromazine, hypotenseur reconnu chez le chien, laisse présager que les effets de la néosynéphrine peuvent être encore plus importants en fonction du protocole anesthésique utilisé.

Cette hausse de pression artérielle est accompagnée également, comme décrite dans la littérature, d'une bradycardie réflexe dans les deux groupes de cette étude. La bradycardie est plus marquée pour les animaux ayant bénéficié d'une prémédication avec de la médétomidine. Une attention devra donc être portée aux patients dont le protocole anesthésique comprend des  $\alpha_2$ -agonistes et recevant conjointement de la néosynéphrine.

Ce travail n'a pas mis en évidence d'effet direct de la néosynéphrine sur la saturation pulsée de l'hémoglobine en oxygène de chiens anesthésiés.

Enfin, le faible effectif d'animaux présents dans notre étude ne permet pas de révéler un lien proportionnel direct entre dose de néosynéphrine reçue et effets cardiovasculaires observés. Cependant, compte-tenu du nombre d'événements individuels per-anesthésiques cardiovasculaires morbides observés dans notre étude, l'application de néosynéphrine devrait être accompagnée d'une surveillance continue de la pression artérielle moyenne et de la fréquence cardiaque sous monitoring (mesure oscillométrique de la PAM et ECG avec auscultation cardiaque régulière). Une attention particulière devra également être portée aux patients avec des risques plus importants de passage de la néosynéphrine en systémique.

Son utilisation devra aussi toujours se faire avec précaution chez les individus de petit gabarit.  
L'utilisation d'une préparation moins concentrée en néosynéphrine pourra être recommandée (néosynéphrine 2,5%).

## Bibliographie

- ANTOINE, M. E., EDELHAUSER, H. F. et O'BRIEN, W. J., 1984. Pharmacokinetics of topical ocular phenylephrine HCl. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 1984. Vol. 25, n° 1, pp. 48-54.
- BORROMEO-MCGRAIL, V., BORDIUK, J. M. et KEITEL, H., 1973. Systemic hypertension following ocular administration of 10 per cent phenylephrine in the neonate. *Pediatrics*. 1973. Vol. 51, n° 6, pp. 1032-1036.
- BRILLMAN, Judith, SANDERS, Arthur, OTTO, Charles W, FAHMY, Hisham, BRAGG, Steven et EWY, Gordon A, 1987. Comparison of epinephrine and phenylephrine for resuscitation and neurologic outcome of cardiac arrest in dogs. *Annals of Emergency Medicine*. 1987. Vol. 16, n° 1, pp. 11-17. DOI 10.1016/S0196-0644(87)80278-0.
- CHIEN, D. S. et SCHOENWALD, R. D., 1990. Ocular pharmacokinetics and pharmacodynamics of phenylephrine and phenylephrine oxazolidine in rabbit eyes. *Pharmaceutical Research*. 1990. Vol. 7, n° 5, pp. 476-483. DOI 10.1023/a:1015808514727.
- CHRISTENSEN, L. Quist, BONDE, J. et KAMPMANN, J. P., 1993. Drug interactions with inhalational anaesthetics. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 1993. Vol. 37, n° 3, pp. 231-244. DOI 10.1111/j.1399-6576.1993.tb03707.x.
- CLUTTON, R. E., BOYD, C., RICHARDS, D. L. S. et SCHWINK, K., 1988. Significance of the oculocardiac reflex during ophthalmic surgery in the dog. *Journal of Small Animal Practice*. 1988. Vol. 29, n° 9, pp. 573-579. DOI 10.1111/j.1748-5827.1988.tb02176.x.
- COHEN, K. L., VAN HORN, D. L., EDELHAUSER, H. F. et SCHULTZ, R. O., 1979. Effect of phenylephrine on normal and regenerated endothelial cells in cat cornea. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 1979. Vol. 18, n° 3, pp. 242-249.
- FRANCI, Paolo, LEECE, Elizabeth A et MCCONNELL, J Fraser, 2011. Arrhythmias and transient changes in cardiac function after topical administration of one drop of phenylephrine 10% in an adult cat undergoing conjunctival graft. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. 2011. Vol. 38, n° 3, pp. 208-212. DOI 10.1111/j.1467-2995.2011.00607.x.
- HAYASHI, Yukio, SURNIKAWA, Koji, TASHIRO, Chikara et YOSHIYA, Ikuto, 1988. Synergistic Interaction of  $\alpha$ 1- and  $\beta$ -Adrenoceptor Agonists on Induction Arrhythmias during Halothane Anesthesia in Dogs. *Anesthesiology*. 1988. Vol. 68, n° 6, pp. 902-907. DOI 10.1097/00000542-198806000-00011.
- HEATH, P., 1936. Neo-Synephrin: Some Uses and Effects in Ophthalmology. *Transactions*

of the American Ophthalmological Society. 1936. Vol. 34, pp. 231-235.

HENGSTMANN, J. H. et GORONZY, J., 1982. Pharmacokinetics of 3H-phenylephrine in man. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 1982. Vol. 21, n° 4, pp. 335-341. DOI 10.1007/BF00637623.

HERRING, I. P., JACOBSON, J. D. et PICKETT, J. P., 2004. Cardiovascular effects of topical ophthalmic 10% phenylephrine in dogs. *Veterinary Ophthalmology*. 2004. Vol. 7, n° 1, pp. 41-46. DOI 10.1111/j.1463-5224.2004.00321.x.

KOVALCUKA, Liga, ILGAZS, Agris, BANDERE, Dace et WILLIAMS, David L., 2017. Changes in intraocular pressure and horizontal pupil diameter during use of topical mydriatics in the canine eye. *Open Veterinary Journal*. 2017. Vol. 7, n° 1, pp. 16. DOI 10.4314/ovj.v7i1.3.

KUMAR, V., SCHOENWALD, R.D., CHIEN, D.S., PACKER, A.J. et CHOI, Won W., 1985. Systemic Absorption and Cardiovascular Effects of Phenylephrine Eyedrops. *American Journal of Ophthalmology*. 1985. Vol. 99, n° 2, pp. 180-184. DOI 10.1016/0002-9394(85)90229-6.

KUMAR, Viney, 1986. Aqueous vs Viscous Phenylephrine: I. Systemic Absorption and Cardiovascular Effects. *Archives of Ophthalmology*. 1986. Vol. 104, n° 8, pp. 1189. DOI 10.1001/archophth.1986.01050200095058.

KUUSELA, Erja, RAEKALLIO, Marja, VAISANEN, Misse, MYKKANEN, Katja, ROPPONEN, Hannu et VAINIO, Outi, 2001. Comparison of medetomidine and dexmedetomidine as premedicants in dogs undergoing propofol-isoflurane anesthesia. *American Journal of Veterinary Research*. 2001. Vol. 62, n° 7, pp. 1073-1080. DOI 10.2460/ajvr.2001.62.1073.

KUUSELA, RAEKALLIO, ANTTILA, FALCK, MOLSA, et VAINIO, 2000. Clinical effects and pharmacokinetics of medetomidine and its enantiomers in dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 2000. Vol. 23, n° 1, pp. 15-20. DOI 10.1046/j.1365-2885.2000.00245.x.

LAI, Y. K., 1989. Adverse effect of intraoperative phenylephrine 10%: case report. *British Journal of Ophthalmology*. 1989. Vol. 73, n° 6, pp. 468-469. DOI 10.1136/bjo.73.6.468.

LONG, Kathryn M. et KIRBY, Rebecca, 2008. An update on cardiovascular adrenergic receptor physiology and potential pharmacological applications in veterinary critical care. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*. 2008. Vol. 18, n° 1, pp. 2-25. DOI 10.1111/j.1476-4431.2007.00266.x.

MAIANTE, A. A., TEIXEIRA NETO, F. J., BEIER, S. L., CORRENTE, J. E. et PEDROSO, C. E. B. P., 2009. Comparison of the cardio-respiratory effects of methadone and morphine in conscious dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 2009. Vol. 32, n° 4, pp. 317-328. DOI 10.1111/j.1365-2885.2008.01042.x.

MARTIN-FLORES, Manuel, MERCURE-MCKENZIE, Tara M., CAMPOY, Luis, ERB, Hollis N., LUDDERS, John W. et GLEED, Robin D., 2010. Controlled retrospective study of the effects of eyedrops containing phenylephrine hydrochloride and scopolamine hydrobromide on mean arterial blood pressure in anesthetized dogs. *American Journal of Veterinary Research*. 2010. Vol. 71, n° 12, pp. 1407-1412. DOI 10.2460/ajvr.71.12.1407.

MCMURPHY, Rose M., STOLL, Melissa R. et MCCUBREY, Raymond, 2006. Accuracy of an oscillometric blood pressure monitor during phenylephrine-induced hypertension in dogs. *American Journal of Veterinary Research*. 2006. Vol. 67, n° 9, pp. 1541-1545. DOI 10.2460/ajvr.67.9.1541.

MURRELL, Joanna C et HELLEBREKERS, Ludo J, 2005. Medetomidine and dexmedetomidine: a review of cardiovascular effects and antinociceptive properties in the dog. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. 2005. Vol. 32, n° 3, pp. 117-127. DOI 10.1111/j.1467-2995.2005.00233.x.

PASCOE, P. J., ILKIW, J. E., STILES, J. et SMITH, E. M., 1994. Arterial hypertension associated with topical ocular use of phenylephrine in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1994. Vol. 205, n° 11, pp. 1562-1564.

PEARL, Ronald G., MAZE, Mervyn et ROSENTHAL, Myer H., 1987. Pulmonary and systemic hemodynamic effects of central venous and left atrial sympathomimetic drug administration in the dog. *Journal of Cardiothoracic Anesthesia*. 1987. Vol. 1, n° 1, pp. 29-35. DOI 10.1016/S0888-6296(87)92628-7.

PLESS, Misha et FRIBERG, Thomas, 2003. Topical phenylephrine may result in worsening of visual loss when used to dilate pupils in patients with vaso-occlusive disease of the optic nerve. *Seminars in Ophthalmology*. 2003. Vol. 18, n° 4, pp. 218-221. DOI 10.1080/08820530390895235.

PLUMB, Donald C., 2011. PHENYLEPHRINE HCL. In : *Veterinary drug handbook*. Pocket 7. ed. Ames, Iowas : Wiley Blackwell. pp. 1093-1095. ISBN 978-0-470-95965-7.

RANGEL, Julia P.P., MONTEIRO, Eduardo R., BITTI, Flavia S., JUNIOR, Juarez S.N. et CAMPAGNOL, Daniela, 2020. Hemodynamic, respiratory and sedative effects of progressively increasing doses of acepromazine in conscious dogs. *Veterinary Anaesthesia*

*and Analgesia*. 2020. Vol. 47, n° 4, pp. 447-453. DOI 10.1016/j.vaa.2020.02.007.

ROBERTSON, David, 1979. Contraindication to the use of Ocular Phenylephrine in Idiopathic Orthostatic Hypotension. *American Journal of Ophthalmology*. 1979. Vol. 87, n° 6, pp. 819-822. DOI 10.1016/0002-9394(79)90361-1.

SBARAGLIA, Fabio, MORES, Nadia, GARRA, Rossella, GIURATRABOCCHETTA, Giuseppe, LEPORE, Domenico, MOLLE, Fernando, SAVINO, Gustavo, PIASTRA, Marco, PULITANO', Silvia et SAMMARTINO, Maria, 2014. Phenylephrine eye drops in pediatric patients undergoing ophthalmic surgery: incidence, presentation, and management of complications during general anesthesia. LERMAN, Jerrold (éd.), *Pediatric Anesthesia*. 2014. Vol. 24, n° 4, pp. 400-405. DOI 10.1111/pan.12329.

SCHOENWALD, R. D. et CHIEN, D. S., 1988. Ocular absorption and disposition of phenylephrine and phenylephrine oxazolidine. *Biopharmaceutics & Drug Disposition*. 1988. Vol. 9, n° 6, pp. 527-538. DOI 10.1002/bod.2510090603.

SIMPSON, Katherine M., WILLIAMS, David L. et CHERUBINI, Giunio B., 2015. Neuropharmacological lesion localization in idiopathic Horner's syndrome in Golden Retrievers and dogs of other breeds. *Veterinary Ophthalmology*. 2015. Vol. 18, n° 1, pp. 1-5. DOI 10.1111/vop.12096.

SOLOSKO, D. et SMITH, R. B., 1972. Hypertension following 10 per cent phenylephrine ophthalmic. *Anesthesiology*. 1972. Vol. 36, n° 2, pp. 187-189. DOI 10.1097/00000542-197202000-00026.

TUCKER, W.K., RACKSTEIN, A.D. et MUNSON, E.S., 1974. Comparison of arrhythmic doses of adrenaline, metaraminol, ephedrine and phenylephrine during isoflurane and halothane anaesthesia in dogs. *British Journal of Anaesthesia*. 1974. Vol. 46, n° 6, pp. 392-396. DOI 10.1093/bja/46.6.392.

VAN DER SPEK, Abraham F. L. et HANTLER, Charles B., 1986. Phenylephrine Eyedrops and Anesthesia. *Anesthesiology*. 1986. Vol. 64, n° 6, pp. 812-814. DOI 10.1097/00000542-198606000-00026.

VÉZINA-AUDETTE, Raphaël, STEAGALL, Paulo V. M. et GIANOTTI, Giacomo, 2019. Prevalence of and covariates associated with the oculocardiac reflex occurring in dogs during enucleation. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 2019. Vol. 255, n° 4, pp. 454-458. DOI 10.2460/javma.255.4.454.

YOU, Xin-Guo, FAN, Ting-Jun et JIANG, Guo-Jian, 2019. Phenylephrine induces necroptosis and apoptosis in corneal epithelial cells dose- and time-dependently. *Toxicology*.

2019. Vol. 428, pp. 152305. DOI 10.1016/j.tox.2019.152305.



# Annexes

<b>Anaesthesia &amp; recovery record</b>		Date: _____	Sheet no.: _____	<a href="#">Click here to add logo</a>																																																		
Name:	History:  Clinical findings/results/medications:	Temperament:	<b>ASA classification</b> I No organic disease II Mild systemic disease III Severe systemic disease (not incapacitating) IV Severe disease (constant threat to life) V Moribund (life expectancy < 24 h) Add 'E' for emergencies ASA Grade:																																																			
Owner:		HR: _____ RR: _____																																																				
Patient ID:		Pulse quality: _____																																																				
Species:		MM: _____ CRT: _____																																																				
Breed:		Thoracic auscultation: _____																																																				
Age: _____ Sex: _____		Temperature: _____ °C																																																				
Weight:																																																						
Anaesthetist:																																																						
Clinician:																																																						
Procedure(s):		Anticipated problems:																																																				
Pre-GA medication	Dose	Route	Time	Anaesthetic Safety Checklist completed <input type="checkbox"/>	Induction agent(s)	Dose	Route	Time																																														
.....	.....	.....	.....		.....	.....	.....	.....	.....																																													
.....	.....	.....	.....		.....	.....	.....	.....	.....																																													
.....	.....	.....	.....		.....	.....	.....	.....	.....																																													
ET tube / LMA / Mask		Size:			<input type="checkbox"/> IV catheter Position: _____ Size: _____		Breathing system:		Patient position:																																													
Cuffed / Uncuffed		Eye(s) lubricated <input type="checkbox"/>							Patient warming:																																													
<b>Anaesthesia monitoring record overleaf</b>																																																						
RECOVERY concerns & instructions:								Temperature: _____ °C																																														
								Extubation time:																																														
IV catheter care		<input type="checkbox"/> Remove once recovered <input type="checkbox"/> Maintain & flush		Post-op fluid therapy																																																		
Post-op analgesia																																																						
Other post-op care																																																						
<input type="checkbox"/> Relevant information transferred to kennel sheet / patient record		<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th colspan="5" style="text-align: center;">Monitoring during recovery</th> </tr> <tr> <th></th> <th>T+0</th> <th>T+15</th> <th>T+30</th> <th>T+45</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Time</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Heart rate</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Resp. rate</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>MM &amp; CRT</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Temp.</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Pain score</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Other</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>								Monitoring during recovery						T+0	T+15	T+30	T+45	Time					Heart rate					Resp. rate					MM & CRT					Temp.					Pain score					Other				
Monitoring during recovery																																																						
	T+0	T+15	T+30	T+45																																																		
Time																																																						
Heart rate																																																						
Resp. rate																																																						
MM & CRT																																																						
Temp.																																																						
Pain score																																																						
Other																																																						
<b>ASSOCIATION OF VETERINARY ANAESTHETISTS</b>																																																						







**AGREMENT SCIENTIFIQUE**

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

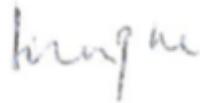
Je soussignée, Géraldine JOURDAN, Enseignant-chercheur, de l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse, directeur de thèse, certifie avoir examiné la thèse de **SCHVIRTZ Aymeric** intitulée

« **ETUDE EXPERIMENTALE RETROSPECTIVE DE L'UTILISATION DE LA PHENYLEPHRINE (NEOSYNEPHRINE) DANS UN CONTEXTE CHIRURGICAL OPHTALMOLOGIQUE : ETUDE DES INTERACTIONS AVEC L'ANESTHESIE GENERALE CHEZ LE CHIEN** » et que cette dernière peut être imprimée en vue de sa soutenance.

**Fait à Toulouse, le 04/10/2021**  
**Enseignant-chercheur de l'Ecole Nationale**  
**Vétérinaire de Toulouse**  
**Docteure Géraldine JOURDAN**



**Vu :**  
**Le Président du jury**  
**Professeur Christian VIRENQUE**



**Vu :**  
**Le Directeur de l'Ecole Nationale**  
**Vétérinaire de Toulouse**  
**M. Pierre SANS**



**Vu et autorisation de l'impression :**  
**Le Président de l'Université Paul**  
**Sabatier**  
**Monsieur Jean-Marc BROTO**  
**Par délégation, le Doyen de la faculté de**  
**Médecine de Toulouse-Rangueil**  
**Monsieur Elie SERRANO**



M. SCHVIRTZ Aymeric  
a été admis sur concours en : 2016  
a obtenu son diplôme d'études fondamentales vétérinaires le: 06/07/2020  
a validé son année d'approfondissement le: 06/05/2021  
n'a plus aucun stage, ni enseignement optionnel à valider.





---

## Étude expérimentale rétrospective de l'utilisation de la phényléphrine (néosynéphrine) dans un contexte chirurgical ophtalmologique : étude des interactions avec l'anesthésie générale chez le chien

---

**Auteur :** Aymeric Schvartz

### Résumé

Dans un contexte chirurgical ophtalmologique, la phényléphrine par voie locale (Instillation oculaire de gouttes) est un médicament couramment employé afin d'obtenir une mydriase peropératoire.

Le but de cette étude expérimentale rétrospective est d'évaluer objectivement la nature et l'intensité des effets non recherchés notamment cardiovasculaires de l'administration locale de phényléphrine, à partir des dossiers médicaux de chiens anesthésiés pour une chirurgie ophtalmologique de Janvier 2018 à Mars 2021 au Centre Hospitalier Universitaire Vétérinaire de l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse.

Les effets hypertenseur et bradycardisant de la néosynéphrine décrits dans la littérature se retrouvent sur les deux populations de chiens de cette étude, à savoir les animaux prémédiqués avec de la médétomidine, un  $\alpha_2$ -agoniste (n=6) et ceux ayant reçu de l'acépromazine (n=11). Aucun effet sur la saturation pulsée de l'hémoglobine en oxygène n'a cependant été observé.

La problématique du passage de la néosynéphrine dans la circulation systémique est peu étudiée dans la littérature et ne peut être caractérisée dans ce travail. Cependant un essai de caractérisation de la relation dose-effet en fonction du nombre de gouttes reçues et du poids de l'animal a été réalisé sans résultat significatif. La faible taille des deux groupes étudiés ici est à prendre en compte dans cette analyse.

**Mots-Clés :** Néosynéphrine ; Anesthésie ; Chien ; Pression artérielle ; Fréquence cardiaque

---

## Retrospective experimental study of the use of phenylephrine (neosynephrine) in an ophthalmologic surgical setting: study of interactions with general anesthesia in dogs

---

**Author:** Aymeric Schvartz

### Abstract

In an ophthalmologic surgical context, local phenylephrine (ocular drops instillation) is a drug commonly used to obtain intraoperative mydriasis.

The aim of this retrospective experimental study is to objectively evaluate the nature and intensity of the unintended effects, particularly cardiovascular, of local administration of phenylephrine, from the medical records of dogs anesthetized for ophthalmologic surgery from January 2018 to March 2021 at the Veterinary University Hospital of the National Veterinary School of Toulouse.

The hypertensive and bradycardia effects of phenylephrine previously described in the literature were found in both selected dog populations of this study: animals premedicated with medetomidine, an  $\alpha_2$ -agonists (n=6) and those given acepromazine (n=11). However, no effect on hemoglobin pulsated saturation in oxygen could be demonstrated.

The problem of systemic circulation passage of phenylephrine is understudied in the literature and cannot be characterized in this work. However, an attempt to characterize the dose-response relationship as a function of the number of drops received and the weight of the animal was carried out without significant results. The small size of the two groups studied here should be considered in this analysis.

**Keywords:** Phenylephrine; Anesthesia; Dog; Arterial pressure; Cardiac frequency