
MORPHINE ET MORPHINIQUES DANS LA GESTION DE LA DOULEUR PERI-OPERATOIRE CHEZ LES CARNIVORES DOMESTIQUES

THESE
pour obtenir le grade de
DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

DIPLOME D'ÉTAT

*présentée et soutenue publiquement en 2003
devant l'Université Paul-Sabatier de Toulouse*

par

Aurélie, Marie, Julie LECACHEUX
Née, le 1^{er} juillet 1976 à CAEN (Calvados)

Directeur de thèse : M. le Docteur Patrick VERWAERDE

JURY

PRESIDENT :
M. Christian VIRENQUE

Professeur à l'Université Paul-Sabatier de TOULOUSE

ASSESEUR :
M. Patrick VERWAERDE
M. Marc HENROTEAUX

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

Partie 2/2

III) Pratique de l'analgésie avec les morphiniques :

III.1) Les avantages et inconvénients des morphiniques :

III. 1.1) Indications et avantages de l'emploi des opiacés :

Les morphiniques sont recommandés lors de douleurs aiguës et intenses, superficielles et profondes, principalement en post-opératoire. Ils engendrent une analgésie profonde, dose-dépendante en particulier pour les agonistes purs. Ils diminuent la quantité d'anesthésiques à utiliser en période per anesthésique. Ils engendrent une sédation plus ou moins importante. Les morphiniques sont des analgésiques puissants présentant peu d'effets indésirables, peu de contre indications. Ils ont un coût faible à modéré, et l'approvisionnement et la détention ont été facilités par les récentes modifications légales concernant notamment l'utilisation des ordonnances sécurisées (8,45).

III.1.2) Désavantages de l'emploi des opiacés:

Un des désavantages les plus importants des morphiniques reste leur courte durée d'action et leur faible absorption par voie orale qui impose en pratique de renouveler les injections ou de réaliser des perfusions par voie IV. Une dysphorie peut être observée chez les animaux non douloureux de même, une dépression respiratoire, des effets gastro-intestinaux, une rétention urinaire, une tolérance et une dépendance sont parfois décrits en médecine vétérinaire (8).

III.1.3) Contre indications (17,24,40) :

L'utilisation des morphiniques doit être limitée chez des patients souffrant d'asthme, d'allergie ou d'insuffisance rénale sévère (à cause de la rétention urinaire après les injections), d'insuffisance hépatique sévère, de trauma crânien (car ils augmentent la production de LCR et la pression intra crânienne), de péritonite débutante, de phénomène occlusif ou chez les animaux trop jeunes ou trop âgés (6). De même l'effet sympatholytique et hypotenseur des morphiniques est à l'origine de leur contre indication relative en situation de choc traumatique. La dose de morphine employée doit être particulièrement surveillée lors de

chirurgie ophtalmologique. Les morphiniques ne sont pas recommandés lors de syndromes convulsifs (intoxication à la strychnine ou épilepsie par exemple.) Si on ne dispose pas de matériel de ventilation, mieux vaut ne pas employer les morphiniques.

III.1.4) Interactions médicamenteuses :

Les interactions médicamenteuses sont rares avec les morphiniques. Une précaution d'emploi est signalée avec les inhibiteurs de la MAO notamment avec la mépéridine. Par exemple, la prescription conjointe avec la sélégiline (Selgian*) ou l'Amitraz doivent faire l'objet de précaution (69).

Des controverses autour de l'emploi des agonistes avec les agonistes-antagonistes existent. On ne sait pas exactement si le butorphanol employé avec des agonistes purs engendre une synergie ou un antagonisme car des expériences ont montré les deux possibilités (69).

III.1.5) Intoxications :

La dose létale de la morphine chez le chien est de 110-220 mg/kg en IV ou en SC. En cas de surdosage, on peut administrer du pentobarbital et effectuer une ventilation artificielle. La naloxone est l'antidote de choix (NARCAN*).

La prise en charge de la douleur péri-opératoire repose sur une double stratégie distincte. Ainsi il convient de distinguer la gestion de la douleur per-opératoire de celle de la douleur post opératoire.

En pratique vétérinaire, il apparaît difficile d'évaluer la douleur per-opératoire. Au mieux, le clinicien pourra au travers des différents signes végétatifs de la douleur déterminer si l'analgésie mise en place est suffisante ou non. Des recommandations récentes définissant la douleur per-chirurgicale comme étant d'intensité maximale imposent de définir une thérapeutique adaptée à base de morphiniques, alpha 2 agonistes et/ou d'anesthésie locale ou régionale.

Dans le cadre de la pratique de l'analgésie post opératoire, il convient notamment de définir à priori la nature et l'intensité douloureuse susceptible d'affecter l'animal.

III.2) Chirurgies et anticipation des douleurs iatrogènes :

. Il est intéressant de connaître l'intensité douloureuse attendue à la suite d'une procédure chirurgicale donnée. Le tableau VII résume l'intensité douloureuse post opératoire en fonction du type de chirurgie. Résultat d'un travail rétrospectif, ces données permettent au clinicien d'anticiper la douleur post opératoire. Cependant, l'aspect individuel et subjectif de la sensation douloureuse est à l'origine de certaines limites de cette approche à priori. Ainsi, le clinicien devra compléter cette approche par une évaluation clinique régulière au moyen d'outils adaptés comme les échelles multidimensionnelles par exemple.

| <u>INTERVENTION CHIRURGICALE</u> | <u>INTENSITE PREVISBLE DE LA DOULEUR POST OPERATOIRE</u> |
|--|--|
| Sphère ORL | ++/+++ |
| Région Ano-rectale | ++/+++ |
| Ophthalmologie | +++ |
| Orthopédie | |
| Extrémités proximales : (femur/hanche,épaule/humérus) | +++ |
| Extrémités distales | ++ |
| Amputation (section nerfs,vaisseaux,muscles) | +++ |
| Thoracotomie | |
| Sternale | +++ |
| Latérale | ++ à +++ |
| Laparotomie | ++/+++ (à moduler en fonction de la durée de la chirurgie et de la pathologie associée) |
| Rachis cervical | +++ |
| Rachis lombaire et thoracique | ++ |
| Onychectomie | +++ |
| Ablation du conduit auditif | +++ |
| RLCA,ovariohystérectomie,castration, énucléation | ++ |
| Parages de plaies, verrues, ovariectomie | + |

Tableau VII : Prévion de la douleur engendrée en fonction de la chirurgie réalisée (39,40,65).

Légende : douleur faible= + ; douleur modérée = ++, douleur sévère= +++

Quelques notions simples permettent de prévoir l'intensité douloureuse.

Plus une cicatrice ou une blessure est centrale ou proximale plus elle est douloureuse. Ainsi, une fracture de l'humérus et sa réparation seront plus douloureuses qu'une fracture

située sur le carpe par exemple (11). Il faut aussi savoir qu'un hématome est très douloureux (39,40). Les thoracotomies, plus que les laparotomies sont très douloureuses de par les mouvements respiratoires inévitables. De même, les entérotomies et entérectomies apparaissent à l'origine de douleurs post opératoires intenses.

L'intensité de la douleur post opératoire est directement liée au site de l'intervention, à sa durée, sa nature, et aux délabrements tissulaires survenus. Quelques notions simples permettent de prévoir l'intensité douloureuse.

III.3) Mise en place du protocole analgésique :

Dans le contexte per-opératoire la douleur est intense et doit faire l'objet d'une thérapeutique systématique avec des analgésiques ou des techniques analgésiques d'une puissance élevée.

En période post-opératoire, il faudra évaluer la douleur et faire un choix d'analgésique en fonction de l'espèce, du type de douleur et de l'état physiologique de l'animal. Il convient de souligner que le choix des analgésiques et des techniques mis en œuvre sera en outre conditionné par l'expérience du clinicien (3).

III.3.1) Généralités sur le traitement de la douleur péri opératoire : les traitements non pharmacologiques .

Même s'il ne rentre pas dans le cadre exact de ce travail, il faut néanmoins rappeler que le traitement non pharmacologique de la douleur est indispensable à réaliser (chirurgie peu délabrante, irrigation des tissus...). Les analgésiques ne viennent qu'en plus de ces mesures. La méthode TLC (Tender, Love and Care) est un exemple de ce traitement non pharmacologique (97).

Le bien être physiologique et psychologique est nécessaire pour une bonne récupération post opératoire. Il faut éviter tout stress qui pourrait interférer avec l'évaluation de la douleur. La cage doit être propre, sèche, et confortable. L'endroit de l'hospitalisation doit être calme et bien ventilé. La lumière ne doit pas être trop intense, la température ne doit pas être trop élevée (18 à 22 °C) (91). L'hygrométrie doit rester entre 30 et 70 %.

Le personnel soignant doit consacrer du temps à réconforter l'animal et doit effectuer des soins éthiques, doux et non invasifs. Il est recommandé de séparer le chenil des chiens et des chats afin de réduire les stress inter espèces (30,75,91).

Une alimentation de soutien nutritive et appétante doit être régulièrement proposée aux animaux hospitalisés (75,91).

Une contention externe peut être nécessaire à la suite de chirurgie orthopédique pour éviter la douleur lors de mobilisation du foyer réparé (3,72,75,91).

III.3.2) Les principes d'une analgésie efficace :

Une analgésie per et post opératoire de qualité repose sur le respect de 5 principes élémentaires qu'il conviendra de suivre avec rigueur.

- Prévenir la douleur avant son apparition.
- Bloquer les voies de la douleur à différents étages.
- Employer un ou des principes actifs adaptés à l'espèce et à l'intensité douloureuse.
- Assurer une durée analgésique suffisante.
- Fournir des doses et assurer des intervalles thérapeutiques corrects.

Une thérapeutique analgésique devrait toujours être individualisée. Cependant, l'élaboration d'un plan analgésique individuel est régi par des règles générales qu'il convient de détailler (3,15,30,77).

► Le plan analgésique : c'est la conduite à tenir pour soulager une douleur péri opératoire. L'élaboration d'un plan analgésique suppose que le clinicien réponde en séquence à 5 questions.

• Quand administrer les analgésiques ?

La meilleure façon de soulager efficacement une douleur impose de la prévenir. Fondamentalement, la prévention est justifiée par la réduction des phénomènes d'hypersensibilisation du système nerveux afin de réduire les risques d'autoaggravation des processus douloureux notamment post opératoire.

Ainsi, il conviendra de faire en sorte que la valence analgésique du protocole anesthésique soit optimale et en place avant le début de l'agression chirurgicale. Le clinicien devra poursuivre l'analgésie après l'opération (65,75,91). En général, il est conseillé d'agir avant, pendant et après une intervention chirurgicale.

- Durée de l'analgésie :

Il n'y a pas de règle prédéfinie. Dans de nombreuses situations, l'analgésie sera poursuivie durant au moins 48 heures et adaptée à l'évaluation clinique du patient. La durée de l'analgésie post opératoire dépend de la chirurgie réalisée, mais aussi du fait que l'animal soit hospitalisé ou non ou de si la douleur est aiguë ou chronique. En terme de durée, l'analgésie per opératoire devra s'étendre dans le temps jusqu'à ce que l'analgésie post opératoire soit en place et efficace.

- A quelle fréquence administrer les analgésiques ?:

La maîtrise des données de pharmacocinétique des morphiniques permet d'adapter les rythmes d'administration. Ainsi, en post opératoire la morphine devra être administrée par voie parentérale toutes les 3-4 heures alors que les AINS le seront toutes les 24 heures (99). Le rythme d'administration dépend de la durée d'action de l'analgésique, de l'espèce considérée, de la voie d'administration utilisée et de l'intensité de la douleur. Il faut réévaluer le patient fréquemment à l'aide de grilles prévues à cet effet (77).

- Choix de l'analgésique :

Dans le cadre de la douleur per-opératoire, il convient de considérer que toutes les chirurgies sont douloureuses et que par conséquent les morphiniques sont très souvent indiqués en post opératoire. Ainsi, la morphine ou l'oxymorphone seront utilisées lors de douleur modérée à sévère et le butorphanol ou la buprénorphine le seront en complément d'une anesthésie locale par exemple lors de douleur faible à modérée. Lorsque les morphiniques ne sont pas indiqués eu égard à l'état des patients, diverses alternatives restent possibles, comme l'analgésie multimodale qui permet d'obtenir une analgésie à toxicité dispersée. La combinaison analgésique devra alors tenir compte des sites d'action, des interactions, des indications et des effets indésirables des analgésiques ainsi que de l'état du patient (77).

Lors de l'emploi de combinaison médicamenteuse comme celle de μ agonistes purs avec des agonistes-antagonistes ou avec des agonistes partiels, les effets pharmacologiques peuvent s'opposer (27).

Dans le cadre de la douleur post opératoire, le choix des analgésiques reste régi par les mêmes principes que lors de douleur per-opératoire (état clinique de l'animal, effets indésirables...). La différence concerne essentiellement l'adaptation du ou des analgésiques à l'intensité douloureuse. Ainsi selon l'approche à priori et les évaluations cliniques de la douleur, le praticien pourra sélectionner la puissance analgésique adaptée. Une recommandation récente en médecine vétérinaire indique que lors de douleur sévère, il convient de recourir à des morphiniques seuls à dose importante (notamment par des techniques d'anesthésie locale en plus) (analgésie multimodale). Lors de douleur modérée, on peut employer de faibles doses de morphiniques forts, des morphiniques faibles (tramadol) ou une combinaison AINS et morphiniques faibles sont indiqués. Lors de douleur faible, l'analgésie repose sur l'utilisation des AINS disposant d'une AMM vétérinaire voire une faible dose de morphine (30).

•Quelles voies d'administration ? :

Selon la situation clinique, le praticien aura le choix entre les voies orale, intraveineuse, intramusculaire, sous cutanée, transdermique, locale, loco-régionale, ou régionale (77). Traditionnellement, on administre les analgésiques de façon systémique par la voie sous-cutanée, intra-musculaire ou intra-veineuse. Cependant, de nouvelles voies semblent se développer en analgésie vétérinaire moderne. Ainsi, les voies locales et régionales sont depuis ces 15 dernières années de plus en plus étudiées en médecine vétérinaire. Ces voies permettent d'obtenir une analgésie efficace avec un effet de sédation moindre et de limiter les effets indésirables. De nouvelles voies parentérales telle que la voie transdermique s'est récemment développée en pratique par l'usage de plus en plus fréquent de fentanyl (12).

Cliniquement, deux voies distinctes d'administration peuvent être utilisées afin de réaliser une analgésie multimodale ou d'améliorer la durée de l'analgésie. Par exemple lors de douleur articulaire, il est possible d'utiliser à la fois la voie locale et la voie systémique pour un effet maximum (99).

III.3.3) Les différents opiacés et leur emploi pratique en péri opératoire.

III.3.3.1) Généralités :

En pratique, il apparaît essentiel de disposer d'au moins un médicament agoniste μ pour traiter les douleurs modérées à sévères (97).

| Type d'opiacé | Molécule | Activité analgésique | doses | Durée d'analgésie |
|-------------------------------|----------------------------|----------------------|------------------------------------|-------------------------------------|
| Agonistes purs | Morphine [°] | 1 | 0,2 à 2 mg/kg IM SC (IV per op) | 2 à 6 heures :réévaluer le patient. |
| | Mépidine [°] | 0,2 | 2 à 6 mg/kg IM SC | 0,5 à 2 heures |
| | Fentanyl [°] | 100 | 0,02 à 0,08 mg/kg IV IM SC | 1 à 2 heures |
| | Oxymorphone | 10 | 0,05 à 0,2 mg/kg IV IM SC | 2 à 6 heures |
| Agonistes-antagonistes | Butorphanol | 5 | 0,2 à 0,8 mg /kg IV IM SC | 0,25 à 4 heures |
| | Pentazocine [°] | 0,25 | 1,5 à 3 mg/kg IV IM SC | 1 à 6 heures |
| | Nalbuphine [°] | <1 | 0,1 à 2 mg/kg IV IM SC | 1 à 2 heures |
| | Nalorphine | 0,8 | 11 à 22 mg/kg | 2 à 3 heures |
| | Buprénorphine [°] | 30 | 0,005 à 0,02 mg/kg IV IM SC | 6 à 8 heures |
| Antagoniste pur | Naloxone [°] | 0 | 0,04 mg/kg IM IV | immédiate |

Tableau VIII : Rappel sur les morphiniques(8,65,95) (° signifie commercialisé en France)

Divers travaux détaillent les aspects purement pratiques de l'utilisation des morphiniques en médecine vétérinaire. Nous avons limité cette partie à quelques exemples choisis parmi les très nombreuses publications. Ainsi, les agonistes purs peuvent être employés en pré et per opératoire en combinaison avec de l'acépromazine, du dropéridol ou du diazépam. Nous détaillerons cette utilisation dans le cadre de la neuroleptanalgie et de la pré-médication.

Pour une longue durée d'analgésie notamment post opératoire, les agonistes partiels et les agonistes/antagonistes sont très souvent prescrits. Ils ont deux types d'effets sur les récepteurs et sont recommandés pour le post opératoire. Ils ont un effet antagoniste pour le respiratoire et la sédation et un effet agoniste pour l'analgésie (94).

Les morphiniques de palier I ou II tels que la codéine, la dihydrocodéine le dextropropoxyphène s'avèrent peu employés en période péri opératoire. Faiblement analgésiques, leur pharmacocinétique et leur galénique n'en font pas des morphiniques de choix en péri opératoire (97).

III.3.3.2) Données bibliographiques concernant l'utilisation pratique des principaux morphiniques :

La morphine : Une étude a conclu que 0,3 à 0,8 mg/kg procurait une bonne analgésie sur 70% des chiens pendant 4 heures après une chirurgie orthopédique (27). Une autre a conclu à 7 heures d'analgésie après une arthrotomie à la dose de 0,3 mg/kg et qu'à la dose de 0,15 mg/kg en IV, on obtenait 4 heures d'analgésie après une thoracotomie (27). Elle assure une analgésie somatique et viscérale pour 4 à 8 heures de bonne qualité aussi bien chez le chien que chez le chat (97).

La mepéridine : Certaines études ont montré son inefficacité 90 minutes après administration et une faible action après deux heures post-opératoire. Cependant, si elle est employée en analgésie préventive, les scores douloureux sont moindres en post opératoire (27). En IM, elle apporte une bonne analgésie, surtout viscérale et une sédation de une à deux heures. Elle est spasmolytique sur l'intestin et est en fait un analgésique pertinent pour des interventions sur le système digestif (97).

L'oxymorphone : Elle semble particulièrement efficace en périurale selon certains auteurs. Après une orthopédie, elle procure 5 heures d'analgésie en IM. Comparée au

butorphanol, elle a une action plus intense et plus longue (27). On peut également l'utiliser en bolus IV ou en titration.

La méthadone : Elle procure une bonne analgésie pour les douleurs modérées pendant au moins 4 heures. En pré opératoire à la dose de 1 mg/kg en IV suivi de doses de rappel à 0,25 à 0,5 mg/kg , l'animal présente une analgésie pendant 120 à 180 minutes (97).

La buprénorphine : Administrée à la dose de 10 µg/kg 30 minutes avant la fin de l'anesthésie, la buprénorphine procure une bonne analgésie à 15 minutes en post opératoire. Cependant seulement la moitié des chiens s'avèrent soulagés à 45 minutes même si certains sont toujours soulagés 4 heures après l'injection (27). Dans une étude, elle procurerait moins d'analgésie que la morphine ou la pentazocine durant les 4 premières heures post opératoires après une orthopédie. Ainsi la buprénorphine n'apparaît efficace que pour les douleurs faibles à modérées mais demeure intéressante en pratique pour son action d'une durée de 8 à 10 heures (94).

Le butorphanol : il agit immédiatement et a une durée d'action identique à celle de la pentazocine. Le butorphanol est analgésique somatique et viscéral aux fortes doses. L'analgésie est excellente et il permet en cas de nécessité d'antagoniser la morphine tout en développant sa propre analgésie. L'effet plateau limite les risques dus à son emploi. On peut l'administrer sans problème jusque 4-5 fois par jour sur un animal douloureux (97).

De nombreux travaux expérimentaux et cliniques démontrent la pertinence de diverses combinaisons analgésiques qui induisent une analgésie meilleure pour des doses moindres. Il faut savoir que l'on peut combiner les molécules entre elle pour obtenir un meilleur résultat. Il apparaît pertinent par exemple de combiner les morphiniques et les AINS par exemple. On peut aussi combiner les voies d'administration avec une même molécule : on peut par exemple combiner la morphine par voie intra articulaire et sous cutanée après une arthrotomie. Ces combinaisons médicamenteuses sont à l'origine de la notion d'analgésie multimodale ou balancée.

III.4) L'analgésie multimodale (3,12,59,78,97) :

III.4.1) Généralités :

L'analgésie multimodale est aussi dite à toxicité dispersée. La sensation douloureuse implique de nombreuses voies physiologiques, de nombreux mécanismes et systèmes de transmission. Il apparaît clair qu'une seule classe analgésique ne suffira pas forcément à venir à bout de la douleur.

Il est apparu lors d'études réalisées en médecine humaine que certains patients sont réfractaires au traitement par un seul analgésique ou montrent trop d'effets indésirables à la suite de doses relativement fortes d'un analgésique donné (15). Les thérapeutes ont donc combiner les molécules pour être plus efficaces. Il apparaît aussi possible de combiner les analgésiques notamment les opiacés, les $\alpha 2$ agonistes, les anti inflammatoires non stéroïdiens et les techniques locales et régionales (15). On parle d'analgésie balancée (30,89).

En pratique, les associations les plus fréquemment employées sont des associations d'AINS et d'opiacés. Les opiacés font l'objet d'un effet d'épargne et de synergie lorsqu'ils sont combinés avec les AINS (97). Les opiacés agissent au niveau central pour limiter l'arrivée des influx nociceptifs et pour diminuer l'hypersensibilité tandis que les AINS agissent plutôt en périphérie pour limiter les changements neuronaux induits par l'arrivée de l'information douloureuse.

En pratique, quand la douleur est très intense, il est possible d'ajouter en plus une analgésie/anesthésie (locale) qui bloquera les nerfs correspondants (ex :douleur thoracique et drain intra-thoracique). Le problème le plus important à gérer dans le cadre de l'analgésie multimodale reste la différence de latence et de durée d'action des différents médicaments associés.

Les récentes avancées dans la compréhension de la nociception montrent qu'il est plus efficace de prévenir la douleur que de la guérir. Il est souvent plus difficile de contrôler la douleur lorsqu'elle est en place (31).

L' analgésie balancée notamment per-opératoire permet de diminuer la sensibilisation du système nerveux central et périphérique pendant la chirurgie. La gestion post-opératoire de la douleur en paraît alors plus aisée. Les recommandations vétérinaires actuelles en matière de prise en charge de la douleur périopératoire indiquent que l'analgésie devrait être en place

avant le premier stimulus nocif afin de protéger la corne dorsale d'un effet sensibilisant et réduire la sévérité de l'inflammation des tissus. Cette approche est justifiée par la réduction de l'hyperalgie post opératoire par exemple (91,94). L'emploi d'un morphinique avec un tranquillisant en pré opératoire par exemple permet en outre de réduire les doses d'agent d'induction ou d'entretien de l'anesthésie (17,20,25,31,47).

Certaines études suggèrent de plus d'employer une association kétamine + opiacés en pré opératoire et cela pour diminuer la quantité d'analgésique nécessaire en post opératoire (31).

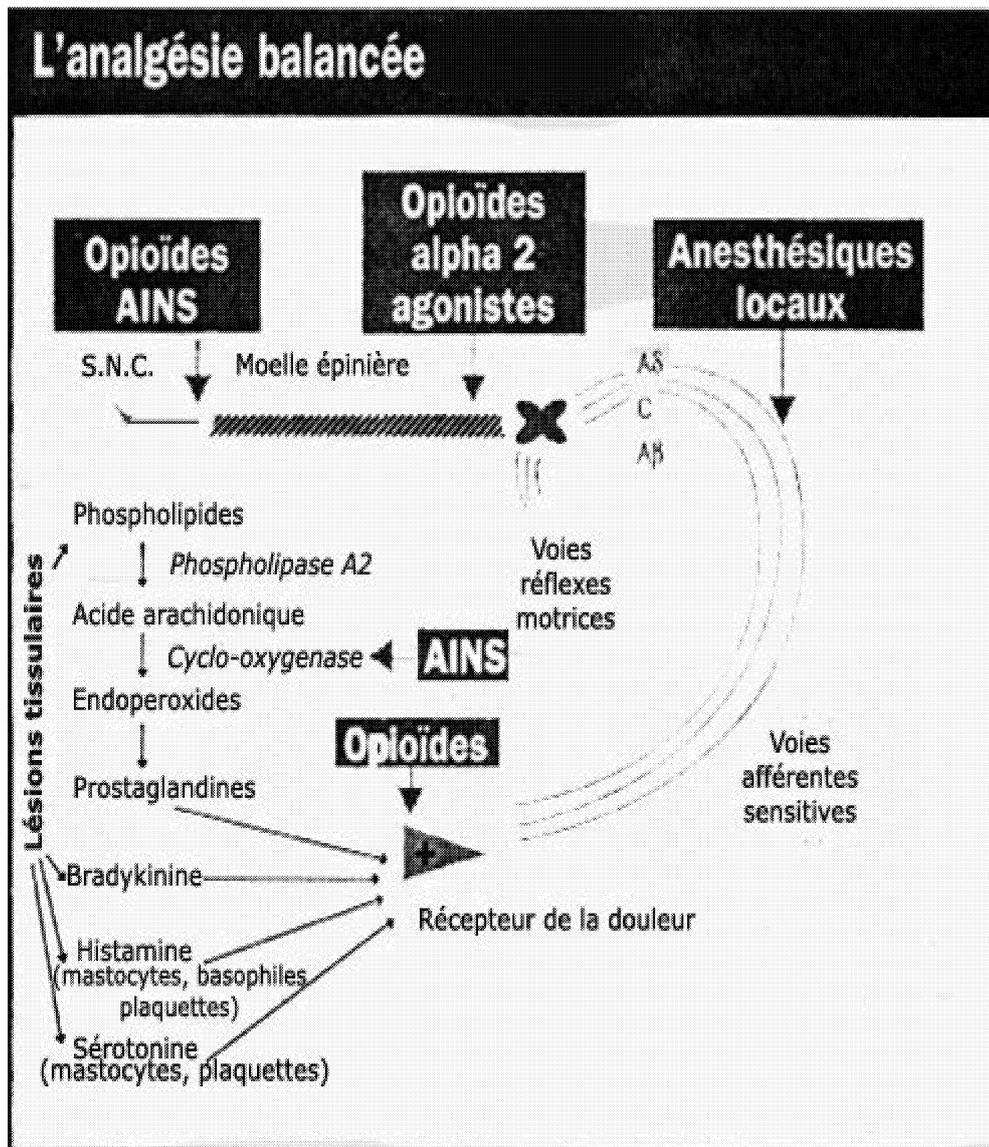


Figure XV : Principe de l'analgésie balancée (20).

III.4.2) Exemples de combinaisons analgésiques :

De très nombreuses combinaisons ont été décrites en médecine vétérinaire. Il est également possible lors de douleur modérée d'associer des opiacés et des AINS.

Une analgésie balancée s'avère d'autant plus efficace qu'elle implique diverses molécules aux cibles pharmacologiques différentes (78). Il est recommandé de réaliser une combinaison de médicaments agissant au moins à 3 étages différents des voies de la douleur lorsque la douleur est sévère. Des anesthésiques locaux et des opiacés en épidurale ou de la clonidine extradurale avec des opiacés ou des anesthésiques locaux ou les deux peuvent être indiqués lors de douleurs sévères (72). Classiquement, en pratique, l'analgésie multimodale peut être réalisée en administrant (per os ou par voie parentérale) des AINS et des opiacés ou

du chlorhydrate de morphine avec des anesthésiques locaux ou bien on peut réaliser l'association AINS et tramadol par exemple (99). L'association AINS et morphine apparaît comme étant particulièrement efficace lors de douleur péri-opératoire (94). Lors de chirurgie dentaire, ophtalmique ou faciale, il est recommandé d'associer un AINS (carprofène, kétoprofène) aux opiacés car dans ce cadre, ils peuvent être moins efficaces (75).

Les différentes associations possibles sont également aspirine+codéine chez le chien ou encore des anesthésiques locaux avec des AINS ou des alpha 2 agonistes (12). Il est possible d'optimiser cette analgésie en ajoutant à toutes ces associations des médicaments qui préviennent l'hypersensibilité telles les benzodiazépines, les anesthésiques locaux ou la kétamine.

Les morphiniques peuvent faire partie de tout protocole de prémédication. Comme leur effet est dose-dépendant pour les agonistes purs, alors on peut passer de 0,2 mg/kg pour des douleurs modérées à 0,8 pour des douleurs sévères. Certains auteurs (89) conseillent d'utiliser la morphine à la dose de 0,3 mg/kg voire 0,5 mg/kg par IM 20 minutes avant l'anesthésie. Le fait d'associer deux morphiniques entre eux peut aussi être synergique : par exemple l'oxymorphone et le butorphanol. Leur association quelles que soient les doses s'avère synergique. Il faut employer deux molécules de même groupe (par exemple associer un agoniste pur avec un autre agoniste pur : morphine et fentanyl par exemple). De plus, le fait d'y ajouter de l'acépromazine potentialise non seulement l'effet sédatif des morphiniques mais aussi leur action analgésique. C'est le principe de la neuroleptanalgie(110).

L'ensemble des protocoles proposés en médecine vétérinaire peut être résumé par la liste des sites d'action des différents analgésiques ou techniques analgésiques.

Ainsi à l'étage local : L'analgésie peut être obtenue par une chirurgie soignée et l'interruption de la transduction du signal algique dès son initiation par des morphiniques ou des anesthésiques locaux ou des AINS administrés par voie locale.

A l'étage médullaire: L'analgésie peut être obtenue par une administration régionale (épidurale) d'opioïdes, de kétamine, d'anesthésiques locaux ou d'alpha-deux agonistes. De même, une action à l'étage médullaire peut être réalisée par une administration systémique de morphinique ou d'alpha deux agoniste.

A l'étage central : Une analgésie centrale peut être réalisée par l'administration systémique de très nombreux médicaments comme les morphiniques, les AINS, les antidépresseurs tricycliques, la kétamine et les benzodiazépines par exemple.

III.5) L'analgésie pré et per opératoire :

La pré médication en pré-anesthésie a différents objectifs : réduire l'anxiété du patient, permettre une induction en douceur, procurer une bonne analgésie, réduire la dose des agents d'induction et d'entretien analgésique, réduire les effets indésirables des anesthésiques, réduire les effets délétères de la chirurgie. Chez les animaux choqués ou traumatisés, la pré-médication n'est pas toujours nécessaire (33).

III.5.1) L'analgésie pré anesthésique (59) :

III.5.1.1) Généralités :

Le concept d'analgésie préventive repose sur le principe d'une sensibilisation du système nerveux central et périphérique pendant la chirurgie.

Les travaux de Woolf ont introduit ce concept d'analgésie préventive, en même temps qu'ils précisaient les fondements physiopathologiques de l'analgésie balancée (77,99). Il est actuellement recommandé de limiter par une approche thérapeutique l'hypersensibilisation périphérique et centrale (77). Crile, 100 ans auparavant avait déjà remarqué qu'une analgésie précoce permettait de réduire le choc post-chirurgical. Bien qu'encore très discutée en médecine humaine, l'analgésie préventive apparaît très recommandée en cas de chirurgie abdominale et laryngologique mais serait moins efficace lors de chirurgie thoracique (12). La réalisation d'un bloc nerveux ou l'administration d'un morphinique avant l'atteinte tissulaire réduit la neuroplasticité qui conduit à l'hypersensibilité. Cependant, il est raisonnable de penser qu'une faible dose de morphinique ne suffit pas à elle seule à prévenir ces processus d'auto aggravation de la douleur. Il convient souvent d'avoir une approche de thérapie multimodale pour contrôler ce type d'événement (72).

L'analgésie préventive permettrait donc d'éviter que le changement du système nerveux central ne se produise lors d'agression chirurgicale du corps. Ce changement induisant une douleur plus sévère et plus durable. De plus, on peut espérer également diminuer l'inflammation qui augmente les phénomènes d'hypersensibilité. La pré médication, si elle est effectuée avec des opiacés, permet de diminuer l'anxiété du patient, de produire une bonne analgésie avant même que l'événement douloureux ne se produise et d'achever une sédation complète (33,47).

Dans le cadre de l'analgésie préventive, l'emploi précoce d'un opiacé avec un tranquillisant en pré opératoire permettra de réduire les doses d'agents d'induction ou de maintien de l'anesthésie (47). Ainsi la sécurité anesthésique du patient sera augmentée. Selon Hall et al., si on prémédique un chat avec une combinaison butorphanol+ acépromazine ou morphine+acépromazine alors la dose de propofol pour l'induction anesthésique est significativement réduite (17).

Il faut cependant garder à l'esprit qu'en pratique une seule injection antérieurement à la chirurgie ne suffira pas généralement à gérer la douleur pendant toute la période chirurgicale. Une gestion per opératoire (réinjection de morphinique) et post-opératoire de la douleur chirurgicale est indispensable.

II.5.1.2) Cas particulier de la neuroleptanalgie (2,33) :

Dans le cadre de l'analgésie préventive, la neuroleptanalgie (combinaison d'un neuroleptique et d'un morphinique) est une méthode utilisée depuis de très nombreuses années en médecine vétérinaire.

L'association avec un neuroleptique permet de potentialiser l'effet sédatif des morphiniques et de prévenir l'effet émetisant.

La neuroleptanalgie peut être utilisée dans deux grands types d'indications : la prémédication anesthésique et la réalisation de gestes peu douloureux nécessitant cependant une contention chimique.

Lorsqu'une anesthésie générale est réalisée à la suite d'une neuroleptanalgie, la prémédication permet non seulement d'optimiser la myorelaxation mais aussi l'analgésie per-opératoire. Un protocole de neuroleptanalgie induit une analgésie précoce (avant la chirurgie) et répond en outre au principe d'analgésie multimodale lorsqu'elle est associée à un anesthésique général.

Diverses combinaisons ont été décrites dans la littérature vétérinaire. Classiquement, il est possible de combiner l'acépromazine ou le dropéridol à la morphine, l'oxymorphone, le fentanyl ou le butorphanol. Diverses autres combinaisons sont décrites mais restent utilisées uniquement dans les pays anglo-saxons (tableau IX). Selon la nature et la dose du morphinique utilisé dans la combinaison, il est parfois utile d'administrer conjointement un anticholinergique (glycopyrrolate, atropine) afin de prévenir le risque de bradycardie (2,113).

Les effets recherchés et indésirables de la neuroleptanalgie sont dose-dépendants. A dose élevée une neuroleptanalgie déprime fortement le SNC et peut induire une perte de conscience (33).

L'animal sous neuroleptanalgie reste immobile : en quadrupédie ou en décubitus (sterno abdominal ou latéral). L'animal est ataxique et il présente une suppression prononcée et générale de la douleur (comme lors de légère narcose) (2).

Une neuroleptanalgie incluant le fentanyl permet de pratiquer des endoscopies et des excisions d'abcès superficiels (2,113). La neuroleptanalgie peut être partiellement ou complètement reversée par l'administration d'antagonistes. L'utilisation de nalorphine, de naloxone, de 4-aminopyridine est possible pour reverser les effets de l'innovar vet. Il convient de souligner que les effets du neuroleptique ne sont pas antagonisés par la naloxone (2). L'administration successive de naloxone et de 4 aminopyridine entraîne un retour immédiat à une posture normale (2).

| combinaison employée | Puissance analgésique | Puissance sédatrice |
|---|------------------------------|----------------------------|
| Etorphine+ méthotrimeprazine (Immobilon*) | 1000-80 000 | Non déterminé |
| Fentanyl+fluanisone (Hypnorm*) | 100 | 200 |
| Fentanyl+ dropéridol (Innovar vet*) | 100 | 2000 |

Tableau IX : Neuroleptanalgies particulières (20).

II.5.1.3) Exemples de protocole d'analgésie pré- opératoire :

Si un morphinique est un élément clef de l'analgésie per-opératoire, comme nous venons de l'évoquer, différents travaux soulignent la pertinence d'une analgésie précoce. Cette analgésie peut notamment être réalisée dès le temps préparatoire à l'anesthésie. Ainsi différents protocoles utilisés en médecine vétérinaire ont été décrits.

- 1) morphine (0,2 à 0,3 mg/kg) IM+ ACP (0,03 mg/kg)IM
- 2) acépromazine (0,05 mg/kg) + oxymorphone(0,2mg/kg)
acépromazine + butorphanol (0,2 mg/kg) en IV
acépromazine+ hydromorphone (0,1 mg/kg) (112,114)

Il semblerait que l'association ACP + butorphanol soit à l'origine d'une réduction de l'incidence de l'excitation et de l'halètement par rapport à une combinaison ACP + oxymorphone. Cette dernière est par ailleurs à l'origine d'une sédation poussée (112).

3) Chez le chat, on peut employer un mélange d'oxymorphone (0,165mg/kg) avec du triflupromazine (1,1 mg/kg) puis on administre de la kétamine en IV.

- oxymorphone 0,1 mg/kg IM + glycopyrrolate 0,011 mg/kg IM
ou oxymorphone 0,1 mg/kg IV + ACP 0,05 mg/kg IV

- 3) mépéridine: 5 mg/kg IM+ ACP 0,05 mg/kg IM
ou méperidine 4,4 mg/kg IM + atropine 0,04 mg/kg IM

La mépéridine s'avère sédatrice utilisée comme pré anesthésique. Elle reste peu efficace en matière d'analgésie (clairance rapide et faible analgésie) (8).

4) Fentanyl 2 µg /kg IV+ ACP 0,05 mg/kg IM. Cette combinaison peut dans certains cas permettre d'induire une anesthésie générale.

- 5) Butorphanol: 0,22 mg/kg IM+ atropine 0,04 mg/kg IM.
- 6) Buprénorphine: 0,01 mg/kg IM+ACP 0,03 mg/kg IM
- 7) ACP (0,05 mg/kg)+ butorphanol (0,05)+oxymorphone (0,05) (110)

Lors de l'emploi d'un morphinique en pré-opératoire, certains auteurs recommandent de systématiquement l'associer avec du glycopyrrolate (0,01 mg/kg) ou de l'atropine (0,02 mg/kg) afin de lutter contre la bradycardie induite par les morphiniques. Cependant en médecine vétérinaire, l'utilisation systématique d'anticholinergique à dose fixe reste très discutée. Différents auteurs conseillent de ne les administrer qu'après objectivation de la

bradycardie. Ce débat repose pour l'essentiel sur l'évaluation de la balance bénéfice/risque de l'usage systématique qui à ce jour n'a jamais été réalisée (75,112).

Selon la durée de l'anesthésie générale la fréquence d'administration de morphinique dépendra de la molécule choisie en pré-opératoire. Le fentanyl nécessite des injections répétées ou une perfusion continue. En pratique vétérinaire française, il est aussi possible de choisir de poser un patch 12 heures avant l'opération afin d'assurer une analgésie pré, per et post-opératoire.

Une étude effectuée chez le chat par Taylor a montré que la buprénorphine en pré-anesthésie fournit une analgésie de meilleure qualité que la morphine (80). Lors d'administration d'un opioïde avec de l'acépromazine, l'effet de l'opiacé induit un état de sédation et d'analgésie renforcé (15).

III.5.2) L'analgésie per et post opératoire :

III.5.2.1) Généralités :

Une anesthésie générale ne comprend pas forcément une bonne analgésie. Une anesthésie entraîne une perte de conscience. L'animal n'a pas la conscience de la douleur mais celle-ci sera transférée au SNC car les anesthésiques généraux ne bloquent pas l'arrivée des stimuli nociceptifs (31). Les processus d'hypersensibilité peuvent alors se développer au niveau de la moelle épinière et du cerveau et la perception de la douleur post-opératoire sera alors plus élevée. Certains agents anesthésiques ont un pouvoir analgésique (kétamine ou tilétamine) qui reste cependant insuffisant en période per-opératoire. Les morphiniques peuvent dans ce contexte être utilisés pour optimiser la valence analgésique en per-opératoire.

En fait, les analgésies pré et postopératoire sont très liées au protocole anesthésique utilisé et à la composante analgésique qu'il contient.

III.5.2.2) Exemples de protocole d'analgésie per et post opératoire :

De très nombreux protocoles d'analgésie per-opératoires sont décrits et utilisés en médecine vétérinaire. Certains permettent non seulement d'assurer une couverture analgésique pendant mais aussi durant les premières heures post opératoires.

Pour illustrer ces très nombreux protocoles, il est possible d'analyser diverses propositions de protocoles dans le cadre d'une chirurgie de convenance : l'ovariohystérectomie de chatte.

Exemple 1 : Une chatte est pré-médiquée avec de l'acépromazine puis l'induction anesthésique est réalisée avec du thiopental et maintenue avec de l'halothane. Aucun de ces médicaments n'a de pouvoir analgésique. Le praticien peut alors décider d'administrer de la péthidine en prémédication. Cependant, sa durée d'action est courte. Il conviendra dans ce cas de réadministrer de la péthidine en phases anesthésique et postopératoire également. Il est aussi possible d'administrer de la morphine IV (0,05 mg/kg) après l'induction et avant de débiter la chirurgie puis de répéter cette administration toutes les 4 heures en post opératoire.

Exemple 2 : dans le cas où pour l'induction et la maintenance, on utilise une association kétamine+médétomidine, le clinicien dispose d'une très bonne analgésie per-opératoire. En outre, la kétamine a un rôle dans la prévention de la sensibilisation centrale. En postopératoire, surtout si on renverse l'effet de la médétomidine avec de l'atipamézole, l'analgésie post opératoire sera insuffisante. Selon l'intensité douloureuse, l'emploi d'un AINS pourra être suffisant notamment dans la période post opératoire tardive. On peut aussi employer la morphine à une dose de 0,05 à 0,1 mg/kg (conférence 4 AVET).

Les opiacés inclus dans le protocole anesthésique permettent également de réduire les doses d'anesthésiques généraux (effet d'épargne). Cette potentialisation s'avère utile chez les animaux traumatisés, cardiaques ou gériatriques car elle permet de réaliser une anesthésie à toxicité dispersée. La morphine ou le fentanyl permettent par exemple de diminuer la quantité d'isoflurane employée pour la maintenance de l'ordre de 30%.

II.5.2.3) Importance de l'analgésie per et post opératoire et mise en pratique :

L'intérêt et l'importance médicale de l'analgésie per et post opératoire sont illustrés par de très nombreux travaux expérimentaux et clinique.

Il a ainsi été démontré l'importance d'une analgésie de qualité sur la réduction de la morbi mortalité per et post opératoire. De même, une bonne analgésie per opératoire diminuerait l'occurrence de métastases secondaires à une chirurgie oncologique (31).

L'importance de l'analgésie per et post opératoire réside dans la réduction du traumatisme opératoire qui passe non seulement par une manipulation délicate des tissus par le chirurgien mais aussi par une prise en charge pharmacologique du patient par l'anesthésiste (30).

► **Action des morphiniques sur le système cardiovasculaire pendant l'anesthésie :**

Lors d'anesthésie générale, la bradycardie et l'hypotension s'avèrent plus fréquentes lors d'utilisation d'opiacés.. Une fluidothérapie suffit généralement pour maintenir un bon retour veineux lors d'administration de morphine mais la mépéridine par exemple ne doit pas être administrée en IV en per opératoire car elle déprime la contractibilité du myocarde. La morphine et la mépéridine peuvent être utilisées dans la gestion de la douleur per opératoire mais aussi post opératoire.

L'oxymorphone et le fentanyl semblent moins enclins à provoquer une hypotension chez les animaux anesthésiés. La bradycardie s'avère moins fréquente et peut nécessiter l'emploi d'anticholinergiques. Ces opiacés peuvent être sélectionnés pour réaliser l'analgésie per opératoire le plus souvent (30).

► **Induction anesthésique:**

Lors de la préparation de l'animal à l'induction anesthésique, le clinicien doit privilégier une certaine sédation pré anesthésique afin de pouvoir manipuler l'animal avec un minimum de stress qui apparaît toujours délétère lors de l'induction. Si la sédation n'est pas suffisante, le clinicien peut augmenter la dose d'opiacé ou de tranquillisant (neuroleptanalgie). Lors de l'induction, seuls les opiacés et les anesthésiques dissociatifs sont analgésiques contrairement au propofol, thiopental, étomidate, benzodiazépines et anesthésiques volatils (31,97). Si les morphiniques se révèlent capables d'induire l'inconscience chez l'homme, ils ne le réalisent que très rarement chez l'animal sain. Chez les patients débilisés, certaines combinaisons de neuroleptanalgie (hydromorphine/ACP) permettent d'induire une inconscience. Très généralement les morphiniques du protocole

anesthésique renforcent le pouvoir d'inconscience des anesthésiques généraux injectables non volatils (114).

► **Maintenance ou entretien de l'anesthésie :**

Elle est assurée par des anesthésiques injectables ou volatils qui n'ont pas de pouvoir analgésique significatif. C'est pourquoi, il importe de prévoir une valence analgésique per-opératoire.

Cette valence analgésique peut être obtenue grâce à la poursuite de l'effet analgésique des prémédications pendant le temps opératoire ou par une administration per-opératoire des morphiniques. Les opiacés administrés par bolus itératifs ou en perfusion continue se révèlent particulièrement efficaces pour entretenir une analgésie per-opératoire. Dans cette situation, des morphiniques à T_{1/2} courts sont généralement utilisés. Ainsi, l'utilisation de fentanyl, sulfentanyl, alfentanil ont été décrites en médecine vétérinaire mais reste impossible à pratiquer en France du fait de l'impossibilité de s'en procurer pour un vétérinaire.

Dans la pratique vétérinaire française, la valence analgésique per opératoire par des morphiniques ne peut être réalisée qu'avec le chlorhydrate de morphine par voie parentérale ou le fentanyl par voie transcutanée. Selon la nature et la durée de la chirurgie, cette valence analgésique peut ou doit être complétée (analgésie multimodale).

Le recours à des techniques d'anesthésie ou d'analgésie locales en période per-opératoire permet d'administrer des anesthésiques locaux, des morphiniques ou une combinaison des deux et ainsi d'optimiser l'analgésie per-opératoire. Il convient en outre de souligner que ces techniques d'administration locale permettent aussi de réaliser ou d'optimiser l'analgésie post opératoire (14,40,51,65).

Tombée plus ou moins en désuétude depuis une dizaine d'années en pratique vétérinaire des carnivores domestiques, les techniques d'anesthésie locale restent sûres, peu coûteuses et permettent de soulager des patients à risque. Le développement récent d'une prise de conscience de l'importance de l'analgésie en pratique vétérinaire est à l'origine d'une réactualisation de ces techniques. Parmi les techniques d'anesthésie locale on distingue les anesthésies locales, loco-régionales et régionales. Les morphiniques peuvent être employés

seuls ou combinés à des anesthésiques locaux et administrés par voie locale ou loco-régionale (13,29,79).

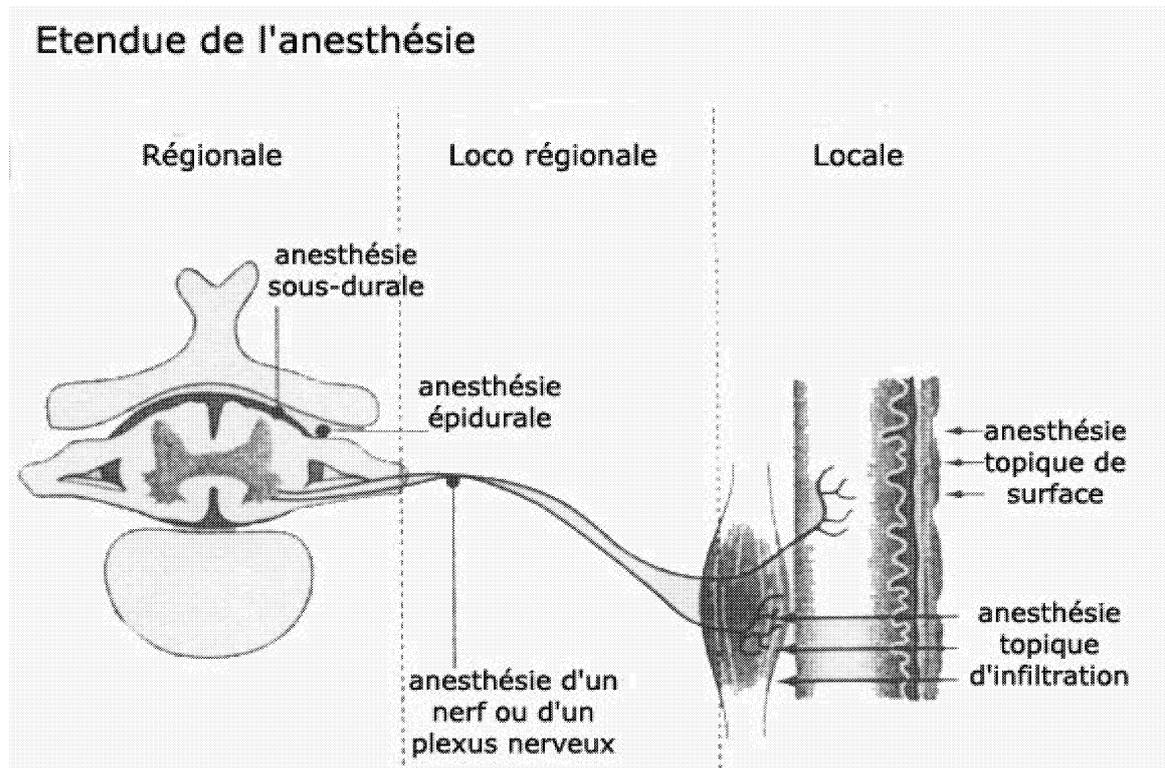


Figure XVII : Sites d'administration pour la réalisation des anesthésies loco-régionales ou régionales (102).

Selon le site d'administration, l'étendue de la partie du corps anesthésiée ou analgésifiée varie. Une administration locale permet d'obtenir une analgésie sur une zone peu étendue (anesthésie des rameaux terminaux des nerfs sensitifs et moteurs). Une administration loco-régionale induit une analgésie sur une partie plus étendue du corps mais qui reste unilatérale. Une administration régionale (épidurale ou rachianesthésie) est à l'origine de l'analgésie sur une zone étendue et bilatérale du corps. En médecine vétérinaire, l'utilisation des morphiniques est essentiellement décrite pour les voies d'administration régionale et locale.

III.6) Analgésie régionale avec les opiacés : (14,40,51,65)

La suppression au niveau médullaire des influx nerveux afférents issus des stimuli douloureux permet de soulager plus complètement la douleur per et post opératoire (14,29). Les opiacés dont on a découvert des récepteurs dans la moelle épinière peuvent être

administrés par voie régionale.(14,29). Ces méthodes analgésiques bien que plus techniques que les injections parentérales permettent de retirer un bénéfice analgésique important. L'administration régionale de morphiniques seuls ou combinés avec des anesthésiques locaux constitue un moyen analgésique sûr qui nécessite des doses moindres de morphiniques et qui engendre moins d'effets indésirables (14,107).

III.6.1) Indications:

Les techniques d'administration régionale peuvent être utilisées pour la gestion de la douleur pré, per et post opératoire. En pré opératoire, elles nécessitent une sédation ou peuvent être réalisées à l'induction de l'anesthésie. En post opératoire, elles doivent être pratiquées avant le réveil de l'animal. L'utilisation pré et/ou per opératoire de ces techniques permet de diminuer de 40 à 70 % (79) les doses d'anesthésiques nécessaires et de maintenir une analgésie post-opératoire d'une durée suffisante. L'étude de Valverde (88) montre que la morphine en épidurale permet de réduire significativement les besoins en halothane. Le réveil est alors de meilleure qualité et plus rapide (29,65,67). Différents travaux mettent en évidence que l'efficacité analgésique est meilleure en pré-opératoire (analgésie préventive) (69).

Ces techniques sont indiquées pour obtenir une analgésie des parties postérieures du corps lors de laparotomies, d'ostéosynthèses des membres pelviens, de réparations de ruptures de ligaments croisés, des arthrotomies par exemple(73). Ces techniques peuvent aussi être utilisées pour les parties antérieures : thorax, abdomen antérieur ou membres thoraciques Peu développées en médecine vétérinaire, ces indications supposent de n'utiliser que des opiacés et une surveillance respiratoire (29,65,67).

III.6.2 Rappels anatomiques :

Les méninges sont des membranes fibreuses qui entourent et protègent la moelle épinière et le cerveau.

Pour obtenir des blocs péri-médullaires, on peut réaliser deux types d'injections.

- l'analgésie par voie extradurale (épidurale, péri-durale) :l'injection est réalisée à l'extérieur des méninges, autour de la dure mère. Ces injections sont les plus employées chez les carnivores domestiques (58). L'emploi des morphiniques est justifié par le fait que les

couches supérieures de la corne dorsale de la moelle épinière contiennent des grandes quantités de récepteurs aux opiacés.

- l'analgésie rachidienne (ou intrathécale) : dans ce cas l'injection est effectuée dans l'espace sous-arachnoïdien lombaire directement au contact de la moelle épinière par ponction de la dure mère. Cette voie reste la plus employée chez l'homme (58).

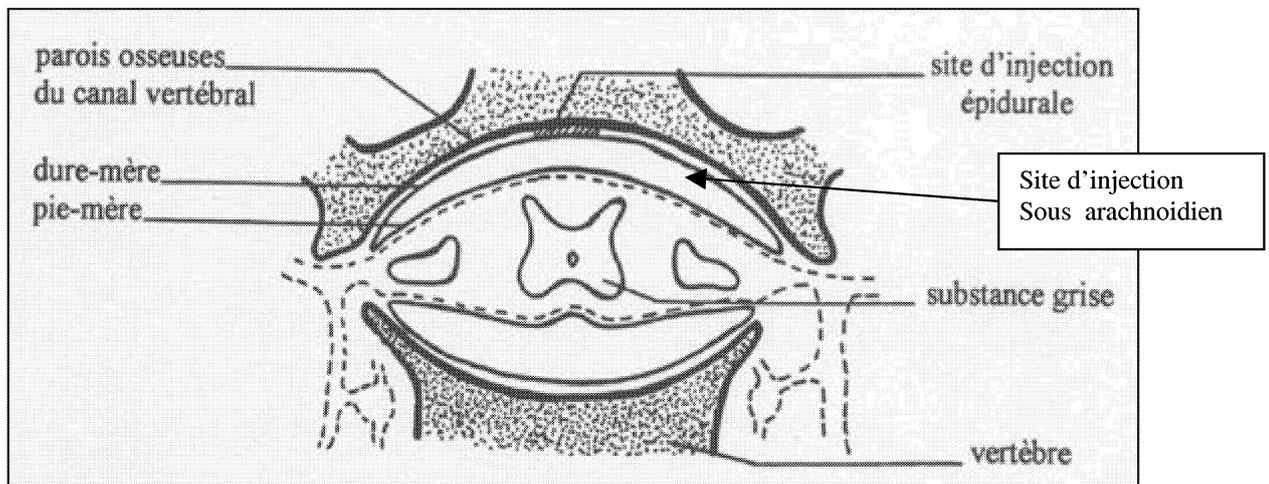


Figure XVII: Lieux d'injections autour de la moelle épinière. (42).

Si on injecte un opiacé par ces différentes voies, celui-ci baigne directement les racines nerveuses. L'analgésie obtenue par ces blocs péri-médullaires permet par exemple d'opérer un animal à risque sous anesthésie poussée. On peut alors utiliser une contention chimique obtenue par une association d'acépromazine (0,05 mg/kg) et d'oxymorphone (0,05 mg/kg) par exemple.

Ces techniques lorsqu'elles sont associées à l'injection de morphiniques et d'anesthésiques locaux induisent une bonne myorelaxation qui peut être utile pour réparer des fractures anciennes (67). Elles permettent également, si elles sont utilisées en pré-opératoire ou per opératoire de diminuer les doses d'analgésiques en post-opératoire (29,67,73,79).

III.6.3 Pharmacologie associée à ces injections : (65)

Lors d'épidurale, les morphiniques atteignent la moelle épinière par la diffusion selon 3 voies différentes :

- 1) A travers les méninges, dans le liquide cébrospinal et finalement dans la moelle épinière.
- 2) A travers le périnerve des nerfs spinaux, le long de la racine nerveuse puis dans la moelle épinière.
- 3) Directement dans les artères spinales ou par diffusion dans les sinus épiduraux et finalement vers la moelle épinière (107).

Même si ces 3 voies de diffusion peuvent coexister, la voie prédominante est certainement à travers les méninges, le LCR et enfin au contact de la moelle (66,107). Une partie des morphiniques les plus liposolubles diffusera directement dans les vaisseaux épiduraux. La corne dorsale est le site primaire d'action des opiacés. Ils agissent en pré ou post synaptiques et interrompent les afférences. En pré synaptique, ils empêchent le relargage de la substance P ou du glutamate. En post synaptique, ils inhibent la transmission des impulsions nerveuses vers les tractus ascendants en hyperpolarisant les cellules (59). Le site d'action réel de la morphine en épidurale reste source de controverse. L'action peut être due soit à une absorption systémique soit à une diffusion dans la moelle épinière (59).

L'arachnoïde constitue la première barrière retardant le passage des morphiniques. Elle est un mélange complexe d'eau et de lipides. Si le produit est hautement lipophile, son passage sera alors retardé par l'eau et si le produit est hautement hydrophile il le sera par les lipides. Il est donc recommandé d'utiliser pour ces voies des molécules ayant un coefficient (o/w) entre 129 (alfentanil) et 560 (bupivacaine)(29,107). La pie mère et la dure mère sont très perméables car que ce soient la morphine ou l'alfentanil qui ont des solubilités très différentes, elles passent de la même façon (66,107).

Certains opiacés peuvent être réabsorbés par les vaisseaux épiduraux ou atteindre les sinus veineux et le plasma. De même, par voie IV, les opiacés peuvent traverser les méninges et atteindre les espaces supra-spinaux. Ainsi, la morphine qui est plus hydrophile que les autres a un temps de diffusion méningé plus long et elle s'accumule dans le LCR avant de pénétrer la moelle épinière. La morphine a une action plus longue (73) que l'alfentanil, et le fentanyl plus liposolubles, qui diffusent plus rapidement et qui ont une action courte. De même, selon leur poids moléculaire ou le volume injecté, les morphiniques présentent des différences importantes de diffusion (69). Certains morphiniques seront stockés dans la graisse épidurale ou s'échapperont par des trous de conjugaison.

En règle générale, l'analgésie obtenue est de longue durée et justifie que des épidurales réalisées en per-opératoire pour une meilleure anesthésie permettent une analgésie en post opératoire (42).

Si on utilise les opiacés par voie épidurale et contrairement aux anesthésiques locaux seuls, les nerfs moteurs ne sont alors pas bloqués. Ils agissent en diminuant la transmission de l'influx nerveux au niveau de la substance grise et ainsi la paralysie n'existe pas (29,58,59).

L'analgésie locale obtenue est intense et sans sédation. Cliniquement, l'animal peut avoir une bonne reprise des déplacements.

III.6.4 Particularités :

- Contre-indications de ces injections : il ne faut pas pratiquer ces injections en cas d'infection locale, de désordres neurologiques, d'obésité, d'hypovolémie ou d'hypotension, de sepsis ou d'anomalies de coagulation (66,67,107). Les deux principales contre indications sont les coagulopathies et le sepsis (14,29,107).

- Effets indésirables de ces injections et précautions à prendre :

Lors du positionnement de l'aiguille dans l'espace épidural, une ponction de l'arachnoïde reste possible. Dans ce cas, on constate que des gouttes de LCR perlent hors de l'aiguille. La ponction concerne l'espace sous dural. Il convient alors de retirer l'aiguille ou de diminuer de moitié la dose à injecter afin d'empêcher une migration trop crâniale du produit. Il est recommandé de relever la tête de l'animal (29,40,46,66,67). Dans le cas contraire le risque d'arrêt cardio-respiratoire est important dès lors que le produit injecté remonte au delà de L1 (67).

Précautions : Il faut éviter le risque septique en préparant chirurgicalement la zone à ponctionner de l'animal et le chirurgien.

Il convient de parfaitement maîtriser ces techniques d'administration afin de ne pas léser les nerfs ou la moelle de la zone ponctionnée.

La dose adéquate : le volume épidural n'est pas extensible. Il faudra administrer au maximum 1 ml de produit pour 5 kg de poids. Si on en injecte plus, on aura des blocs anesthésiants plus crâniens avec un risque d'hypoventilation (29). Un volume total maximal de 6 ml ne doit pas être dépassé (29). Chez les femelles gravides, il faut diminuer la dose de 75% (29).

- La dépression respiratoire varie selon les molécules. Il existe une légère dépression respiratoire tardive après l'emploi de morphine en épidurale. La naloxone permet de la traiter. Le risque de dépression respiratoire est à l'origine de la recommandation de réaliser des

injections basses afin d'épargner les centres bulbaires (14,51,65,66,67). Le fentanyl diffuse très vite du fait de sa forte liposolubilité et est à l'origine de dépression respiratoire fréquente notamment en médecine humaine. Certains auteurs n'ont pas noté de dépression respiratoire retardée chez le chien avec le fentanyl comme elle existe chez l'homme (14,69,76). La dépression tardive due à la morphine semble être due à sa faible liposolubilité et à son temps de séjour long dans le LCR.

-Une bradycardie et une hypothermie peuvent être observées chez le chien mais pour des doses supérieures à 0,1 mg/kg de morphine en épidurale (67).

-Une hypotension par vasoplégie de la partie caudale du corps est facilement prévenue par l'administration per opératoire d'un soluté cristalloïde. Des convulsions ou des complications neurologiques telles un syndrome de Claude Bernard - Horner ou un Shiff Sherington ont été décrites.

-La survenue d'un globe vésical est en médecine vétérinaire considérée comme fréquente (14,29,65,67,83,94,107). Liée à une interférence avec le parasympathique engendrant une baisse de fonctionnement du détrusor (83). Cette rétention urinaire est en fait peu étudié chez le chien. Murphy a remarqué que certains chiens n'urinaient pas avant la fin de l'effet analgésique de la morphine (66). Il est pour cela conseillé de vider la vessie des chiens avant qu'ils récupèrent de l'anesthésie (4).

Une vidange manuelle de la vessie de l'animal, en attendant la reprise normale des mictions reste aussi une approche pratique et facile à mettre en œuvre (67).

La zone concernée par l'injection peut démanger l'animal (14,29,46,51,66,67,107). La repousse du poil autour de cette zone peut être retardée (58,65,107). Cependant, l'imputabilité des morphiniques reste également controversé. Les démangeaisons peuvent être combattues par l'administration de 0,01 mg/kg de naloxone en IV(14). Certaines études n'ont jamais observé ces effets (76).

Les nausées décrites ne sont pas présentes avec 0,1 mg/kg de morphine en périurale. Mais ces injections peuvent causer des convulsions ou des vomissements chez le chat surtout. Ces effets restent rarement décrits (65,66,67).

Globalement, les effets indésirables des analgésiques centraux par les voies péri-médullaires s'avèrent rares.

III.6.5 Technique et lieu d'injection :

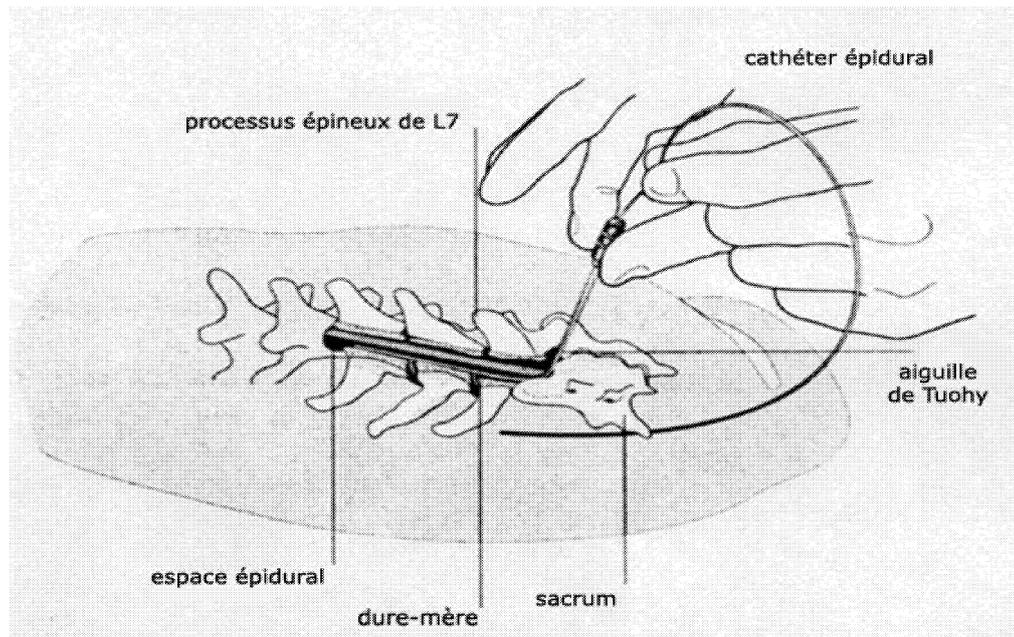


Figure XVIII : Technique de l'épidurale (107)

Chez le chien, la moelle épinière située dans le canal rachidien se termine vers L5-L7(40,42). Chez le chat, elle se termine autour de L7-S3 (67,75,79). Elle est entourée des méninges. La pie mère est située tout contre la moelle et est très vascularisée, l'arachnoïde sous laquelle circule le LCR et la dure mère consiste en une couche fibreuse côté extérieur : ces trois couches constituent les 3 méninges. (42,107).

► Les épidurales sont réalisées dans l'espace lombo-sacré ou sacro-coccygien. La ponction peut être réalisée avec une aiguille de Tuohy dont l'extrémité courbe et émoussée évite la ponction de la dure-mère ou avec un dispositif spécifique permettant de mettre en place un cathéter péridural (46,67).

► Les sous-arachnoïdiennes sont réalisées dans l'espace lombo-sacré ou en L6-L7 et jamais dans l'espace sacro-coccygien.

Pour réaliser ces administrations, on placera l'animal en position de décubitus latéral ou sternal (29). L'animal doit être sédaté de manière adéquate (sédation poussée) voire anesthésié pour éviter un mouvement qui risquerait d'entraîner une injection dans un lieu inapproprié (29). Selon certains auteurs (59, 14, 107), la meilleure position reste le décubitus sternal avec les postérieurs ramenés sous le corps de l'animal et vers l'avant. Cette position permet d'ouvrir l'espace inter vertébral et tend le ligament jaune. Cette position rend aisée

l'appréciation du passage de l'aiguille à travers le ligament. L'espace lombo-sacré est localisé en traçant une ligne imaginaire entre la partie dorsale la plus proéminente des ailes de l'ilium et le processus épineux dorsal de L7. Le clinicien peut percevoir une légère dépression devant le processus du sacrum. En pratique, il est conseillé de mettre le pouce et le majeur sur les angles crânio-dorsaux de l'ilium et l'index sur la ligne centrale sur l'espace entre L7 et S1 afin de ponctionner au centre du triangle matérialisé. A l'aide de l'aiguille démontée, on traverse successivement le ligament supra-épineux, les ligaments inter épineux et le ligament jaune (14,79). Lors de la perception d'une brusque baisse de résistance l'aiguille est alors dans l'espace péri-dural (29,66,67,79,107). Cette ponction doit être réalisée après avoir rasé et préparé chirurgicalement la zone. Le praticien doit toujours porter des gants stériles.

Les aiguilles de 20 ou 22 de gauge, plus sensibles pour le test d'injection d'air doivent être enfoncée bien perpendiculairement au rachis (29). L'espace épidural est atteint quand on ne se heurte plus à une résistance lorsqu'on injecte 0,5 ml d'air (14,29,59,83,107). Une fois l'aiguille placée, on peut ôter le stylet et on doit vérifier l'absence de sang et de LCR dans l'aiguille. Si du sang se présente, il faut recommencer la ponction. Si du LCR perle, on peut injecter en sous arachnoïdien en réduisant la dose par deux (29,75).

Chez le chat, la moelle épinière se termine autour de L7- S3. Il y a donc un risque de perforation de la dure-mère et par conséquent d'injection sous-arachnoïdienne plus élevée que chez le chien.

Il faut songer que le produit injecté se disperse selon les lois de la gravité et que si on veut une analgésie bilatérale des deux postérieurs, il faudra placer l'animal en position dorsale. L'analgésie commence quand les sphincters anaux et vésicaux se relâchent. Si l'injection est réalisée en lombo-sacrée, le produit pourra alors remonter jusqu'aux racines nerveuses abdominales (40,42). L'injection doit être lente et durer de 45 à 60 secondes (59,107).

III.6.6) Les morphiniques à employer pour les injections régionales :

La morphine est l'opiacé le plus employé et le plus étudié pour ces techniques, cependant diverses études ont contribué à évaluer l'utilisation de différents autres morphiniques (29,42).

| produit | dose | latence | Durée d'action |
|--|--------------------------------------|-----------|----------------|
| Morphine | 0,1 à 0,3 mg/kg | 20-60 min | 16-24h |
| Mépidrine | 5-10 mg/kg | 5-10 min | 1-4 h |
| Méthadone | 0,7-1 mg/kg | 5-10 min | 1,5-2 h |
| Oxymorphone | 0,05-0,1 mg/kg | 20-40 min | 7-10 h |
| hydromorphone | 0,03-0,1 mg/kg | 20-60 | 16-24 |
| Fentanyl | 5-10 µg/kg | 5-30 min | 2-5 h |
| Sulfentanil | 0,7-2 µg/kg | 5-15 min | 4-6 h |
| Butorphanol | 0,25 mg/kg | 10-20 min | 3 h |
| Buprénorphine | 5-15 µg/kg | 60 min | 16-24 h |
| Morphine et Médétomidine | 0,1 mg/kg et 10-15 microg/kg | | 10-16h |
| Morphine et Bupivacaine | 0,1 mg/kg et 1 mg/kg | 10-15 min | 16-24 h |
| Morphine infusion | 0,3 mg/kg et 1mg/kg | | |
| Morphine et Bupivacaine en infusion | 0,3 mg/kg/24 h et 0,75 mg/kg/24 h | | |

Tableau IX : Doses et produits à utiliser en épidurale (29,59,114).

Il faut ici parler de l'utilité d'une éventuelle association avec un anesthésique local (comme la lidocaïne) qui optimise la relaxation musculaire non obtenue avec les opiacés.

Les anesthésiques locaux abolissent la perception douloureuse, tactile et plus ou moins totalement l'activité des nerfs moteurs (14,67,73,83). Par contre, les opiacés peuvent bloquer sélectivement les nerfs sensitifs et épargner les nerfs moteurs et sympathiques. On a ainsi aucune interférence avec les sensations somatiques non douloureuses et avec les fonctions motrices (14,51,67,73).

L'épidurale avec les opiacés peut parfois n'être pas suffisante pour les douleurs très sévères. Son efficacité reste dépendante des individus. Il conviendra alors de les associer à la bupivacaine avec laquelle se produit une synergie. Les scores douloureux obtenus suite à l'emploi séparé des deux molécules sont sensiblement les mêmes (83). On peut en associant les deux molécules, diminuer la dose de morphinique et diminuer l'occurrence d'effets indésirables (46,29). La morphine ne doit pas être associée avec la chloroprocaine qui diminue sa durée analgésique. Au lieu de diluer l'opiacé dans du NaCl isotonique, on le dilue

dans l'anesthésique local (29). La durée analgésique est alors voisine de 24 heures (29). On peut également associer l'oxymorphone et la bupivacaine pour une action de plus de 24 heures (29). Un mécanisme de synergie n'a pas été démontré mais il existe chez le rat et la souris (29). L'idéal selon certains auteurs serait d'associer la morphine à des $\alpha 2$ agonistes pour une analgésie de plus longue durée (53).

Cependant, la présence d'alpha 2 agonistes dans l'espace péri-dural majore le risque d'apparition de trouble du rythme cardiaque (BAVII ou BAVIII).

• Morphine (59) :

La morphine est le morphinique le plus employé en épidurale car c'est le morphinique de choix pour cette technique (107). Elle est puissante et a une longue action (59,107). Elle diminue la quantité d'halothane ou d'isoflurane nécessaire à la maintenance anesthésique chez le chat et le chien (14,73,107). On utilise de préférence le chlorhydrate de morphine (morphine lavoisier 1%°) sans conservateur (pour éviter la neurotoxicité) à 0,1-0,2 mg/kg diluée dans 0,2 ml/kg de sérum physiologique ou dans un anesthésique local, préférentiellement la bupivacaine (1mg/kg) surtout en cas de chirurgie orthopédique (75,94,107). Le volume total injecté ne doit pas dépasser 4 à 5 ml (56). L'administration de morphine peut être réalisée après l'induction anesthésique, avant l'acte chirurgical. Cependant, Murphy préfère employer des opiacés en pré-opératoire par voie systémique puis réaliser une épidurale 30 à 60 minutes avant le réveil anesthésique (56,66). La morphine en péri-durale, apparaît au moins aussi efficace que la bupivacaine en inter costal lors de thoracotomie (29). Certains auteurs recommandent de réaliser l'épidurale de morphine juste après l'induction car (14) le pic d'activité analgésique est obtenu en 20 à 60 minutes (40,46,107). Seul un pourcentage de 0,3 % est supposé passer les méninges (107). On obtient alors une analgésie de 8 à 24 heures (29,40,42,46,56,58,65,66) alors qu'avec le fentanyl, dans les mêmes conditions, l'analgésie ne dure que 4 à 6 heures (66). Chez l'homme, le pic plasmatique est atteint en 15 minutes après l'injection et s'avère proportionnel à la dose administrée.

Dans la combinaison morphine-anesthésique local, la bupivacaine semble agir en accroissant le taux de fixation des morphiniques aux récepteurs opioïdes de la moelle épinière. Une étude a montré en outre que les morphiniques en intrathécal favorisent les blocs sensoriels des anesthésiques locaux (83). Il existe donc une synergie entre les deux types de produits.

Selon Hendrix et al., la morphine employée seule n'aurait pas de pertinence clinique (83). Ces auteurs justifient ce constat par un temps de latence long. Pour cette étude, Hendrix et al. ont injecté de la morphine seulement 20 minutes avant l'arrêt de l'anesthésie et ceci est peut être insuffisant pour observer des effets cliniques. Apparemment, on ne disposerait pas d'études concernant la relation dose-effet en épidurale de la morphine. La dose de 0,1 mg/kg serait suffisante pour une thoracotomie mais serait insuffisante lors d'orthopédie (83).

Hendrix et son équipe ont testé l'association morphine et bupivacaine et ont conclu à une meilleure analgésie qu'avec la morphine seule. Cette constatation n'est pas retrouvée dans toutes les études. Cependant, il y aurait en médecine vétérinaire un consensus indiquant que c'est l'association la plus efficace (14,83). Hendrix suggère d'administrer un bolus de 0,1 mg/kg de morphine associée à 0,5 % de bupivacaine et de poursuivre l'analgésie par une perfusion de morphine (1mg/ml) et de bupivacaine (0,25%) dans un cathéter épidural. On peut administrer jusqu'à 0,3 mg/kg/jour de morphine (14).

Branson et son équipe ont évalué les effets de la morphine associée à la médétomidine en épidurale. (53). Les deux agents peuvent être employés à des doses sub-thérapeutiques. L'analgésie obtenue se révèle plus durable que celle obtenue avec de la morphine seule. Ces auteurs ont utilisé une dose de 0,11 mg/kg de morphine combinée à 0,005 mg/kg de médétomidine. La durée analgésique obtenue avec la morphine seule était de 6,3 +/- 1,2 heures mais avec l'association elle passait à 13,1 +/- 3,1 heures.

D'un point de vue pratique, il convient de retenir que plus un opiacé est liposoluble, plus sa dose en épidurale doit être proche de celle utilisée par voie systémique. Ainsi, les doses de morphine sont plus faibles par cette voie par rapport à celle de l'oxymorphone par exemple (29). L'emploi de 0,3 mg/kg chez des chiens sédatisés présente une action en 15 à 20 minutes, avec une durée analgésique de 10 à 12 heures (29).

Il est également possible semble t'il d'employer la morphine par la voie épidurale sous une forme encapsulée (liposome multivésiculaire). Cette galénique permet un relargage du morphinique pendant un temps plus long. Cependant, les effets cliniques de cette forme galénique ne semblent pas meilleurs qu'une dose de morphine employée seule (5). Des études précises en médecine vétérinaire restent à réaliser.

Soulignons que chez les patients gériatriques, gravides, ou obèses les doses de morphine par voie péridurale doivent être réduites d'au moins 20% (14).

•**Péthidine** : Ce morphinique possède des effets d'anesthésique local et d'opiacé (59,107). Son potentiel épidural est de 1/35 par rapport à la morphine. Chez le chat, elle agit rapidement et pendant 1 à 4 heures (59,107).

•**Méthadone** : elle accroît le tonus et diminue la compliance vésicale chez le chien. Chez la femme, la méthadone semble avoir moins d'effets indésirables urinaires que la morphine. Chez le chat, employée à la dose de 0,7 à 1 mg/kg, elle agit rapidement mais son action dure 4 heures seulement (107).

•**Oxymorphone** : L'oxymorphone à 0,1 mg/kg agit plus de 24 heures et apparaît particulièrement efficace. L'excipient est à l'origine de nombreux effets indésirables. Son utilisation épidurale a été évaluée dans quelques études en canine. Elle a une lipophilie modérée. Plus liposoluble que la morphine, son action dure moins longtemps et elle agit plus rapidement (14,19). Son efficacité est de 7 à 10 heures à la dose de 0,1 mg/kg sans effets indésirables (14,29,107). Cette voie est plus efficace que la voie IM à 0,2 mg/kg après une thoracotomie ou une chirurgie du membre postérieur (29,65). Avec l'oxymorphone, il a été observé une bradycardie que l'on peut contrer avec du glycopyrrolate par exemple comme le suggère l'étude de Torske et all. (19). L'oxymorphone peut s'associer à de la bupivacaine également (19).

•**Hydromorphone** : sa pharmacocinétique se situe entre celle de la morphine et celle de l'oxymorphone (29).

Elle est stable 72 heures quand elle est mélangée à la bupivacaine. La dose à employer est de 0,03 à 0,1 mg/kg. Les effets obtenus sont comparables à ceux de la morphine. On peut obtenir des effets systémiques 5 à 15 minutes après injection (114).

•**Fentanyl** : l'utilisation du fentanyl par voie épidurale en médecine vétérinaire reste mal définie. Sa contribution dans l'analgésie post-opératoire est discutable car il n'agit que peu de temps (6). En outre, le fentanyl diffuse mal car il est hautement lipophile (107). Son action IV serait tout aussi efficace (14,107).

Si on l'emploie avec de la morphine, il semble que l'action analgésique soit plus rapide. Utilisé avec de la bupivacaine, on a une amélioration de l'efficacité de l'anesthésique local. Dans une étude (6), le fentanyl a été utilisé à la dose de 0,05 mg/kg avec de la morphine à la dose de 2 mg in toto et de la lidocaïne 2% à la dose de 0,26 ml/kg. Le fentanyl est alors efficace en période per-anesthésie puis la morphine prend le relais pour l'analgésie post opératoire (6). Employé avec la lidocaïne, le fentanyl diminue significativement la pression sanguine artérielle (6).

•**Sulfentanil** : son efficacité analgésique n'est pas meilleure lors d'administration épidurale. L'analgésie induite par une épidurale de sulfentanil suivie d'une perfusion ne présente pas une efficacité supérieure à celle de la morphine dans les mêmes conditions (14).

•**Butorphanol** : On ignore si il existe un avantage à utiliser le butorphanol en épidurale car il n'est pas bien retenu par le LCR (58). L'effet analgésique résulte d'une action sur les centres supra spinaux par absorption vasculaire importante de la molécule dans l'espace épidural. L'analgésie est plus longue en périodurale que par voie parentérale (65,107). Une dose de 0,25 mg/kg agit pendant 3 heures chez le chien (107).

•**Buprénorphine** : elle a une faible rapidité d'action (environ 60 minutes) (107). La durée d'action est équivalente à celle de la morphine et 12,5 µg/kg équivalent à 0,1mg/kg de morphine. Elle n'induit pas de relaxation du détrusor (14,107).

Si les morphiniques présentent une efficacité analgésique après une administration systémique ou épidurale de très nombreux travaux suggèrent la pertinence de leur utilisation par administration notamment locale.

III.7) Les nouvelles techniques d'administration ou les voies particulières autres que l'épidurale.

III.7.1) L'analgésie en continue : la perfusion continue (31,59) :

Cette technique est très employée en médecine humaine et peut être appliquée chez les animaux domestiques. Elle permet de maintenir une constante concentration plasmatique

d'analgésique et donc de procurer une analgésie continue. Techniquement aussi simple qu'une réanimation liquidienne et ce type d'administration permet de soulager en permanence l'animal à un niveau analgésique stable et plus ou moins intense ce que ne permettent pas d'obtenir des injections intermittentes qui viennent soulager l'animal quand il a de nouveau mal. On peut attacher la pompe directement au corps de l'animal (l'animal doit peser plus de 4 kilos). Dans ce cas, la pompe est reliée à une aiguille sous-cutanée ou intra-musculaire. On peut également brancher la pompe sur un tuyau en continuité avec un cathéter intra-veineux. En médecine vétérinaire l'addition de l'analgésique dans un flacon de perfusion pose le problème du débit plus ou moins constant obtenu avec une ligne de perfusion et impose d'assurer une surveillance de tous les instants.

Pour la dose à utiliser, on pourrait calculer la dose à infuser avec le Vd et la pharmacologie de la molécule considérée. Ces données ne sont pas toujours disponibles et on préfère administrer la moitié de la dose supposée et adapter le niveau de perfusion à l'intensité algique de l'animal.

Dans cette indication, le fentanyl avec son temps de demi vie court apparaît bien adapté. L'alfentanil avec sa durée d'action encore plus courte s'avère très utilisé en médecine humaine. Cependant les données vétérinaires restent parcellaires. Le sulfentanyl présente moins d'effets indésirables (8).

Exemples d'utilisation (27) :

Fentanyl : chez le CN un bolus de charge à 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ suivi par une perfusion à raison de 3 à 6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$; chez le CT un bolus à 2-3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ suivi par une administration continue à 2-3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$.

Morphine: ce mode d'administration n'a été décrit que chez le chien. La dose de 0,5 mg/kg suivi d'une perfusion à 0,1-1mg/kg/h.

III.7.2) L'administration intra-articulaire :

On a récemment prouvé l'existence de récepteurs opiacés périphériques sur la membrane synoviale en particulier lors d'inflammation articulaire (74). Cette constatation expérimentale peut être mise à profit pour l'administration in situ intra articulaire de morphiniques (27,31).

Il est décrit dans cette indication l'utilisation de morphiniques μ et δ agonistes mais les κ ne conviennent pas. Cependant les scientifiques se demandent encore si l'effet observé est

de nature locale, systémique ou les deux (94). Les effets indésirables sont peu nombreux et les effets sur le cartilage ne semblent pas constituer un obstacle à cette analgésie (94).

Si on prend l'exemple d'une chirurgie du grasset, ceci reste controversé (65). De la morphine à la dose de 0,1 mg/kg diluée dans 5 ou 10 ml de sérum physiologique procure une analgésie pouvant durer jusque 24 heures (14). Cependant, une épidurale à 0,1 mg/kg a un effet analgésique comparable (73). Une étude de Day réalisée suite à des corrections de rupture de LCA, a montré une efficacité comparable de 0,1 mg/kg de morphine diluée dans 1ml/kg de NaCl en intra-articulaire ou en épidurale. Cette étude clinique n'a pas révélé d'effet indésirable (31,73). Chez l'homme, l'analgésie s'avère de qualité et dure de 6 à 24 heures. Chez le chien, elle semble durer 24 heures environ (73,74). Une étude a montré que la bupivacaine en intra-articulaire serait plus efficace que la morphine par cette même voie d'administration (14,31,74).

La morphine en intra-articulaire reste plus efficace que le butorphanol par voie parentérale par exemple (14). Différentes études ont montré que l'intra articulaire de morphine était plus efficace que des IV de mépéridine ou de morphine en cas de chirurgie articulaire (27).

Certaines études cliniques proposent de combiner la morphine et la bupivacaine en intra articulaire lors d'OCD ou d'arthrotomies. Cette dernière serait efficace dans les premiers temps après la chirurgie et la morphine prendrait le relais analgésique pour la suite (14). La supériorité de la combinaison morphine/anesthésiques locaux reste discutée. Certains auteurs comme Heard considèrent que la bupivacaine seule serait plus efficace (27).

III.7. 3) L'administration intra-pleurale de morphine :

Lors de thoracotomies ou de sternotomies, l'administration intrapleurale de morphinique ne semble pas présenter d'avantages par rapport à une IM. Cependant, un drain thoracique irrigué par une solution morphinique permet de soulager un chien en douleur de pallier III (65). L'action serait plutôt due à une absorption systémique qu'à un effet sur les nerfs intercostaux. L'étude de Stobie confirme la chose. En effet, il n'y aurait pas d'avantage à employer la morphine en intra-pleural par rapport à une injection en intra-musculaire ou sous cutanée. Divers auteurs évoquent un avantage à cette administration locale par la réduction des effets indésirables. Cependant, ces travaux ne montrent pas de différence significative en terme d'analgésie (81). La concentration plasmatique de morphine est uniquement différente à t=10 minutes, ensuite les concentrations sont les mêmes.

Des études ont montré que des injections de bupivacaine dans un cathéter intra-pleural laissé en place n'est pas à l'origine d'une meilleure analgésie que la morphine employée par voie parentérale (14).

III.7.4) Un nouveau développement dans le traitement de la douleur post-opératoire : le patch de fentanyl (58) :

- **Pharmacologie** : Le fentanyl n'est pas utilisable par voie orale car il présente une courte durée d'action (70,101). Par la voie IV, il a une courte durée de concentration efficace (16,101,104). Une forme galénique récente permet de l'utiliser par voie transdermique. Ce dispositif permet de délivrer une quantité constante de principe actif. Cette molécule est de 80 à 300 fois plus puissante que la morphine. Elle possède un faible poids moléculaire. Elle est très liposoluble et elle s'accumule dans le stratum corneum et le derme (16,70,94). Cette voie d'administration a été mise au point pour soulager les douleurs cancéreuses chez l'homme (65,67,101,115). Sous cette forme galénique, le fentanyl présente peu d'effets indésirables, et reste peu onéreux (104).

Cette méthode d'administration par timbre cutané de fentanyl sur la peau tondu non rasée des chiens et des chats est désormais utilisée en médecine vétérinaire (15,89). Le degré d'absorption est contrôlé par le gradient de concentration entre la peau et le timbre cutané (70). L'absorption est lente et il est recommandé de disposer le patch sur la peau de l'animal 6 à 12 heures avant la survenue de l'opération afin que l'analgésie soit en place chez le chat et 12 à 24 heures chez le chien (26,89,101) .

La concentration plasmatique reste stable une fois que le pic est atteint jusqu'à ce que le patch soit enlevé (34,101). La concentration plasmatique est maintenue pendant 3 à 4 jours chez le chien et 4 à 5 jours chez le chat (104) suite à la pose du patch. Chez un chien, l'emploi d'un patch de 50 µg/heure entraîne une dose thérapeutique pour 72 heures et chez un chat pour 104 heures (70). Une fois le patch enlevé, le taux de fentanyl plasmatique diminue en plus de 12 heures car le réservoir biologique lipidique continue de relarguer le principe actif (12,15,70).

- **Mode d'emploi** : On place le patch sur le thorax ou sur le cou . On applique le côté adhésif contre la peau pendant 2 à 3 minutes pour obtenir une bonne adhérence. On fixe le patch par des agrafes. On peut éventuellement ajouter un pansement collé par dessus (15,67).

Il convient de ne pas couper le patch mais le plier pour adapter la dose. Il est recommandé de noter sur le pansement, la date, l'heure de pose et le nom de la molécule.

Il doit être remplacé toutes les 72 heures chez le chien. Dans le cas où le clinicien souhaite poursuivre l'analgésie un nouveau timbre cutané devra être appliqué sur une zone cutanée différente de celle déjà utilisée (104).

-Avantages (12,16,70) : ce dispositif est facile à placer et peut être utilisé à domicile. L'administration est continue, de longue durée d'action et évite les pics de concentration plasmatique. Il est non-invasif, bien toléré et peu onéreux (3,67,70,75,3).

-Désavantages (12,70) : Un retrait accidentel par l'animal est fréquent. Pour atteindre des concentrations efficaces et en attendant la mise en place de l'analgésie, il est possible d'effectuer des injections d'un autre μ agoniste comme la morphine (16).

-Effets indésirables : Aucun effet indésirable n'a été noté jusqu'alors (16,67,70,101). La tolérance locale reste excellente (16,67).

-Précautions : prévenir le propriétaire du risque encouru par lui ou ses proches au contact du patch (3,12,16,67). Lui demander de rapporter le patch après utilisation pour qu'il soit rendu au pharmacien dans son emballage d'origine (67,89). On conseille de garder l'animal jusqu'au retrait du patch ou de faire signer une décharge au propriétaire l'engageant à rendre le patch après 5 jours (3,75).

-Emploi chez le chat : Le chat tolère très bien ce dispositif. L'animal ne montre aucune gêne particulière (15,70,75). Posé sur le thorax, le dos, le cou ou sur l'abdomen dorsal il est rare que les chats s'enlèvent le pansement (15,67).

• **Mode d'action** : Le patch contient un réservoir contenant du Fentanyl solubilisé dans un gel d'hydroxyéthylcellulose alcoolisé favorisant la pénétration cutanée. Une membrane contrôle le débit de fentanyl délivré à la peau en fonction de la surface de contact (70,115). En résumé le timbre cutané présente une couche adhésive, une couche de relargage du médicament, un réservoir de principe actif et une couche protectrice (94). (voir figure XX).

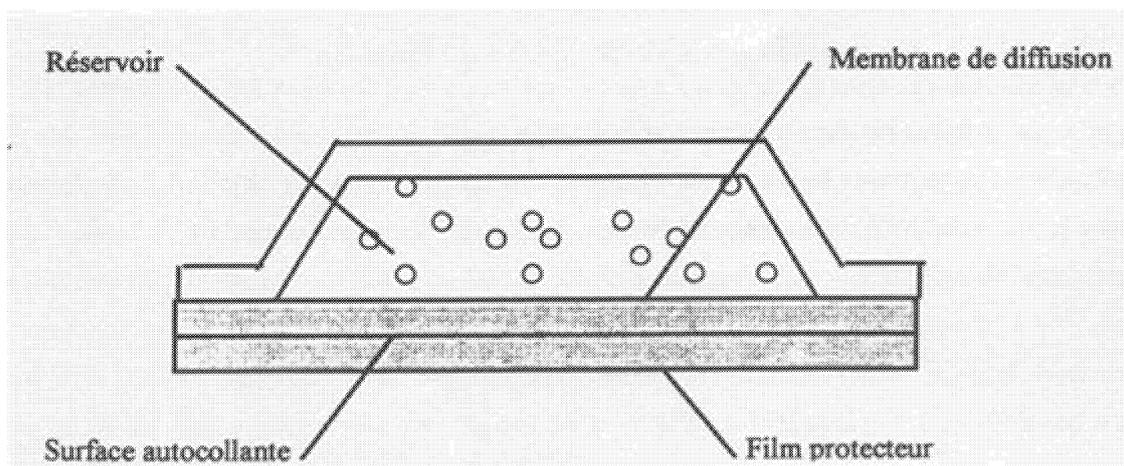


Figure XIX : Structure d'un patch de fentanyl (67).

•**Présentation** : Les patchs disponibles ont différents dosages : 25, 50, 75 et 100 $\mu\text{g}/\text{heure}$ et libèrent continuellement du principe actif (3,13,15,16,65,115). Le contenu par unité de surface est le même pour tous les patchs, c'est donc la surface totale qui varie (70). Si on en croit la note du fabricant le patch à 100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{heure}$ serait équivalent à une injection de 60 mg de morphine (13). Cependant, une étude pharmacocinétique montre que la diffusion de principe actif obtenue par les timbres cutanés à 100 $\mu\text{g}/\text{h}$ apparaît aléatoire. Il conviendra dans ce cas de poser deux patchs de 50 $\mu\text{g}/\text{h}$.

•**Emploi en pratique** : Pour les animaux de moins de 10 kilos, on utilise un patch de 25 μg que l'on expose à moitié (au quart) si l'animal pèse moins de 5 (ou 3) kilos (67). Pour des chiens de 10 à 20 kilos, on choisit des patchs de 25 μg , de 20 à 30 kilos on choisit des patchs de 50 $\mu\text{g}/\text{h}$ et au delà de 30 kilos des patchs de 75. Si le chien pèse plus de 50 kilos, il est conseillé de choisir 2 patchs de 50 μg (15,89,104). La dose à employer chez le chien et le chat est de 2 à 4 $\mu\text{g}/\text{kilo}/\text{heure}$ (3,115).

Ce système de patch est très utilisé en gériatrie pour son absence d'effets indésirables. On peut aussi assurer une analgésie préventive avec cette méthode car la latence est longue (67,89) et il reste efficace en post-opératoire. Il est très utile pour contrôler une douleur de façon continue, stable, de même intensité (modérée à sévère) mais il faudra injecter d'autres opiacés si des pics de douleur aiguë apparaissent (15,70). Lors d'effet insuffisant, il est possible d'administrer des μ agonistes en parentérale ou en épidurale (15).

III.7.5) La morphine en préparation orale :

Elle peut être employée pour les douleurs modérées à sévères sous la forme de sulfate de morphine (MOSCONTIN *). L'absorption dure environ 6 heures, la biodisponibilité est de 20% et il y a de fortes variations inter-individuelles. De plus amples études devraient être conduites sur l'intérêt en gestion post-opératoire de la douleur (58). L'hydromorphone peut également être employée par voie orale mais cette voie est surtout réservée aux douleurs chroniques (97).

Remarque : la voie rectale n'est pas employée car elle n'a pas montré d'avantages par rapport à la voie orale (97).

III.7.6) Une nouvelle formulation pour pallier à la courte durée d'action (63,67) :

Une nouvelle formulation pour la morphine a été proposée pour prolonger son temps d'action. En effet, la plupart des opiacés ont un temps de demi-vie assez court et une durée d'action chez les animaux de compagnie nécessitant plusieurs injections à 4-6 heures d'intervalle. De plus la bio-disponibilité de la morphine par voie orale est faible.

Il s'agit d'un gel à base de chitosan et de N-O carboxymethylchitosan dans lequel se trouve de la morphine sulfate et que l'on administre en sous-cutanée. En faisant des prises de sang régulièrement après l'administration, l'équipe de Tasker a montré que la concentration en morphine dans le sérum était élevée : entre 120 et 480 minutes après l'injection. La morphine est en effet progressivement libérée du gel et la bio disponibilité est toujours la même. Aucun effet indésirable n'a été noté. Cette méthode d'administration est peu coûteuse , non-irritante et permet de pallier au manque de personnel infirmier vétérinaire ou même à son absence la nuit entre 20 heures et 8 heures du matin quand personne n'est à la clinique.

Peu sujette aux variations métaboliques individuelles, cette forme galénique aurait une action de 16 à 32 heures.

III.8) L'analgésie post opératoire : mode d'emploi pratique :

III.8.1) Gestion de la douleur post-opératoire :

Avant de commencer à gérer la douleur post opératoire, le clinicien doit répondre à plusieurs questions :

- ▶ L'intensité et la durée prévue pour cette douleur.
- ▶ Quel médicament administrer et à quelle dose.
- ▶ Les facteurs influençant le choix d'un morphinique : l'espèce, l'examen pré-opératoire.
- ▶ Quelles présentations sont disponibles ? Faut-il une hospitalisation ou non ?, du nursing ?

La douleur postopératoire peut être anticipée et donc faire l'objet d'une analgésie préventive. Dans de nombreuses situations et même avec l'usage d'analgésie préventive, l'emploi d'un seul analgésique peut se révéler insuffisant notamment en période post opératoire. On aura alors recours à une « thérapeutique multimodale contre la douleur » (59). A l'exception de la buprénorphine et de la méthadone, les opiacés employés sont généralement de courte durée d'action. Aussi une administration de morphinique pré ou per opératoire induira une analgésie post-opératoire souvent insuffisante. Une prise en charge de la douleur post opératoire doit être assurée surtout la nuit qui suit l'opération. Diverses stratégies thérapeutiques sont possibles comme par exemple une perfusion continue d'analgésique ou une pose de patch de fentanyl

III.8.2) Comparaisons entre différents analgésiques utilisés en période post opératoire :

Il ne faut pas hésiter à associer les molécules quand il le faut c'est à dire quand la douleur n'est pas correctement (suffisamment) contrôlée.

On peut ici comparer les avantages et les inconvénients respectifs des AINS et des opiacés :

Comparaison morphine/AINS:

| | avantages | inconvénients |
|-----------------|---|---|
| Morphine | Efficace sur les douleurs viscérales Index thérapeutique élevé administration à la demande Effets indésirables dose-dépendants antagonisme possible (Naloxone*) | injections parentérales toutes les 4 heures hospitalisation indispensable sauf lors d'emploi de la voie orale. |
| AINS | Voie orale possible (donc administration possible par le propriétaire) effet longue durée (une à deux fois/jour) | Présence de contre indications : déshydratation, IR, troubles gastro-intestinaux, troubles de l'hémostase, hypotension, délai d'action important. |

Tableau XI : comparaison morphine/AINS (4AVET)

III.8.2.1 Comparaison de l'analgésie post opératoire induite par les morphiniques et les AINS :

Certaines études ont comparé ces molécules afin de préciser l'efficacité post opératoire des morphiniques par rapport aux AINS.

-Etude de Pibarot et al (76) :

Les auteurs ont voulu comparer l'efficacité du kétoprofène (2 mg/kg), de l'oxymorphone (0,05 mg/kg) et du butorphanol (0,2 mg/kg) en post opératoire sur 70 chiens répartis en 4 groupes : un recevant du kétoprofène, un autre de l'oxymorphone seule, un troisième du butorphanol et le dernier un mélange de kétoprofène-oxymorphone (2 mg/kg et 0,05 mg/kg). Les administrations ont toutes été réalisées en IM à la fin de l'anesthésie. Les

groupes les moins algiques ont été significativement les groupes recevant le kétoprofène seul et celui recevant le mélange kétoprofène-oxymorphone.

En post opératoire immédiat (une heure environ), c'est le groupe traité à l'oxymorphone qui s'avère le moins algique mais à t + 3 ou t + 4 heures ,c'est le groupe traité au kétoprofène qui était le mieux soulagé.

La conclusion de cet article est que le kétoprofène est un meilleur analgésique en post-orthopédie que l'oxymorphone ou le butorphanol. Ces résultats supposent que les animaux puissent recevoir des AINS et notamment que la période post opératoire est accompagnée d'une réanimation liquidienne adaptée.

L'auteur souligne également que si il avait employé une dose plus élevée d'oxymorphone l'analgésie obtenue aurait peut être été meilleure que celle obtenue avec le kétoprofène.

Dans cette étude, l'association kétoprofène- oxymorphone comparée à l'utilisation de kétoprofène seul n'a pas montré d'effet analgésique supplémentaire. Une des explications pourrait être que ces deux molécules sont fortement liées aux protéines plasmatiques.

- Etude de Reid et Nolan (68):

Cette étude portait sur 29 chiens répartis en deux groupes ayant subi un traitement orthopédique de fracture, d'ostéochondrites disséquantes, de rupture du LCA, des opérations des oreilles, des colosuspensions et des transposition du canal parotidien.

- 1) Le premier groupe a reçu de la flunixin méglumine à 1 mg/kg en IV
- 2) Le second groupe a reçu du papaveratum à 0,2 mg/kg en IV

L'échelle de douleur utilisée dans l'étude est une échelle analogique visuelle de 0 à 100. Selon ces auteurs le traitement à la flunixin méglumine apporte une analgésie significativement supérieure et l'animal s'avère moins sédaté. Les auteurs rapportent cependant la survenue d'ulcères digestifs après trois jours d'AINS.

Les mêmes auteurs ont confirmé la supériorité des AINS dans une étude portant sur 40 chiens et comparant l'analgésie post opératoire par le papaveratum et le carprofène.

- **Etude de Slingsby et Waterman-Pearson (90)** : cette étude évalue à la suite d'ovariohystérectomies chez des chattes l'efficacité de la péthidine (5 mg/kg), de la buprénorphine (0,006 mg/kg) et du kétoprofène (2 mg/kg). Un groupe témoin ne recevant rien était inclus dans l'étude. Les meilleurs résultats cliniques ont été obtenus sur les chattes ayant reçu du kétoprofène, suivies par celles ayant reçu de la buprénorphine puis celles ayant reçu de la péthidine (108). La preuve que les AINS sont dans certaines situations cliniques aussi voire plus efficaces que certains morphiniques en post opératoire.

Conclusion : Les AINS peuvent être très intéressants en période post opératoire et même s'avérer meilleurs que les morphiniques malgré ce que certains auteurs affirment en disant qu'ils ne sont efficaces que pour les douleurs faibles (76). Il faut cependant garder à l'esprit qu'il ne faut pas les administrer chez des insuffisants rénaux ou chez des patients avec des problèmes gastro-intestinaux.

Les morphiniques restent conseillés pour les opérations très douloureuses. L'avantage des opioïdes reste leur grande sûreté d'emploi et leur grande efficacité. Ils ont aussi l'avantage de pouvoir être reversés. On peut augmenter la dose jusqu'à atteindre une analgésie suffisante ce qui n'a pas de sens pharmacologique avec les AINS.

III.8.2.2 Comparaison de quelques morphiniques entre eux :

-**Etude de Taylor et Houlton** : cette étude (95) compare la morphine (0,2 mg/kg), la buprénorphine (0,006 mg/kg) et la pentazocine (0,1 mg/kg). Leur efficacité après une chirurgie orthopédique était la même, sans effets indésirables notables. La buprénorphine et la pentazocine sont donc des alternatives efficaces à la morphine surtout aux doses élevées.

-**Etude de Robinson et al. (83)** : dans cette étude conduite chez des chiens subissant des chirurgies orthopédiques les auteurs ont comparé la morphine en épidurale avec les patches de fentanyl. Le patch de 100 µg par heure était posé 24 heures avant la chirurgie et l'épidurale à 0,1 mg/kg de morphine était réalisée à l'induction. Quelle que soit l'heure considérée après la chirurgie, le groupe avec les patches présentait une douleur moindre ou équivalente au groupe recevant l'épidurale (16).

-Etude de Kyles et al. : cette étude (58) a comparé les patchs de fentanyl avec des injections en IM d'oxymorphone suite à des ovariohystérectomies chez des chiennes. Le patch était appliqué 20 heures avant la chirurgie et l'oxymorphone (0,05 mg/kg) en IM avant l'anesthésie puis à 6,12 et 18 heures post opératoires. La comparaison des vidéo cassettes ayant enregistré le comportement des chiens pendant 24 heures n'a pas montré de différence notable d'analgésie entre les deux types de protocoles.

-Etude de Taylor et Houlton 1984 (95) :

Ces auteurs ont testé trois molécules différentes:

-Morphine à 0,2 mg/kg et 1mg/0,93m² ou 0,3 à 0,8 mg/kg IM.

-Buprénorphine à 0,006 mg /kg et 1mg/m² soit 0,007 à 0,02 mg /kg.

-Pentazocine à la dose de 1mg/kg et 1mg/0,019m² soit 1,6 à 3,5mg/kg IM.

Les opérations réalisées étaient les suivantes : transposition de la crête tibiale, prothèse pour réparation de rupture de ligament croisé, arthrotomie du coude ou du genou, fenestration, réduction de luxation d'épaule, arthrodèse. Ils ont administré les analgésiques en post-opératoire, juste à la fin des chirurgies. Ils ont ensuite suivi la PCO₂ et la fréquence respiratoire. L'analgésie et la sédation ont été estimées entre 0 et 3. Tous les groupes ont montré une analgésie égale sauf ceux ayant reçu la faible dose de buprénorphine. Cependant, cette molécule a prouvé une analgésie de plus longue durée. Cette étude signale aucuns troubles respiratoires ou gastro-intestinaux.

-Etude de Day et al. (25) :

Dans ce travail, les auteurs ont réalisé des chirurgies correctrices de ruptures du LCA.

Ils ont alors composé trois groupes de six chiens et leur ont administré :

1) de la morphine en intra-articulaire (à la dose de 1mg/kg diluée dans 1ml/10 kg de NaCl) associée à une injection épidurale de morphine (à la dose de 0,1 mg/kg diluée dans 1ml/5kg de NaCl).

2) une injection intra-articulaire de NaCl et une injection épidurale de NaCl

3) une injection intra-articulaire de NaCl et une injection épidurale de morphine (à la dose de 0,1 mg /kg diluée dans 1ml/5kg de NaCl).

Ils ont injecté tous ces produits après l'intervention. Ils ont suivi les fréquences cardiaques et respiratoires ainsi que la pression artérielle systolique et la concentration

sanguine en cortisol. Les scores douloureux de ces chiens s'échelonnaient de 1 à 10 en post opératoire.

Les deux groupes recevant une analgésie ont obtenu des scores douloureux inférieurs au groupe placebo. Les auteurs n'ont pas observé d'effet indésirable et l'analgésie a duré 6 heures. Ils n'ont pas mis en évidence de différence d'analgésie entre les deux protocoles. Ce travail indique qu'il n'y a pas d'indication à réaliser une injection intra articulaire en plus de l'épidurale à la suite d'une orthopédie.

- Etude de Conzémus et all. (18) :

Cette étude réalisée à la suite d'une réparation de LCA scinde trois groupes de 12 chiens :

- 1) le premier groupe, a reçu une injection intra-articulaire de bupivacaïne 0,5% à la dose de 0,5ml/kg.
- 2) le second ; une injection intra-articulaire de morphine à la dose de 0,1 mg/kg diluée dans 0,5 ml/kg de NaCl.
- 3) le troisième ; une injection intra-articulaire de NaCl à la dose de 0,5 ml/kg.

La meilleure analgésie a été ici observée sur le groupe recevant l'anesthésique local.

En concordance avec d'autres études, ces résultats montrent la pertinence des techniques d'administration locale d'anesthésiques locaux seuls qui selon certains auteurs peut être combinée à la morphine.

III.8.2.3 Traitement comparatif entre opiacés et alpha-agonistes :

- **Etude de Vesal et Cribb (40)** : dans ce travail les auteurs comparent l'analgésie obtenue dans 3 groupes d'animaux.

- 1) L'oxymorphone à 0,15 mg/kg par la voie IM.
- 2) L'oxymorphone par la voie épidurale à la dose de 0,05 mg/kg.
- 3) La médétomidine par voie épidurale à la dose de 0,015 mg/kg.

Les résultats mettent en évidence que le groupe d'animaux ayant reçu des α_2 agonistes a présenté des effets indésirables cardio-respiratoires. L'analgésie réalisée par voie épidurale s'avère plus durable que par la voie systémique.

Récent en anesthésiologie humaine, les alpha 2 deux agonistes sont utilisés depuis plusieurs années en médecine vétérinaire. Leur pouvoir analgésique est associé chez l'animal à un niveau de sédation important qui en limite leur utilisation en période post opératoire. L'indication essentielle des alpha deux agonistes en médecine vétérinaire reste la pré médication et l'analgésie per opératoire.

III.8.3) Les protocoles analgésiques lors de thoracotomies :

Les thoracotomies comptent parmi les opérations les plus douloureuses. Dans ce contexte, il convient de parfaitement gérer l'analgésie.

En post opératoire, il est recommandé de coucher l'animal sur le côté opéré afin de limiter les douleurs à l'inspiration et d'optimiser l'expiration. Popolskis et all.(78) ont utilisé l'oxymorphone en épidurale sur 16 chiens au cours d'une étude réalisée en 1991. Ils ont injecté à huit d'entre eux entre L5 et L6 ou L6 et L7 0,1 mg/kg d'oxymorphone environ 45 minutes avant la fin de l'intervention. Les 8 autres chiens ont reçu de l'oxymorphone en intramusculaire. Le groupe ayant reçu une épidurale a été analgésié durant 10 heures contre 2 heures chez ceux ayant reçu les IM. Ces travaux montrent que l'oxymorphone qui est plus puissante et moins dépressive respiratoire que la morphine est indiquée lors de thoracotomie. En outre, l'oxymorphone n'altère pas le réflexe de toux indispensable en post opératoire.

Cependant, la pertinence clinique des morphiniques en post opératoire de thoracotomie reste discutée.

Les blocs intercostaux avec des anesthésiques locaux seraient plus efficaces par rapport aux morphiniques par voie générale qui favorisent une acidose respiratoire par hypoventilation.

Cependant, Pascoe et Dyson (71) ont étudié les opiacés par voie épidurale comparés aux blocs intercostaux d'anesthésiques locaux et ont conclu à une analgésie de qualité comparables dans les deux cas.

Une revue bibliographique de l'utilisation des morphiniques lors de thoracotomie souligne l'efficacité analgésique de ces médicaments. Cependant, ils apparaissent légèrement hypothermisants, déprimeurs respiratoires et nécessitent donc une surveillance post opératoire de qualité.

III.8.4 Quelques exemples de protocoles à employer lors de chirurgies vétérinaires courantes : (78,97).

On se propose ici de rappeler les différentes combinaisons possibles de molécules analgésiques en fonction de la douleur observée.

| Douleur de pallier I ou légère | Douleur de pallier II ou modérée | Douleur de pallier III ou sévère |
|--|---|---|
| A traiter avec des AINS ou de la morphine à faible dose. | A traiter avec des morphiniques faibles ou AINS+ morphiniques faibles ou anesthésie locale ou morphiniques faible dose. | A traiter avec morphine forte dose ou fentanyl ou anesthésie loco-régionale + potentialisation(AINS, kétamine, Alpha-agoniste...)+ locorégionale si possible. |

Tableau XII: les protocoles analgésiques en fonction de l'intensité douloureuse.

(106)

| Drogues employées | chien | chat |
|--------------------------|----------------------|---------------------|
| Acépromazine+ | 0,05mg/kg im | 0,05 mg/kg im |
| buprénorphine | 0,01mg/kg im | à 0,01 mg/kg im |
| Acépromazine+ | 0,05 mg/kg im ou sc | 0,05 mg/kg im ou sc |
| butorphanol | 0,4 mg/kg im, sc | 0,4 mg/kg im ou Sc |
| Acépromazine+ | 0,05 mg/kg im ou sc | 0,05 mg/kg im ou sc |
| morphine | 0,8 mg/kg im ou sc | 0,1 mg/kg im ou sc |
| Acépromazine+ | 0,0 3 mg/kg im ou sc | 0,03 mg/kg im ou sc |
| oxymorphone | 0,05 mg/kg im ou sc | 0,05 mg/kg im ou sc |
| Romifidine+ | 0,04 mg/kh im ou sc | 0,04 mg/kg im |
| butorphanol | 0,4 mg/kg im | 0,4 mg/kg |
| Xylazine+ | 0,3 mg/kg im | 0,3 mg/kg |
| butorphanol | 0,4 mg/kg im | 0,4 mg/kg |

Tableau XIII : Protocole de palier III. (59)

III.8.4.1) Exemples de protocoles analgésiques pour quelques interventions courantes chez le chien (97).

- **castration de chien :** en pré médication, ACP+Morphine (0,2-0,5 mg/kg) ou butorphanol (0,2 mg/kg) ou pentazocine (1-3 mg/kg) + atropine. Cette pré médication permet une induction douce et une couverture analgésique per opératoire. En post-opératoire, on peut administrer des AINS ou des morphiniques faibles (codéine ou Tramadol) . Le clinicien peut rajouter de la morphine si l'évaluation de la douleur en montre la pertinence.

- **ovario hystérectomie :** pré médication à base de morphine à la dose de 0,2-0,8 mg/kg ou du butorphanol (0,2 mg/kg) ou de la pentazocine (1-3 mg/kg) et de l'atropine. En post opératoire, AINS et Morphine si nécessaire.

- **réparation d'une rupture de LCA :** prémédication à base de morphine à la dose de 0,5-1,2 mg/kg puis en post op : morphine pendant les 12-24 premières heures. On peut aussi utiliser des AINS ou AINS+ morphiniques pendant quelques jours si nécessaire (ex tramadol.)

- **hernie discale :** pré médication : morphine 0,5 mg/kg avec valium et atropine. En post opératoire : morphiniques agonistes μ +/- tranquillisants puis relai par un patch de fentanyl. Si la douleur est trop forte on peut perfuser du fentanyl ou de la morphine. On peut

ici aussi associer des AINS et des morphiniques par voie orale (topalgic+ kétofen) si l'état du patient le permet.

• **ablation du conduit auditif externe** : le protocole le plus efficace parmi les 3 testés a été d'administrer de l'oxymorphone (0,1mg/kg) en pré et post opératoire. Le fait d'injecter un anesthésique local tel que la bupivacaine n'améliorait en rien l'efficacité analgésique (111).

Intéressons nous maintenant à la durée de l'analgésie à mettre en place. Il faut avoir une idée du temps à couvrir en post opératoire pour gérer la douleur. Bien sûr, il faudra s'adapter à chaque cas, en réévaluant l'animal.

III.8.4.2) Exemples de protocoles en fonction de la durée d'analgésie requise :

La durée de l'analgésie dépend toujours de la chirurgie réalisée. La douleur post-opératoire suit généralement une course prédictible avec un pic algique entre 6 et 24 heures post-opératoire et diminue ensuite progressivement (11,31). Bien sûr, il existe des variations inter-individuelles. Il est cependant recommandé de traiter la douleur post opératoire durant au minimum 24 heures (30). Pour certaines chirurgies, des études indiquent des durées moyennes de processus douloureux (78) : entre 2 et 6 jours lors de chirurgie orthopédique et entre 3 et 7 jours lors de chirurgie de laparotomie (78).

Pour des douleurs légères, le clinicien peut se contenter d'administrer des AINS qui agissent de 24 à 48 heures en injectable. Pour les douleurs modérées à sévères, on peut injecter des morphiniques toutes les 4-6 heures puis prescrire des formes orales pour le retour à domicile de l'animal. Certains auteurs recommandent l'utilisation d'opiacés pendant 24-36 heures suivis en relais d'AINS (95).

On peut prévoir une analgésie à poursuivre chez le propriétaire avec des patches transdermiques de fentanyl (78).

Le principe à respecter est celui de l'analgésie à la demande. On ne peut pas prévoir exactement l'intensité douloureuse d'une chirurgie et la durée de persistance de la douleur. On peut simplement augmenter les doses de morphine si nécessaire en fonction de la réévaluation du patient. C'est la titration de la morphine. Il existe en effet une grande variabilité individuelle de concentration minimale efficace de morphine. Elle consiste à administrer une dose faible à intervalle régulier par IV jusqu'à obtenir une analgésie suffisante.

III.8.4.3) Exemples de protocoles en situation physiologique particulière :

•Le cas des patients pédiatriques :

Même si le système nerveux des patients pédiatriques est immature il est évident que les nouveaux nés ressentent la douleur. La pharmacocinétique des opiacés est différente chez ces sujets. Des études récentes ont montré qu'il faut employer chez ces patients des doses plus faibles. Les chiots sont aussi plus sensibles aux effets cardio respiratoires des morphiniques. Le fentanyl est apparu comme étant sur d'emploi chez ces patients. Il n'a jamais été défini précisément les doses d'AINS ou d'opiacés à employer sans risque (31).

•Les patients gériatriques :

Il est classiquement considéré que la pharmacocinétique est différente chez ces patients mais nous ne disposons pas à ce jour d'études sérieuses sur lesquelles appuyer ces considérations. Les doses à employer seraient plus faibles. On a montré également que les chiens sous sélégiline étaient enclins à développer plus d'effets indésirables avec les opiacés (hyperthermie, coma, hypertension...). La mépéridine et la pentazocine apparaissent à risque majoré (31).

•Les patients gravides et en lactation :

Les AINS et les opiacés peuvent avoir un impact sur les fœtus. Cependant, les problèmes de développement du système nerveux par exemple ne semblent pas majeurs si ces molécules sont administrées ponctuellement. La morphine pourrait engendrer une baisse d'ocytocine et de prolactine qui abaisserait la production de lait. De plus, ces principes actifs sont excrétés dans le lait mais à la proportion de 1% de la dose reçue par la mère. Aucune études rétrospectives ne signalent chez le chien et le chat d'effet délétère sur les nouveaux nés (31). On pourrait craindre une dépression respiratoire chez les fœtus cependant des auteurs ont montré que la morphine n'abolit pas les mouvements respiratoires chez les nouveaux nés après administration de doses analgésiques à la mère (37).

III.8.4.4) Exemples de protocole chez le chat :

L'analgésie chez le chat est un domaine encore peu connu et qui reste à explorer (75). Le chat est moins enclin que le chien à manifester sa douleur ce qui constitue une explication au fait qu'il reçoit moins d'analgésiques (11). La douleur est plus difficile à évaluer chez ces animaux. En outre, des idées reçues perdurent sur l'emploi des morphiniques chez les chats. Il y a peu de médicaments autorisés dans cette espèce chez laquelle on craint les effets indésirables (91).

Les opioïdes produisent une analgésie sûre et de bonne qualité chez le chat si les doses sont appropriées. Ils ont plus un effet calmant que sédatif et présentent une synergie d'action avec les anesthésiques. La dépression respiratoire trouvée chez le chien ne se retrouve quasiment jamais dans cette espèce (75,91). La folie morphinique est un mythe, une croyance bien enracinée à la suite d'une étude qui était en fait une étude toxicologique. Il est indispensable de traiter la douleur chez cette espèce car ils peuvent présenter des problèmes de lipidose hépatique due à l'anorexie induite par la douleur.

Diverses études ont permis de publier selon l'intensité douloureuse observée des protocoles analgésiques adaptés au chat.

| Degré de douleur anticipé | indications | Protocole analgésique recommandé |
|---------------------------|--|--|
| Douleur faible | Points de suture cutanés Débridement plaie /abcès Nettoyage dentaire Cathétérisme urétral | Prémédication : opioïde dose faible et sédatif ex : morphine+ACP Anesthésie générale si besoin Analgésie post-opératoire si nécessaire selon évaluation : AINS ou même opioïde de prémédication |
| Douleur modérée | Stérilisation mâle/ femelle Cystotomie Chirurgie cutanée Extraction dentaire Chirurgie ophthalmique Chirurgie de la face Thyroïdectomie Uréthrostomie | Prémédication : opioïde et sédatif ex : morphine dose forte ou phénopéridine dose faible+ACP Anesthésie générale Analgésie post-opératoire d'office AINS si non contrindiqué et opioïde à répéter sur 6-18 heures au besoin. |
| Douleur sévère | Chirurgie orthopédique Laparotomie exploratrice Onychectomie Chirurgie thoracique neurochirurgie | Prémédication : opioïde et sédatif phénopéridine+ACP Anesthésie générale Anesthésie loco-régionale si possible Ex 2 : épidurale morphine/ bupivacaine si amputation postérieure ou chirurgie thoracique (+ bloc intercostal ou interpleural) bloc intra-articulaire bloc plexus brachial pour fracture humérus bloc circulaire du tarse et du carpe pour onychectomie analgésie post-opératoire d'office ! ex3 : phénopéridine aux 4 heures pendant 12-24 heures et AINS pendant 2-5 jours si non contre-indiqués ou patch transdermique de fentanyl et anesthésie loco-régionale si possible (bloc répété ou analgésie épidurale continue par un cathéter). |

Tableau XIV : Les protocoles analgésiques chez le chat.(75)

Ce tableau montre que les morphiniques sont souvent indiqués chez le chat et rentrent dans différents protocoles (75).

•Pour les douleurs post opératoires chez le chat:

1) Douleurs modérées :

On emploie les mêmes analgésiques que pour les douleurs fortes à des doses plus faibles : le butorphanol 0,4-0,8mg/kg toutes les 2-3heures ; la péthidine 5-10 mg/kg IM,SC en même temps que des AINS. On peut combiner les opioïdes avec du midazolam 0,1-0,5mg/kg IV,IM qui agit plus de 6 heures, du diazépam 0,1 à 0,5 mg/kg IV, de l'acépromazine 0,01-0,03 mg/kg IV toutes les 1-2h ou 0,02-0,1 IM,SC toutes les 2-6h.

2) Douleurs sévères :

On peut employer la morphine à la dose de 0,1-0,2mg/kg IV toutes les 2-4h ou 0,1 à 0,5mg/kg en IM/SC toutes les 2-6h, l'oxymorphone 0,02-0,05mg/kg en IV ou 0,05-0,2 IM,SC ou du fentanyl à la dose de 0,004-0,01 mg/kg IV bolus ou 0,001-0,004 mg/kg/h ou sous forme de patch de fentanyl.

Récapitulatif des morphiniques employés chez le chat en France :

| médicament | Dose (mg/kg) | voie | Début d'action(min) | Durée (heures) | Effets II | Coût (FF) |
|---------------------------------------|------------------------------------|-----------------|--------------------------------|---------------------------|---|----------------------|
| Morphine(1)* | 0,05-0,25 | IM,SC | 20-30 | 4-8 | Dépression | 0,58 |
| Morphine | 0,1-0,2 | épidurale | 10-60 | 16-24 | Respiratoire | 0,68 |
| Meram 1% | | | | | HypotensionIV | |
| Morphine lavoisier 1% | | | | | Vomissements Motilité intestinale | |
| Dextropro- Poxyphène (0,1-0,2)* | 6,5/ jour en 2-3 prises | PO | 20à-40 | 6-10 | Idem et moins que morphine | 0,33 |
| Antalvic | | | | | | |
| Péthidine (Mépéridine) (0,2)* | 2-10 | IM,SC | 10-20 | 1,5-2 | Idem et moins que morphine | 8,22 |
| Dolosal | | | | | | |
| Butorphanol (5-8)* | 0,05-0,4 (0,2 à 0,8 pour le 91) | IM SC IV | 10-20 | 3-6 | Idem et moins que morphine | 4,89 |
| Torbugesic | | | | | | |
| pentazocine | 2 à 3 mg/kg | IM | | 4 à 5 heures | Analgsie viscérale | |
| Phénopéridine (40-70)* | 0,05-0,2 | IM IV | 10-20 | 2-4 | Dépression respiratoire | 1,63 |
| R104 vet | | | | | | |
| Fentanyl (100)* | 0,005-0,01 0,004 | IM Epidurale | 7-15 2-10 | 1-2 4-8 | Idem morphine Nettement moins en patch | 1,1 0,88 |
| Fentanyl- janssen | 25 | | | | | |
| Durogesic | microgramme/h | transdermique | 180-240 | > 104 | | 4,30 |

Tableau XV : Pratique des morphiniques chez le chat (8,91,96)

Légende :

- * = puissance par rapport à la morphine de puissance 1
- le coût a été calculé pour un chat de 5 kilos, HT, par jour, avec 3 injections de morphine, de butorphanol ou de phénopéridine ; 6 injections de péthidine et de fentanyl ; 1 /2 comprimé de dextropropoxyphène, une injection épidurale de morphine et 2 de fentanyl, ou un dispositif de patch pour 5 jours.

L'intérêt des morphiniques chez le chat est lié aux effets indésirables morbides et fréquents à l'utilisation d'AINS avec lesquels des troubles gastro-intestinaux (ulcération, hémorragie), rénaux (IR), hépatiques (hépatotoxicité) ou plaquettaires sont régulièrement observés. Le kétoprofène et le carprofène sont de bons analgésiques en cas de douleur aiguë, modérée à sévère ou même chronique. Contrairement aux opiacés, ils ne sont pas sédatifs. De plus, le temps de latence est bien plus long que ceux de la plupart des opiacés. On peut aussi bien sur les associer chez le chat. L'opioïde doit alors être administré en pré-opératoire pour l'analgésie préventive et sera répété lors de l'extubation. Ainsi le chat sera non douloureux au réveil. A la fin de la chirurgie, on pourra également administrer des AINS dernière génération. Il faut penser bien sur à réchauffer l'animal, à le placer dans un endroit calme et bien ventilé (47). Le chat doit être placé dans un environnement à part des chiens et il faut lui procurer un endroit pour se cacher (30).

Chez cette espèce ; la tolérance aux fortes doses de morphiniques est faible. On peut réaliser des injections IV de faibles doses (0,05 mg/kg), de morphine ou d'oxymorphone toutes les 3-5 minutes jusqu'à avoir une pupille dilatée qui selon certains auteurs serait corrélée à l'analgésie (30).

Dans certains cas, la prise en charge de la douleur des chats n'est pas suffisante avec les opiacés. Le clinicien est alors confronté à un dilemme : les signes cliniques observés sont-ils imputables à la douleur ou à une intolérance aux morphiniques.

Dans la première hypothèse les animaux ne répondent pas à l'acépromazine et selon Pascoe, il convient alors d'utiliser du pentobarbital ou de la médétomidine à la dose de 2 à 5 µg/kg.

Conclusion

Le vétérinaire praticien se doit de soulager la douleur animale : pour son équipe, pour sa satisfaction personnelle, pour la satisfaction du client mais surtout pour le bien-être de l'animal qu'il a en charge.

Il n'existe malheureusement pas d'analgésique parfait et une bonne analgésie, comme le précise l'association 4AVET se doit de combiner différents analgésiques si le besoin s'en fait sentir. Il suffit de connaître les synergies et les associations déconseillées ainsi que les doses à utiliser.

Dans de nombreux cas, l'utilisation de morphine ou de morphiniques reste une clef de voute de la thérapeutique analgésique en période péri opératoire. Ils conviennent dans le traitement des douleurs de palier II et III principalement, seuls ou associés à un ou plusieurs autre type d'analgésique.

Contrairement à certaines idées reçues au sein de la profession vétérinaire, la morphine et le fentanyl peuvent être obtenus sans problème et leur stockage et leur obtention ne sont pas réellement un problème.

De nouveaux analgésiques sont disponibles sur le marché tels le carprofene ou le meloxicam. Ils s'avèrent très efficaces et peuvent être associés aux opiacés en post opératoire quand la douleur est trop forte. Il faut cependant rester vigilant sur leurs effets indésirables.

La douleur péri-opératoire s'avère de mieux en mieux gérée en médecine vétérinaire notamment par le développement de l'utilisation des morphiniques. Cependant, en France les problèmes de disponibilité de très nombreuses formes injectables de morphiniques constituent encore un obstacle difficilement contournable pour lutter avec plus d'efficacité contre la douleur animale.

AGREMENT ADMINISTRATIF

Je soussigné, P. DESNOYERS, Directeur de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, certifie que
Mlle LECACHEUX Aurélie, Marie, Julie
a été admis(e) sur concours en : 1997
a obtenu son certificat de fin de scolarité le : 6 juin 2002
n'a plus aucun stage, ni enseignement optionnel à valider.

AGREMENT SCIENTIFIQUE

Je soussigné, P. VERWAERDE, Maître de Conférences de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse,
autorise la soutenance de la thèse de :

Mlle LECACHEUX Aurélie, Marie, Julie

intitulée :

"Morphine et morphiniques dans la gestion de la douleur péri-opératoire chez les carnivores"

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



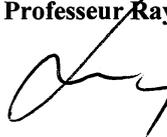
**Vu :
Le Président de la thèse :
Professeur Christian VIRENQUE**



**Vu :
Le Directeur
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
Docteur Patrick DESNOYERS**



**Vu le : 13 JUIN 2002
Le Président
de l'Université Paul Sabatier
Professeur Raymond BASTIDE**



BIBLIOGRAPHIE

1. AMINOV B.
Cardiovascular and respiratory effects of epidural administration of lidocaine, fentanyl, and morphine in dogs anaesthetized with halothane. *Revue Med Vet.* 1998. **149**,10. 921-924.
2. BARNHART MD ; HUBBELL JA ; MUIR WW ; SAMS RA ; BEDNARSKI RM .
Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and analgesic effects of morphine after rectal, intramuscular and intravenous administration in dogs. *Am J Vet Res.* Jan 2000. **61**,1. 24-28.
3. BLAIS D.
L'analgésie chez les chats.
In : Proceedings CNVSPA, congrès national Paris, 22 Novembre 1997, **2**. 523-526.
4. BRANDERS G.C ; PUGH D.M. ; BYWATER R.J. ;JENKINS W.L.
Veterinary pharmacology and therapeutics. 7 th Veterinary applied pharmacology and therapeutics. 5 th edition .
5. BRANSON K.R. ;KO J.C.H. ;TRANQUILLI W.J. ;BENSON J. et all.
Duration of analgesia induced by epidurally administered morphine and medetomidine in dogs. *J Vet Pharmacol Therap.* 1993. **16**, n°3.369-372.
6. BRANSON K.R.;GROSS M.E.;BOOTH N.H.
Opioid agonists and antagonists.
In: ADAMS Richard H. *Veterinary pharmacology and therapeutics.* 7 th edition.
7. BRIGGS S. ; SNEED K. ; SAWYER D.
Antinociceptive effects of oxymorphone-butorphanol-acepromazine combinations in cats. *Vet anesth.*1998. **27**. 466-471.
8. BRODBELT D.C
Anaesthesia and analgesia.
In: LANE D.R; COOPER B. *Veterinary nursing.* British small animal veterinary association 2 nd .1999.586-607.
9. BRUGERE H.;LE BARS D.
Douleur et nociception. *Rec Med Vet.* Avant propos. Décembre 1986.1267-1271.
10. BRUNAUD M.
Effets pharmacologiques de la morphine et des morphiniques chez les animaux domestiques. *Rec Med Vet.* Déc 1986. **162**: 2. 1421- 1488.
11. BUBACK J.; BOOTHE H. ; CARROLL G.; GREEN R.
Comparison of three methods for relief of pain after ear canal ablation in dogs. *Vet Surg.*1996. **25**. 380-381.
12. BURGAT Viviane.
« les analgésiques » :Cours de pharmacologie de 3 ème année ENVT. 1999-2000.

13. CADORE J.L.
Comment reconnaître la douleur ? Le point vétérinaire. Janv-fév 93. **24** : 149. 587-592.
14. CAPNER C.A.; LASCELLES B.D.X.; WATERMAN-PEARSON A.E.
Current british veterinary attitudes to perioperative analgesia for dogs. Vet record. 29/07/1999. **145** :4 . 95-99.
15. CHANOIT G.
Comparaison des effets de la morphine: la perfusion équivaut à l'injection intra musculaire. Actualités chirurgicales : La dépêche vétérinaire n°690. du 01/09 au 07/09/01. Page 14.
16. CHEERAN J. ; GEORGE P.O ; RAJANKUTTY K.
Droperidol-fentanyl mixture (INNOVAR-VET) as an anaesthetic in dogs. Indian vet J. May 1991, **68**, 483-484.
17. CICHON S.
La douleur animale en chirurgie expérimentale et clinique. Thèse de Médecine vétérinaire: Lyon. 1999. n° 660. 118 pages.
18. CONZEMIUS M.G; HILL C.M.; SAMMARCO J.L
Correlation between subjective and objective measures used to determine severity of postoperative pain in dogs. JAVMA. June 1-1997. **210** : 11. 1619-1622.
19. COPLAND V.S. ;HASKINS S.C.;PATZ J.B.A..
Naloxone reversal of oxymorphone effects in dogs. Am J Vet Res. Nov 1989. **50**: 11. 1854-1858.
20. COPPENS P.
Gestion de la douleur(I). Cahiers cliniques de l'action vétérinaire. L'action vétérinaire du 14/09/01. N°1569.
21. COSTENTIN J.
Douleur et analgésiques. Dossier de formation médicale continue du pharmacien. Impact pharmacien. Nov 1999. N°42. 40-45. ROUEN, unite de neuropsychopharmacologie expérimentale.
22. CULLEN L.K. ; RAFFE MR ; RANDALL D.A ; BING D.R.
Assessment of the respiratory actions of intramuscular morphine in conscious dogs. Res Vet Sci. 1999. **62** : 2. 139-145.
23. CUVELLIEZ S. ; BLAIS D.
Chronique d'anesthésie. L'analgésie chez les petits animaux, les méthodes de contrôle de la douleur. Le médecin vétérinaire du Québec. Septembre 1992. **22**, n°1. 122-123.
24. DANOY N.
Traitement médical de la douleur chez le chien. Thèse de Médecine Vétérinaire: Toulouse. 1999. n° 6608. 133 pages.

25. DAY T.K.; PEPPER W.T.; TOBIAS T.A. et all.
Comparison of intra-articular and epidural morphine for analgesia following stifle arthrotomy in dogs. *Veterinary Anaesthesia and veterinary surgery*.1995. **24**: 6. 522-530.
26. DESBOIS C.; BLAIS D ; CUVELLIEZ S.
Chronique d'anesthésie : utilisation de l'analgésie épidurale chez le chien. *Le médecin vétérinaire du Québec*. Sept 1992. **23**, n°1.33-35.
27. DESCHAMPS J.Y. 5/01/02 <http://www.anesthesie-veto.org/textes/deschamps.html>. Place des morphiniques dans la période péri-opératoire. 7 pages. Par Jacques-Yves Deschamps. ENVN.
28. DOBROMYLSKYJ P. ; FLECKNELL P.A.
Management of postoperative and other acute pain.
In: FLECKNELL PA, WATERMAN-PEARSON A, Eds. *Pain management in animals*.W.B Saunders.2000
29. DOHOO S.E. ; DOHOO I.R.
Attitudes and concerns of Canadian animal health technologists toward postoperative pain management in dogs and cats. *Can Vet J*. August. 1998. **39**: 8:491-496.
30. DOHOO S.E.; DOHOO I.R.
Factors influencing the postoperative use of analgesics in dogs and cats by Canadian veterinarians. *Can Vet J*. Sept 1996. **37**. 552-556.
31. DOHOO S.
Steady-state pharmacokinetics of oral sustained-release morphine sulfate in dogs. *J Vet Pharmacol Therap*. 1997. **20** : 2. 129-133.
32. DOSSIN O.
Implication du système noradrénergique dans la tolérance et la dépendance à la morphine : approches fonctionnelles et biochimiques. Thèse de doctorat universitaire.Université Paul Sabatier Toulouse III, 1999, n°6617. 224 pages.
33. DRAGANI J.C ; RATHBUN M.L ; YAKSH T.L ; KOHN F.R ; MYERS R.R.
Epidural encapsulated morphine in dogs : analgesia and kinetics. ACVA Abstracts. University of California_San Diego, La Jolla, CA; and Depotech Corp, San Diego, CA.
34. DUGUES
La réversion de l'anesthésie générale : possibilités actuelles et perspectives. Th. : Med.vet : Maisons-alfort. 1988. ENVA. N° 043. 113 pages.
35. DYSON D.; ATILOLA M.
A clinical comparison of oxymorphone-acepromazine and butorphanol-acepromazine sedation in dogs.
Vet Surg. 1992. **21** : 4, 418-421.
36. FUSELLIER M. ; SACHOT E.; GOGNY Marc.
Principe actif: le fentanyl. *Le nouveau praticien vétérinaire* oct/ déc 2001. 63-64.

37. GOGNY M.
Douleur et traitement de la douleur. Le point vétérinaire. Janvier-février 1993. **24** :149. 577-586.
38. GOURLAY G.K.
Opioid agonists: mechanism, receptors site of action, central, nervous system action.
In: Animal pain and its control proceedings 226. Avril 1994 . Sydney.
39. GRAND LAROUSSE UNIVERSEL. 1997.
40. GREPIN M.
L'analgésie pré et postopératoire en chirurgie des carnivores domestiques:données actuelles.
Th : Med. Vet : Lyon. 1996.
41. HALL T.L.; DUKE T.; TOWNSEND H.G.C; CAULKETT N.A
The effects of opioid and acepromazine premedication on the anesthetic induction dose of propofol in cats. Can Vet J. Dec 1999. **40**:12. 867-870.
42. HANSEN B.
Acute pain management. Management practice. Vet clin of north Am. July 2000. **30** : 4. 899-916.
43. HANSEN B.
Through a glass darkly : using behaviour to assess pain. Seminars in veterinary Medicine and surgery (small animals). May 1997.**12**: 2. 56-60.
44. HARDIE E.M.
Recognition of pain behaviour in animals.
Pain in animals by Hellebrekers. Edition n°1. 2000. 184 pages.
45. HARVEY R.
Basis for the use of opioids for pain control in clinical practice.
Pain in animals by Hellebrekers.
- 46.HELLEBREKERS L.
A practice-oriented approach to an effective pain control in animals. Pain in animals by Ludo J. Hellebrekers.
47. HELLEBREKERS L.
Pathophysiology of pain in animals and its consequence for analgesic therapy.Pain in animals by Ludo J. Hellebrekers
48. HELLEBREKERS L.
Practical analgesie treatment in canine patients. Pain in animals by Ludo J. Hellebrekers.
- 49.HELLYER P.W.
Management of acute and surgical pain. Seminars in veterinary medicine and surgery. May 1997.**12**: 2. 106-120.

50. HENDRIX P.K.; RAFFE M.R. ; ROBINSON E.P. et all.
Epidural administration of bupivacaine, morphine or their combination for post operative analgesia in dogs. JAVMA. August 1 1996. **209**: 3. 598-607.
51. HERPERGER L.J
Post operative urinary retention in dogs following morphine and bupivacaine epidural analgesia. Can Vet J.1998 octobre. **39** : 10. 650-652.
52. HOLZAPFEL G.
La douleur animale : contribution à l'étude d'un analgésique : le dextropropoxyphène chez les carnivores domestiques. Th : Med vet. Lyon. 1987. N°110.46 pages.
53. HOSGOOD Giselle.
Topics in drug therapy. Pharmacologic features of butorphanol in dogs and cats. JAVMA. 01/01/1990. **196**: 1. 135-136.
54. HUGHES H.C.; LANG M.C.
Control of pain on dogs and cats.
In: Animal pain: perception and alleviation. Edited by KITCHELL R.L; ERICKSON H.H.
Chapitre 12.1983.207-216.
- 55 . HUGONNARD M.
Douleur, souffrance et antalgie en médecine vétérinaire et chirurgie des petits animaux: étude bibliographique et enquête auprès des praticiens de la région Rhône-Alpes.
Th : Med vet. Lyon. 2001. N°008. 251 pages.
56. JONES R.S.
Epidural analgesia in the dog and cat.
Review. The veterinary journal 2001.**161**. 23-131.
57. KYLES A. ; HARDIE E. ; HANSEN B.
Comparison of transdermal fentanyl and intramuscular oxymorphone on post-operative behaviour after ovariohysterectomy in dogs.
Res Vet Sci. 1998. **65**. 245-251.
58. KYLES A. ; PAPICH M.
Disposition of transdermally administered fentanyl in dogs. AJVR. May 1996. **57**: 5. 715-719.
59. LAMONT L.A ; TRANQUILLI W.J. ; GRIMM K.A.
Physiology of pain. Management practice. Vet Clin north Am: Small animal practice. July 2000. **30**: 4. 703-728.
60. LASCELLES D. ; WATERMAN A.
Analgesia in cats. In practice. April 1997. 203-211.
61. LEBARS D.
Mécanismes de l'action analgésique des morphiniques. Rec Med Vet. Déc 1986. **162**: 12.1395-1408.

62. LE BARS D.
Physiologie de la douleur (1 ère partie et 2 ème partie). Prat Med Chir anim comp. Mars-avril 1998. **2**. 99-192.
63. LIVINGSTON A. ;CHAMBERS P.
The physiology of pain. 9-19.
IN: W.B SAUNDERS. Pain management in animals. Edited by Paul FLECNELL and Avril WATERMAN-PEARSON. 2000.
64. MAC MURPHY R.M.
Postoperative epidural analgesia.
In: Vet Clin North Am: Small animal practice. July 1993. **23**: 4. 703-716.
- 65.MATHEWS K.A.
Pain assessment and general approach to management. Vet Clin North Am: Small animals practice. July 2000. **30**: 4.729-756.
- 66.MATHEWS K.A.
Management of pain in cats. In Pain in animals by Ludo Hellebrekers.
- 67.MERTENS P.
Anatomie de la nociception par P. Mertens. 9 pages. Le 5/01/02 sur <http://www.univ-st-etienne.fr/stephado/capacite/cours/nocicep2.htm>
68. NOLAN A.M.
Pharmacology of analgesic drugs.21-33.
In: W.B SAUNDERS. Pain management in animals.Edited by Paul FLECKNELL and Avril WATERMAN-PEARSON. 2000.
69. PAPICH M.G.
Pharmacology considerations for opiates analgesic and non-steroidal anti-inflammatory drugs. Management practice. Vet Clin North Am: Small animals practice. July 2000. **30** : 4. 815-833.
70. PAPICH M.G.
Principles of analgesic drug therapy. Seminars in veterinary medicine and surgery (small animals) . May 1997.**12**: 2. 80-93.
71. PASCOE P. ; DYSON D.H.
Analgesia after lateral thoracotomy in dogs: epidural morphine versus intercostal bupivacaine. Vet Surg. 1993. **22**: 2.141-147.
72. PASCOE P.
Local and regional anesthesia and analgesia. Seminars in veterinary medicine and surgery(small animals). May 1997. **12**: 2, 94-105.
- 73.PASCOE P.
Opioid analgesics. Vet Clin of North Am: Small animals practice. July 2000. **30**: 4.757-769.

74. PASCOE P.
Perioperative pain management. Management practice. Vet Clin of North Am: Small animal practice. **30**: 4. 917-932.
75. PETTIFER G. ; DYSON D.
Hydromorphone: a cost-effective alternative to the use of oxymorphone.
Can Vet J. Feb 2000. **41**. 135-137.
76. PIBAROT P. ; DUPUIS J. ; GRISNEAUX E.; CUVELLIEZ S. et all.
Comparison of ketoprofen, oxymorphone hydrochloride, and butorphanol in the treatment of postoperative pain in dogs.
JAVMA. 15 august 1997. **211** : 4. 438-444.
77. POPILSKIS S.; KOHN D.; LAURENT L.; DANILO P. et all.
Efficacy of epidural morphine versus intravenous for post-thoracotomy pain in dogs.
J Vet Anaesth. June 1993. **20**. 21-25.
78. POPILSKIS S.; KOHN D.; DANILO P. et all.
Epidural morphine versus intravenous morphine in alleviation of post thoracotomy pain in dogs. Journal of veterinary anaesthesia. August 1991. Special supplement, 135; proceedings of the 4th international Congress of veterinary Anaesthesia, Utrecht, Netherlands. 25-31.
79. POTHOFF A.; CARITHERS R.
Pain and analgesia in dogs and cats. Continuing education article 1. August 1989. **11**: 8
887-896.
80. RAFFEIDEM M.
Recent advances in our understanding of pain :how should they affect management? Seminars in veterinary medicine and surgery (small animals). May 1997. **12**: 2. 75-78.
81. RAW M.E.; PARKINSON T.J.
Pain relief in dogs.
In: R.S JONES. The veterinary annual. 1995. 188-193.
82. ROBIN Y.
Aspects symptomatologiques de la douleur. Rec Med Vet. Déc 1986.
83. ROBINSON T.M; KRUSE-ELLIOTT K.T.; MARKEL M.D. et all.
A comparison of transdermal fentanyl versus epidural morphine for analgesia in dogs undergoing major surgery. Jour Am anim hosp ass. 1999. **35**:2. 95-100.
84. ROLLIN B.E.
Pain and ideology in human and veterinary medicine. Seminars in veterinary medicine and surgery (small animals). May 1997. **12**: 2. 56-60.

85. ROQUES B.P.
Pharmacologie des différentes classes de récepteurs opioïdes cérébraux. *Rec Med Vet*. Déc 1986. **162** : 12. 1321-1331.
86. SACKMAN J.E.
Pain. Part II. Control of pain in animals. In compendium on continuing education for the practicing veterinarian. Feb 1991. **13**: 2 . 181-192, 190-193.
87. SAMMARCO J.L. ; CONZEMIUS M.G.; PERKOWSKI S.Z. et All.
Post-operative analgesia for stifle surgery : a comparison of intra-articular bupivacaine, morphine or saline. *Vet Surg*. 1996. **25**: 1. 59-69.
88. SAUNDERS W.B. ; PASCOE P.
Problems of pain management. 94-172.
In: W.B SAUNDERS. Pain management in animals. Edited by Paul FLECKNELL and Avril WATERMAN-PEARSON. 2000.
89. SCHERK-NIXON M.
A study of the use of transdermal fentanyl patch in cats. *J Am Anim Hosp Assoc*. 1996. **32**. 19-24.
90. SLINGSBY L.S; A.E WATERMAN-PEARSON.
Comparison of pethidine, buprénorphine and kétoprofen for postoperative analgesia after ovariohysterectomy in the cat.
Vet Rec. 1998. **143**. 185-189.
91. STANWAY G.W.; TAYLOR P.M.; BRODBELT D.C.
A comparison of pre operative morphine and buprenorphine in cats.
In: Abstracts of scientific papers presented at the spring meeting of the association of veterinary anaesthetists in Berne. 29/02 au 1/03 1996. *J Vet Anaesth*. 1996. **23** : 2 . 78.
92. STEFFEY E.P; BAGGOT J.D; EISELE J.H. et all.
Morphine-isoflurane interaction in dogs. *Abstracts Vet Surgery*. 1989. **18** : 6. 70.
93. STOBIE D. ; CAYWOOD D.; ROZANSKI A.; et all
Evaluation of pulmonary function and analgesia in dogs after intercostals thoracotomy and use of morphine administered intra muscularly or intra pleurally and bupivacaine administered intrapleurally. *Am J Vet Res*. August 1995. **56** : 8. 1098-1109.
94. TASKER R.A.R.; ROSS S.J.; DOHOO S.E.; ELSON C.M.
Pharmacokinetics of an injectable sustained-release formulation of morphine for use in dogs. *J Vet Pharmacol. Therap*. 1997. **20**: 5. 362-367.
95. TAYLOR P. ; HOULTON J.
Post operative analgesia in the dog: a comparison of morphine, buprénorphine, and pentazocine. *J Small Anim Pract* 1984. **25**. 437-451.

96. THURMON J.C. ; TRANQUILLI W.J.; BENSON G. J.
 Perioperative pain and distress. Chapter 4. 40-57.
 In: LUMB and JONES. Veterinary anesthesia. 1996. Third edition. 40-58.
97. TORSKE K.E ; DYSON D.H. ; CONLON P.D.
 Cardiovascular effects of epidurally administered oxymorphone and oxymorphone-bupivacaine combination in halothane-anesthetized dogs. AJVR. Feb 1999. **60** : 2. 194-200.
98. TORSKE K.E. ; DYSON D.H.
 Epidural analgesia and anesthesia. Management practice. Vet Clin North Am : Small animals practice. July 2000. **30** : 4. 859-873.
99. TRANQUILLI W.J ; THURMON J.C ; SPEISER J.R et all.
 Butorphanol as a preanesthetic in cats : its effects on two common intramuscular regimens. Veterinary medicine. August 1988. 848-854.
100. TRONCY E.
 Analgésie des carnivores domestiques. Carnet clinique : éditions du point vétérinaire. juillet 2001.
101. TRONCY E. ; KEROACK S.
 Bien gérer la douleur. Prat Med Chir Anim Comp. N° spécial pathologie féline. Juin 1999. **34**. 405-419.
102. TRONCY E.
 Gestion de la douleur(III). Les techniques loco-régionales. Les cahiers cliniques de l'action vétérinaire. L'action vétérinaire du 28/09/01. N°1571.
103. UNIVERSALIS (encyclopédie). Edition de 1985. Seconde édition.
104. VALVERDE A. ; DYSON D.H.
 Influence of epidural morphine on the halothane requirement in the dog. Abstracts Vet Surgery. 1989. **18**: 3. 254. American college of veterinary anesthesiologists annual meeting october 7 1998, San Fransisco, USA.
105. VERWAERDE P.; JOURDAN G.
 Anesthésie réanimation ENVV. Conduite thérapeutique pour l'analgésie chez le chat. Le nouveau praticien vétérinaire octobre-décembre 2001. 49-52.
106. VERWAERDE P.
 Conférence Association 4 AVET. ENVV. Juin 2001.
107. VERWAERDE P.
 Gestion de la douleur(II). Synthèse des traitements disponibles. In : Cahiers cliniques de l'action vétérinaire. L'action vétérinaire du 21/09/01. N°1570.
108. VERWAERDE P.
 Traitement analgésique des polyalgies chez les carnivores. Le nouveau praticien Oct-déc 2001. 31-38.

109. WATSON A.; NICHOLSON D.B; CHURCH; PEARSON.

Use of anti-inflammatory and analgesic drugs in dogs and cats.

Aust Vet J. Sept 1996. **74**: 3.

110. WATTS S. ; SLOCOMBE R.F. ; HARBISON W.D. ; STEWARTM.V.

Assessment of analgesia and other effects of Morphine and thiambutene in the mouse and cat.

Aust Vet J. Nov 1973. **49**: 11: 525-529.

111. WELSCH FOSSUM Teresa.

Manual of small Animal Surgery. 1997. 1195 pages.



EVALUATION CLINIQUE DE LA DOULEUR



Identification : _____

Date et heure

| | | : | : | : | : |
|--|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Appréciation globale subjective | Pas de douleur | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | ↓ | 1 | 1 | 1 | 1 |
| | | 2 | 2 | 2 | 2 |
| | | 3 | 3 | 3 | 3 |
| Attitude générale | Parmi les symptômes suivants : | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | • présente des modifications respiratoires | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | • gémit | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | • vousse le dos | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | • reste figé en posture antalgique | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | • s'agite ou est abattu | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | • perd l'appétit | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | • regarde, mordille ou lèche la zone opératoire | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | • boite, se déplace difficilement ou est réticent à se déplacer | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | | - Aucun signe présent | 0 | 0 | 0 |
| | - 1 seul présent | 1 | 1 | 1 | 1 |
| | - 2 à 4 présents | 2 | 2 | 2 | 2 |
| | - 5 à 8 présents | 3 | 3 | 3 | 3 |
| Comportement interactif | Est attentif et répond aux caresses, à la voix | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | Répond timidement | 1 | 1 | 1 | 1 |
| | Ne répond pas immédiatement | 2 | 2 | 2 | 2 |
| | Ne répond pas ou répond de façon agressive | 3 | 3 | 3 | 3 |
| Fréquence cardiaque valeur initiale <input type="text"/> | ≤ 10 % augmentation | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 11-30 % augmentation | 1 | 1 | 1 | 1 |
| | 31-50 % augmentation | 2 | 2 | 2 | 2 |
| | > 50 % augmentation ou non évaluable | 3 | 3 | 3 | 3 |
| Réaction à la manipulation de la zone opératoire | Pas de réaction visible ou audible | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | - après 4 manipulations | 1 | 1 | 1 | 1 |
| | Réaction(s) visible(s) ou audible(s) | | | | |
| | - à la 4 ^e manipulation | | | | |
| - à la 2 ^e et 3 ^e manipulation | 2 | 2 | 2 | 2 | |
| - à la 1 ^{re} manipulation ou non évaluable | 3 | 3 | 3 | 3 | |
| Intensité de cette réaction | Aucune réponse | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | Répond faiblement, essaye de se soustraire | 1 | 1 | 1 | 1 |
| | Tourne la tête ou vocalise | 2 | 2 | 2 | 2 |
| | Tente de fuir ou d'agresser ou non évaluable | 3 | 3 | 3 | 3 |
| SCORE TOTAL | 1 à 5 : douleur légère | | | | |
| | 6 à 10 : douleur modérée | | | | |
| | 11 à 18 : douleur sévère | | | | |
| TRAITEMENT | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |

Identification : _____



| | | : | : | : | : |
|--|--|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Appréciation globale subjective | Pas de douleur | 0 | 0 | 0 | 0 |
| |  | 1 | 1 | 1 | 1 |
| | | 2 | 2 | 2 | 2 |
| | | 3 | 3 | 3 | 3 |
| | | Douleur intolérable | | | |
| Attitude générale | Parmi les symptômes suivants : • présente des modifications respiratoires • vousse le dos • reste figé en posture antalgique • s'agite, se plaint ou reste prostré au fond de la cage • ne se toilette plus • regarde, mordille ou lèche sa plaie • urine ou défèque sous lui • perd l'appétit | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | - Aucun signe présent | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | - 1 seul présent | 1 | 1 | 1 | 1 |
| - 2 à 4 présents | 2 | 2 | 2 | 2 | |
| - 5 à 8 présents | 3 | 3 | 3 | 3 | |
| Comportement interactif | Est attentif et répond aux caresses, à la voix | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | Répond timidement | 1 | 1 | 1 | 1 |
| | Ne répond pas immédiatement | 2 | 2 | 2 | 2 |
| | Ne répond pas ou répond de façon agressive | 3 | 3 | 3 | 3 |
| | | | | | |
| Fréquence cardiaque valeur initiale <input type="text"/> | ≤ 10 % augmentation | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 11-30 % augmentation | 1 | 1 | 1 | 1 |
| | 31-50 % augmentation | 2 | 2 | 2 | 2 |
| | > 50 % augmentation ou non évaluable | 3 | 3 | 3 | 3 |
| | | | | | |
| Réaction à la manipulation de la zone opératoire | Pas de réaction visible ou audible | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | - après 4 manipulations | | | | |
| | Réaction(s) visible(s) ou audible(s) | 1 | 1 | 1 | 1 |
| | - à la 4 ^e manipulation | 2 | 2 | 2 | 2 |
| | - à la 2 ^e et 3 ^e manipulation | 3 | 3 | 3 | 3 |
| - à la 1 ^{re} manipulation ou non évaluable | | | | | |
| Intensité de cette réaction | Aucune réponse | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | Répond faiblement, essaye de se soustraire | 1 | 1 | 1 | 1 |
| | Tourne la tête ou vocalise | 2 | 2 | 2 | 2 |
| | Tente de fuir ou d'agresser ou non évaluable | 3 | 3 | 3 | 3 |
| | | | | | |
| SCORE TOTAL | 1 à 5 : douleur légère | | | | |
| | 6 à 10 : douleur modérée | | | | |
| | 11 à 18 : douleur sévère | | | | |
| TRAITEMENT | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |

Toulouse, 2003.

NOM : LECACHEUX

PRENOM : Aurélie.

TITRE : **Morphine et morphiniques dans la gestion de la douleur péri-opératoire chez les carnivores domestiques.**

RESUME :

L'auteur se propose ici de faire le point sur l'intérêt et l'emploi de la morphine et des morphiniques dans la gestion de la douleur opératoire : avant, pendant et après les interventions chirurgicales.

Pour bien gérer cette douleur, il faut avant tout avoir des notions de base sur celle-ci, bien connaître les molécules employées, la législation relative à leur utilisation, leurs effets secondaires et comment y faire face afin de ne plus craindre les lieux communs sur l'emploi de ces opiacés. Ces aspects font l'objet des deux premières parties de la thèse.

Enfin, cet écrit comprend un certain nombre de protocoles analgésiques, permettant de faire face à diverses situations de douleur périopératoire. Lors de douleur modérée à sévère le protocole doit contenir un morphinique : agoniste pur si la douleur est relativement forte et agoniste-antagoniste ou agoniste partiel si la douleur est faible à modérée. L'objectif n'est pas ici de faire une liste exhaustive des protocoles possibles mais plus de comprendre comment sélectionner une molécule de façon adaptée ou de savoir élaborer une combinaison de médicaments répondant aux besoins analgésiques d'un animal douloureux.

Cette thèse est avant tout un plébiscite pour l'emploi des opiacés qui devrait se généraliser à l'avenir en médecine vétérinaire : ce sont des molécules peu onéreuses pour la plupart, sans trop d'effets indésirables véritablement graves et dont la détention n'est finalement pas un obstacle insurmontable.

MOTS-CLES : douleur, analgésie, chirurgie, morphine, morphiniques, carnivores.

ENGLISH TITLE : **Morphine and opiates in the management of surgical pain in domestic carnivores.**

ABSTRACT:

The author tries to focus on the interest and the use of morphine and opiates in the management of surgical pain: before, during and after operations.

In order to manage this kind of pain correctly, one must have a good vision of the physiology of pain, must know the different molecules used, the legislation concerning their use, their side effects and how to face them in order to avoid being afraid with commonplace on opiates. The two first chapters will deal with these issues.

This work also consists of analgesic protocols that permit to face any kinds of situations concerning surgical pain. These protocols must include one opiate if pain is at least moderate : pure agonist if it is quite strong and agonist-antagonist or partial agonist if pain is limited or moderate. The goal here is not to give every conceivable protocol but to understand how to choose the right molecule or to elaborate a combination of molecules that would correspond to the needs of a suffering animal whose pain would have been assessed before the emergence of pain or afterwards.

This paper is first of all a plebiscite for the use of opiates that should generalize in the future: most of these molecules are not very expensive, their side effects are not really a problem and their holding is not an huge obstacle.

KEY-WORDS: pain, analgesia, surgery, morphine, opiate, carnivores.