

## PLAN :

### Introduction

I	Rappels sur la physiologie de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien et des systèmes endocrinométaboliques associés .....	7
I.1	L'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien en situation physiologique .....	7
I.1.1	L'hypothalamus.....	7
I.1.2	L'hypophyse.....	7
I.1.2.1	La neurohypophyse .....	8
I.1.2.2	L'adénohypophyse .....	9
I.1.2.3	Modulation de l'activité hypothalamique .....	12
I.1.2.4	Les interactions neurohypophyse/adénohypophyse .....	14
I.1.2.5	Autres interactions.....	14
I.1.3	Les glandes surrénales.....	15
I.1.3.1	Les corticoïdes.....	15
I.1.3.1.1	Les minéralocorticoïdes .....	15
I.1.3.1.2	Les glucocorticoïdes .....	16
I.1.3.2	Les catécholamines surréniennes .....	18
I.1.3.2.1	Effets sur le métabolisme intermédiaire .....	19
I.1.3.2.2	Effets sur la fonction cardiovasculaire.....	20
I.1.3.2.3	Effets sur la fonction respiratoire.....	20
I.1.3.2.4	Autres effets .....	20
I.1.4	L'axe hypophyse-thyroïde.....	22
I.1.5	L'hormone de croissance .....	23
I.1.6	Les opioïdes endogènes.....	23
I.1.6.1	Les $\beta$ -endorphines .....	23
I.1.6.2	Les endomorphines .....	24
I.1.6.3	La Met-enképhaline et la dynorphine.....	24
I.2	Modifications humorales lors de stress .....	26
I.2.1	Les corticoïdes.....	26
I.2.2	Les catécholamines .....	26
I.2.3	Les hormones thyroïdiennes.....	26
I.2.4	L'hormone de croissance .....	27
I.2.5	Les $\beta$ -endorphines .....	27
I.3	Conséquences métaboliques de ces changements hormonaux.....	29
I.3.1	La glycémie .....	29
I.3.2	Les acides gras non-estérifiés.....	29
I.3.3	Les acides aminés.....	29
II	Conséquences endocrino-métaboliques des procédures et des anesthésiques associés à l'anesthésie générale .....	33
II.1	Les stress dus aux procédures d'anesthésie.....	33
II.1.1	L'hospitalisation.....	33
II.1.2	Le jeûne .....	34
II.1.3	La contention.....	34
II.1.4	L'induction anesthésique.....	35
II.1.5	L'intubation .....	35
II.1.6	Le décubitus .....	36
II.1.7	L'hypothermie .....	36
II.1.8	Le réveil anesthésique .....	37

II.2	Les différentes molécules utilisés en anesthésie et la réponse des axes hypothalamo-hypophysio-surrénalien et sympatho-adrénergique.....	38
II.2.1	Modifications humorales lors de l'anesthésie générale.....	38
II.2.1.1	Les corticoïdes.....	38
II.2.1.2	Les catécholamines .....	39
II.2.1.3	L'arginine-vasopressine .....	40
II.2.1.4	Les hormones thyroïdiennes.....	40
II.2.1.5	L'hormone de croissance .....	41
II.2.1.6	Les $\beta$ -endorphines et de la met-enképhaline.....	41
II.2.1.7	L'insuline .....	42
II.2.1.8	Le glucagon .....	42
II.2.2	Les effets indirects des agents anesthésiques sur les axes hypothalamo-hypophysio-surrénalien et sympatho-adrénergique.....	43
II.2.2.1	Les sédatifs et les anxiolytiques utilisés en prémédication .....	43
II.2.2.1.1	Les benzodiazépines .....	43
II.2.2.1.2	Les phénothiazines .....	44
II.2.2.1.3	Les Butyrophénones .....	44
II.2.2.1.4	Les $\alpha_2$ -agonistes .....	45
II.2.2.2	Les anticholinergiques.....	45
II.2.2.3	Les opioïdes.....	46
II.2.2.4	Les agents volatils .....	47
II.2.2.4.1	L'halothane .....	49
II.2.2.4.2	L'isoflurane .....	51
II.2.2.4.3	Le sévoflurane .....	53
II.2.2.4.4	Le protoxyde d'azote .....	53
II.2.2.5	Les agents injectables de maintien de l'anesthésie générale.....	53
II.2.2.5.1	Les dissociatifs .....	53
II.2.2.5.2	Les barbituriques .....	54
II.2.2.5.3	Le propofol .....	56
II.2.3	Effets directs des médicaments utilisés en anesthésie sur l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien .....	57
II.2.3.1	L'halothane.....	57
II.2.3.2	L'étomidate .....	57
II.2.3.3	Les $\alpha_2$ -agonistes .....	59
II.2.4	Les conséquences métaboliques des effets de ces molécules .....	63
II.2.4.1	La glycémie .....	63
II.2.4.2	Les acides gras non estérifiés .....	66
II.2.4.3	Les acides aminés.....	67
II.2.4.4	Les lactates .....	68
III	La réponse des axes hypothalamo-hypophysio-surrénalien et sympatho-adrénergique lorsque se rajoute le stress de la chirurgie.....	71
III.1	Les axes hypothalamo-hypophysio-surrénalien et sympatho-adrénergique et les processus douloureux .....	71
III.1.1	Chirurgies et réponses au stress .....	71
III.1.2	Sources de variations de la réponse au stress.....	73
III.1.2.1	Le niveau adrénergique préanesthésique.....	73
III.1.2.2	Les variations individuelles.....	74
III.1.2.3	L'espèce .....	74
III.1.2.4	La race .....	74
III.1.2.5	L'âge.....	74
III.1.2.6	Le sexe.....	75

III.1.3	Comment quantifier la douleur .....	75
III.1.3.1	Méthodes utilisées .....	75
III.1.3.2	Résultats obtenus.....	76
III.2	Prévention de l'activité des axes hypothalamo-hypophyso-surrénalien et sympathique .....	81
III.2.1	L'analgésie systémique .....	81
III.2.1.1	Les opioïdes.....	81
III.2.1.2	Les AINS .....	81
III.2.1.3	Les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) .....	83
III.2.1.4	Les $\alpha_2$ -agonistes .....	83
III.2.1.5	La kétamine .....	84
III.2.2	L'analgésie locale et loco-régionale.....	84
III.2.3	L'analgésie préopératoire .....	86
III.2.4	L'analgésie multimodale .....	86
III.2.5	L'utilisation des structures à noyau imidazole.....	87
III.3	La suppression de la réponse des axes hypothalamo-hypophyso-surrénalien et sympathique, avantages et inconvénients.....	89
III.3.1	Pourquoi supprimer la réponse au stress ? .....	89
III.3.1.1	Sur le système cardio-vasculaire .....	89
III.3.1.2	Sur l'appareil respiratoire.....	90
III.3.1.3	Sur le plan immunitaire .....	90
III.3.1.4	Sur le système gastro-intestinal.....	90
III.3.1.5	Sur le plan métabolique.....	90
III.3.1.6	Autres conséquences cliniques du traitement du stress.....	91
III.3.2	Conséquences délétères de la suppression des réponses au stress .....	93
III.3.2.1	La crainte des effets indésirables .....	93
III.3.2.2	La crainte de supprimer un « garde fou » naturel .....	93
III.3.2.3	La suppression complète de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien	93

## Conclusion

## Annexes



## INTRODUCTION

L'anesthésie générale représente une procédure quotidienne en pratique vétérinaire. L'anesthésie entraîne des changements visibles, notamment une myorelaxation, une dépression respiratoire, une dépression cardiovasculaire, un myosis ou une mydriase ; ces conséquences sont utilisées pour évaluer la profondeur de l'anesthésie générale. L'anesthésie produit aussi des changements hormonaux et métaboliques qui restent encore mal maîtrisés en médecine vétérinaire. L'objectif de ce travail consiste à faire le point sur les données cliniques et expérimentales concernant les modifications hormonales et métaboliques associés à l'anesthésie des animaux.

Les changements hormonaux et métaboliques associés à l'anesthésie peuvent être attribués à deux origines : le stress, défini comme une atteinte potentiellement délétère pour l'organisme, qu'elle soit de nature morale, physique, douloureuse, immunologique ou chimique, et l'action pharmacologique des différents médicaments utilisés pour l'anesthésie. Cette action des agents anesthésiques peut être directe, par inhibition ou stimulation des mécanismes régulant le métabolisme de l'organisme, ou indirecte en modulant les réponses physiologiques au stress.

Ces réponses résultent principalement de la modulation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien et du système sympathique qui joue aussi un rôle important dans la réponse au stress. W.W. Muir en 1990, expose une théorie selon laquelle la réponse du complexe surrénalien serait associée à un stress moral ou psychologique et la réponse du système nerveux sympathique à un stress physique. Cependant cette séparation n'est pas aussi nette car ces deux voies sont physiologiquement étroitement imbriquées. Ainsi, la zone médullaire des glandes surrénales appartient au système sympathique et tout facteur augmentant la stimulation du système nerveux sympathique entraîne aussi la sécrétion d'adrénaline (Cunningham(3), 1997). L'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien et le système sympathique fonctionnent de façon complémentaire. Ces aspects seront exposés dans la première partie. Dans la deuxième partie, nous verrons en quoi l'anesthésie peut représenter un stress et, dans la troisième partie, comment la chirurgie peut affecter la réponse à ce stress. Enfin nous discuterons sur l'intérêt de la suppression de la réponse au stress.



# I Rappels sur la physiologie de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien et des systèmes endocrinométaboliques associés

## I.1 L'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien en situation physiologique

### I.1.1 L'hypothalamus

Les deux principaux systèmes de régulation d'un organisme sont le système nerveux et le système endocrinien. L'interface et la coordination de ces deux systèmes sont assurées en grande partie par l'hypothalamus.

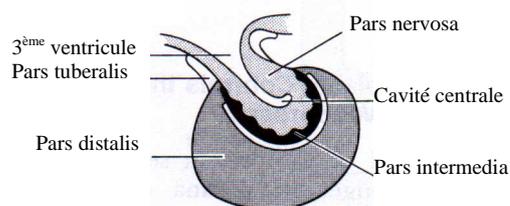
L'hypothalamus est situé dans le diencéphale et forme le plancher du troisième ventricule. Il coordonne l'activité de la glande hypophyse par la sécrétion de peptides et d'amines.

L'hypothalamus produit des peptides et des amines qui induisent la production par l'hypophyse d'hormones trophiques qui, nous le verrons plus tard, influencent à leur tour la production d'autres hormones, ou d'hormones qui auront une action biologique directe sur les tissus (prolactine).

La vasopressine et l'ocytocine sont produites dans l'hypothalamus par des neurones dont les extrémités distales se trouvent dans la neurohypophyse. La sécrétion de ces neurohormones se fait donc au niveau de la neurohypophyse.

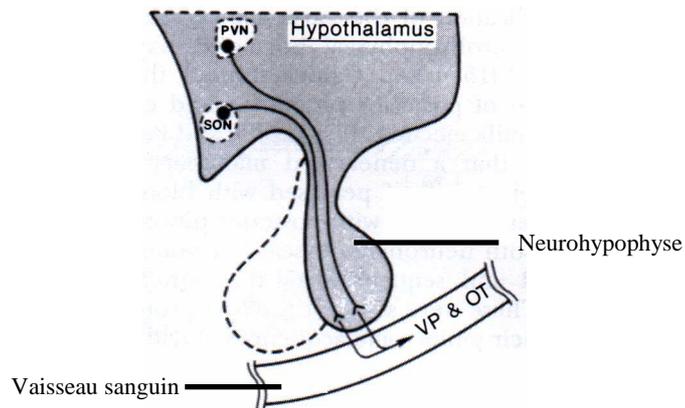
### I.1.2 L'hypophyse

L'hypophyse, ou glande pituitaire, est composée de l'adénohypophyse (ou hypophyse antérieure séparée en *pars distalis* et *pars intermedia*), de la neurohypophyse (hypophyse postérieure ou *pars nervosa*) et de la partie tubéreuse (ou *pars tuberalis*) (figure 1).



**Figure 1 :** Schéma de la structure de la glande hypophysaire (D'après Turner CD, Bagnara JT : General Endocrinology, 6<sup>ème</sup> édition. Philadelphie, WB Saunders, 1977, p 81).

### I.1.2.1 La neurohypophyse



**Figure 2 :** Le système hypothalamo-neurohypophysaire sécrétant la vasopressine (notée VP) et l'ocytocine (notée OT) provenant des noyaux paraventriculaires (PVN) et supraoptique (SON)(D'après Hedge GA, Colby HD, Goodman RL: Clinical Endocrine Physiology. Philadelphie, WB Saunders, 1987, p56).

La neurohypophyse est composée d'axones dont les corps cellulaires sont situés dans le noyau supraoptique et dans les noyaux paraventriculaires de l'hypothalamus : la neurohypophyse est une extension de l'hypothalamus dans l'hypophyse (figure 2).

Les neurones sécréteurs de la neurohypophyse s'avèrent différents des neurones véhiculant l'influx nerveux. D'une part, même si ces neurones sont innervés, ils n'innervent pas d'autres neurones. D'autre part, les produits de sécrétion passent directement dans le sang. Enfin, la distance qui sépare les neurones du site d'action de leurs hormones est relativement grande.

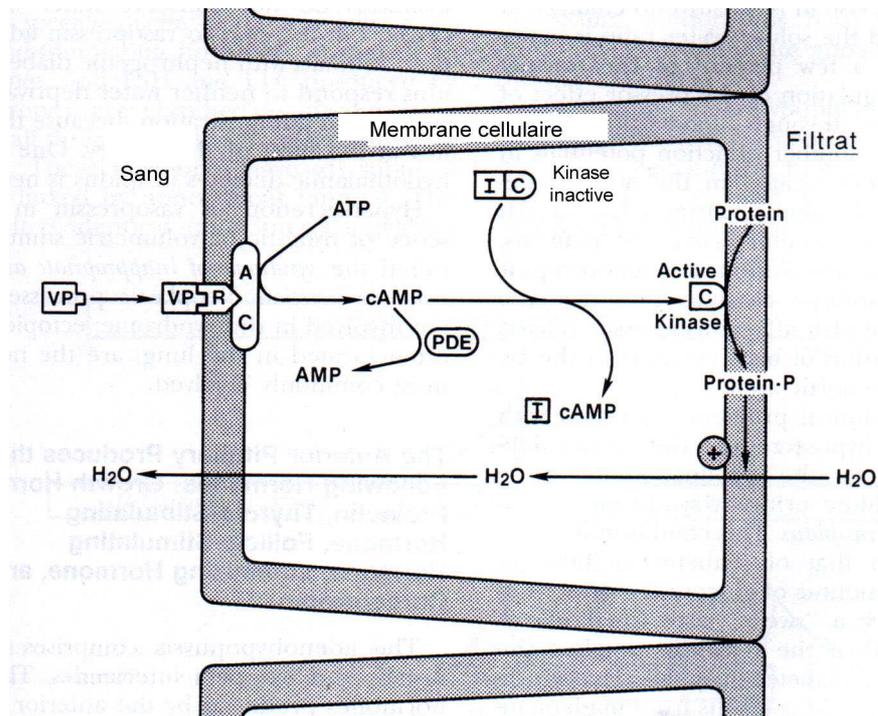
A la différence de la plupart des hormones de l'adénohypophyse, les hormones de la neurohypophyse peuvent entraîner directement la réponse des tissus-cible.

La neurohypophyse sécrète deux principaux polypeptides : l'ocytocine et la vasopressine. L'ocytocine est responsable de la contraction des muscles lisses, notamment au niveau des glandes mammaires et de l'utérus. La vasopressine (ou hormone antidiurétique ou ADH) a pour effet principal la rétention de l'eau par les reins et, secondairement, l'augmentation de la pression sanguine par contraction des cellules musculaires lisses des vaisseaux sanguins. La sécrétion de ces hormones est accompagnée de la sécrétion de neurophysines dont le rôle reste encore inconnu. La sécrétion de l'ocytocine et de la vasopressine est induite par un signal nerveux en provenance de l'hypothalamus.

De ces deux hormones, seule la vasopressine participe aux réponses de l'organisme au stress de l'anesthésie. Chez la plupart des espèces, cette hormone est sous la forme arginine-vasopressine.

Le contrôle de sa sécrétion est réalisé par des osmorécepteurs au niveau de l'hypothalamus, de l'œsophage et de l'estomac, et par des récepteurs d'étirement (volorécepteurs) au niveau des oreillettes. Les barorécepteurs de la crosse aortique et les sinus carotidiens interviennent aussi sur la sécrétion de vasopressine.

Les mécanismes intracellulaires de l'action antidiurétique de la vasopressine sont détaillés dans la figure 3.



**Figure 3 :** Mécanisme de l'action anti-diurétique de la vasopressine (VP) sur les cellules des tubules contournés distaux et sur les tubes collecteurs. « R » signifie récepteurs, « AC » adényl cyclase, « PDE » phosphodiesterase, « I » et « C » sont respectivement les sous-unités inhibitrice et catalytique de la kinase (D'après Hedge GA, Colby HD, Goodman RL : Clinical Endocrine Physiology. Philadelphie, WB Saunders, 1987, p61).

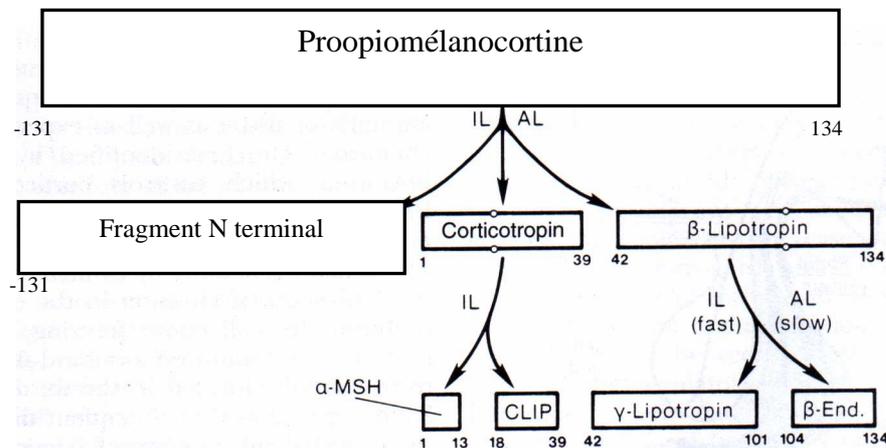
### I.1.2.2 L'adénohypophyse

L'adénohypophyse regroupe la *pars intermedia* et la *pars distalis* de l'hypophyse.

Elle produit l'hormone de croissance (ou GH), la prolactine, l'hormone stimulant la thyroïde (Thyroid-Stimulating Hormon ou TSH), l'hormone stimulant les follicules (Follicle-Stimulating Hormon ou FSH), l'hormone lutéinisante (Luteinizing Hormon ou LH) et les dérivés de la proopiomélanocortine (voir figure 4). La GH, l'ACTH et la prolactine sont des protéines à simple chaîne. La FSH, la LH et la TSH sont des glycoprotéines.

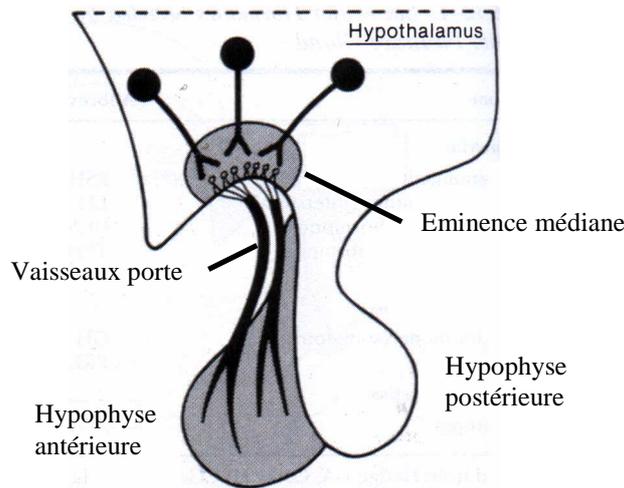
L'ACTH (ou corticotropine) et la  $\beta$ -lipotrophine (précurseur des  $\beta$ -endorphines) sont synthétisées à partir de la proopiomélanocortine produite à la fois dans la *pars intermedia* et dans la *pars distalis* de l'adénohypophyse.

Les molécules produites à partir de la proopiomélanocortine diffèrent entre ces deux parties : dans la *pars intermedia*, l'ACTH est clivé pour donner l'hormone stimulant les mélanocytes forme  $\alpha$  (la  $\alpha$ -Melanocyte-Stimulating Hormon ou  $\alpha$ -MSH) ; un deuxième fragment est sécrété : le peptide du lobe intermédiaire corticotropin-like (CLIP), son rôle est pour le moment inconnu. L'ACTH (ou corticotropine) n'est pas clivé dans la *pars distalis*. Dans les deux parties, la  $\beta$ -lipotrophine est clivée en  $\beta$ -endorphine et en  $\gamma$ -lipotrophine (figure 4).



**Figure 4 :** Clivage de la proopiomélanocortine. Par convention, la numérotation des acides aminés débute avec le premier de la corticotrophine, augmente vers l'acide carboxylique et diminue vers la terminaison amine. Ce clivage (rapide-« fast »-ou lent-« slow ») a lieu dans le lobe intermédiaire (IL) ou le lobe antérieur (AL). Les produits sont les  $\beta$ -endorphines ( $\beta$ -End), la  $\alpha$ -mélanocyte-stimulating hormone ( $\alpha$ -MSH), le peptide du lobe intermédiaire à action corticotropine-like (CLIP),... (D'après Hedge GA, Colby HD, Goodman RL :Clinical Endocrine Physiology. Philadelphie, WB Saunders, 1987, p 75.)

L'hypothalamus produit des hormones transportées et sécrétées au niveau de l'éminence médiale dans un système porte découvert par Popa et Fielding en 1930 qui fait la liaison entre l'hypothalamus et l'adénohypophyse (Figure 5).



**Figure 5 :** Les neurones neurosécréteurs hypothalamiques et les vaisseaux porte hypothalamohypophysaires (D'après Hedge GA, Colby HD, Goodman RL :Clinical Endocrine Physiology. Philadelphie, WB Saunders, 1987, p 86.).

La synthèse et la sécrétion de ces hormones de régulation de l'hypophyse antérieure sont contrôlées par des informations nerveuses et hormonales arrivant à l'hypothalamus.

Les neurohormones et les neurotransmetteurs de l'hypothalamus sont :

(1) l'hormone de sécrétion de la corticotrophine (ou CRH) qui entraîne la sécrétion de tous les produits du clivage de la proopiomélanocortine énumérés précédemment (figure 4).

(2) l'hormone de sécrétion des gonadotrophines (ou GnRH) qui stimule la sécrétion de LH et de FSH.

(3) les  $\beta$ -endorphines qui inhibent la sécrétion de LH.

(4) l'hormone de sécrétion de la thyrotrophine (ou TRH) qui stimule la sécrétion de TSH.

(5) la dopamine (neurotransmetteur), un précurseur de la noradrénaline, qui inhibe la sécrétion de prolactine et de TSH.

(6) la somatostatine qui inhibe la sécrétion de GH.

(7) l'hormone de sécrétion de l'hormone de croissance (GHRH) qui stimule la sécrétion de GH.

Des hormones hypothalamiques (comme le peptide intestinal vasoactif qui induit la sécrétion de la prolactine) ont été retrouvées dans d'autres parties du cerveau et dans des sites hors du système nerveux tels que l'estomac ou le pancréas. Ces localisations sont en relation avec l'implication de ces hormones dans diverses régulations locales.

Cinq hormones hypophysaires sont qualifiées de « trophiques » car leur principal effet biologique est d'induire la sécrétion spécifique d'autres hormones en périphérie : la GH, la FSH, la LH, la TSH et l'ACTH.

En résumé, le tableau 1 présente les principales hormones sécrétées par l'adénohypophyse.

<b>Hormones</b>	<b>Abréviations</b>
<b><i>Glycoprotéines</i></b>	
Hormone stimulant les follicules	FSH
Hormone lutéinisante (ou hormone de stimulation des cellules interstitielles)	LH (ICSH)
Hormone stimulant la thyroïde (ou thyrotrophine)	TSH
<b><i>Somatotrophines</i></b>	
Hormone de croissance	GH
Prolactine	PRL
<b><i>Pro-opiomélanocortines</i></b>	
Corticotrophine	ACTH

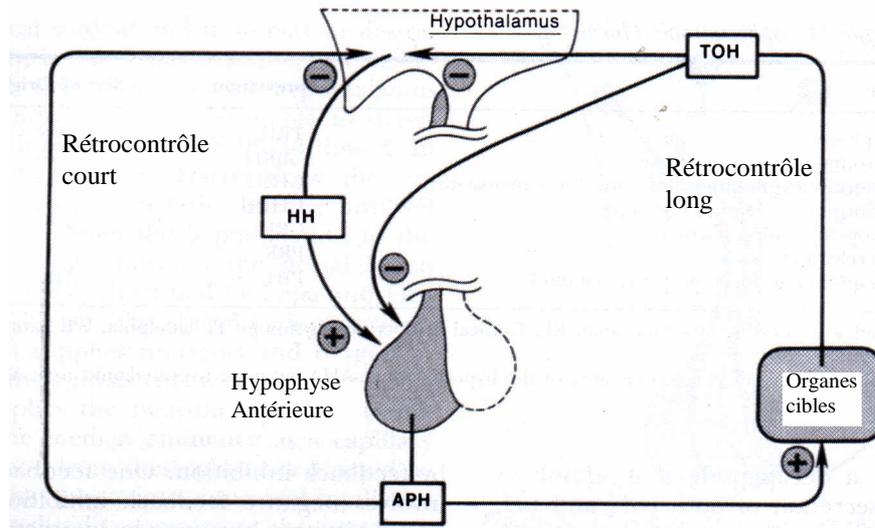
**Tableau 1 :** Principales hormones sécrétées par l'adénohypophyse (D'après Hedge GA, Colby HD, Goodman RL :Clinical Endocrine Physiology. Philadelphie, WB Saunders, 1987, p 78).

Ces sécrétions d'hormones doivent aussi être freinées. C'est le rôle des mécanismes de rétrocontrôle négatif. Dans la régulation humorale où apparaissent des hormones trophiques, les hormones des organes cibles périphériques inhibent l'hypothalamus et l'adénohypophyse. On parle dans ce cas de rétrocontrôle négatif long. Il peut aussi être court quand les hormones sécrétées par l'adénohypophyse inhibent la sécrétion de l'hormone hypothalamique correspondante (voir figure 6).

### **I.1.2.3 Modulation de l'activité hypothalamique**

Les rétrocontrôles que nous venons d'évoquer n'impliquent pas un taux constant d'hormones en circulation. En effet, à cette régulation se superpose le contrôle par le système nerveux central par action sur l'hypothalamus. Il donne ainsi au métabolisme un rythme circadien (nous le verrons dans la section suivante) et l'adapte en fonction des variations de l'environnement (situation de stress moral).

La mélatonine donne un rythme circadien à l'activité de l'axe hypothalamo-hypophysaire, mais ne semble pas avoir d'activité spécifique lors de stress (Cunningham (1), 1997).



**Figure 6 :** Régulation de la sécrétion des hormones de l'adénohypophyse (APH) par les hormones hypothalamiques (HH) et par les hormones des organes cibles (TOH). Les + indiquent une stimulation, les - une inhibition (D'après Hedge GA, Colby HD, Goodman RL :Clinical Endocrine Physiology. Philadelphie, WB Saunders, 1987, p 78).

L'histamine semble participer comme neurotransmetteur à la régulation centrale de la sécrétion des dérivés de la proopiomélanocortine (ACTH et  $\beta$ -endorphines) ainsi que de la prolactine (Cunningham (1), 1997). Elle est impliquée dans la sécrétion de ces hormones hypothalamiques lors d'une situation de stress. L'histamine active les neurones hypothalamiques qui sécrètent les facteurs hypophysiotropiques (CRH, GnRH...). Cette activation est réalisée par les récepteurs à histamine de type 1 et 2 présents dans l'hypothalamus (Kjaer, 1996).

En 1991, Knigge et Warberg ont montré que l'action de l'histamine sur les sécrétions hypophysaires est indirecte. L'effet de l'histamine est causé par l'activation des récepteurs histaminiques de type 1 et 2 postsynaptiques, probablement au niveau des noyaux paraventriculaires et supraoptique de l'hypothalamus. Knigge et al, en 1999, ont montré que le blocage des récepteurs histaminiques inhibait la sécrétion de l'ACTH, de la  $\beta$ -endorphine et de la prolactine due au stress. Ils ont aussi observé une interaction entre les systèmes histaminergique et sérotoninergique au niveau de l'hypothalamus.

L'histamine et la sérotonine seraient donc des neurotransmetteurs agissant sur l'hypothalamus lors d'un stress. Les mécanismes de neurorégulation hormonale des activités hypothalamiques apparaissent complexes, encore mal connus et incomplètement compris.

Xu et al, en 1995, ont aussi étudié un acide aminé présent dans le cerveau et l'intestin : la galanine. Elle stimule la sécrétion de prolactine par action sur l'hypothalamus et favorise la sécrétion des  $\beta$ -endorphines par action sur l'hypophyse chez le rat.

#### **I.1.2.4 Les interactions neurohypophyse/adénohypophyse**

En 1996, Kjaer a émis l'hypothèse que, en plus de l'action majeure des facteurs hypothalamiques régulant la proopiomélanocortine et la prolactine -soit CRH et la dopamine-, l'arginine-vasopressine jouerait son propre rôle de régulation dans la sécrétion des hormones adénohypophysaires. Ainsi, il a été montré que la sécrétion de la prolactine et des produits de la proopiomélanocortine induite par le stress se faisait via l'arginine-vasopressine. L'ocytocine, elle, n'a pas d'effet. Ainsi, l'arginine-vasopressine présente des effets à la fois promoteurs : la sécrétion des hormones adénohypophysaires est favorisée par la sécrétion de l'arginine-vasopressine ; et un effet permissif : l'ADH est nécessaire pour que les cellules de l'adénohypophyse puissent être stimulées. Ces effets varient en fonction des récepteurs : son effet médiateur utilise les récepteurs V1 et son effet permissif se fait via les récepteurs V1 et V2. In vivo, les données expérimentales soulignent que l'effet dominant de l'action de l'ADH sur les sécrétions adénohypophysaires est l'effet promoteur (Kjaer, 1993).

Ainsi, l'histamine qui, comme nous l'avons vu précédemment, stimule la sécrétion de CRH et d'arginine-vasopressine entraîne la sécrétion de l'ACTH et des  $\beta$ -endorphines. Elle produit aussi la sécrétion de la prolactine via la dopamine, la sérotonine et l'arginine-vasopressine. L'histamine participe ainsi à la réponse au stress et possiblement à la régulation de la tétée et de l'influence des oestrogènes sur la sécrétion de la prolactine. Au contraire, les sécrétions de la GH et de la TSH s'avèrent inhibées par l'histamine.

#### **I.1.2.5 Autres interactions**

Les hormones sexuelles semblent intervenir dans la régulation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien. Holderoff et al, en 2000, ont montré que chez les chiens mâles, le seuil de stimulation de cet axe était plus élevé que chez les femelles. Dans ce groupe, la production d'arginine-vasopressine pour un même stimulus, était plus importante chez les femelles en proestrus par rapport à celles en oestrus. La FSH et/ou les oestrogènes semblent donc intervenir dans la réponse de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien.

L'hyperglycémie pourrait aussi interagir avec l'activité de l'axe. Brearley, en 1990 suggère que l'hyperglycémie puisse prévenir une réponse adrénocorticale normale. Elle pourrait aussi réduire l'activité noradrénergique de l'hypothalamus (Smythe et al, 1984).

### **I.1.3 Les glandes surrénales**

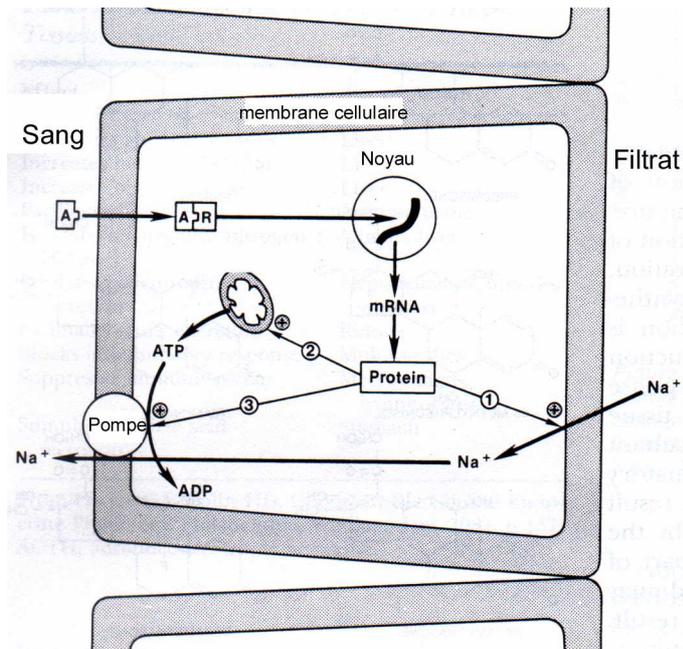
Les glandes surrénales sont composées de deux unités. La glande externe, le cortex (corticosurrénale), sécrète les corticoïdes, principalement des minéralocorticoïdes et des glucocorticoïdes, mais aussi des stéroïdes sexuels. Il se compose de trois parties la plus externe est la zone glomérulée, viennent ensuite les zones fasciculée puis réticulée. La glande intérieure, la médulla (médullosurrénale), sécrète des catécholamines (l'adrénaline et la noradrénaline) et un peptide de 52 acides aminés : l'adrénomédulline. Ce peptide récemment découvert produit une vasodilatation. Il joue, entre autre, un rôle dans l'homéostasie de la pression sanguine, dans la fonction rénale –il est diurétique et natriurétique (Jougasaki, 1995)-, dans la protection du parenchyme rénal et du myocarde par rapport aux stress oxydatifs (Chao et al, 2002) et dans la régulation des sécrétions pancréatiques (Zudaire et al, 2003). Enfin, l'adrénomédulline inhibe la sécrétion d'insuline (Martinez et al, 1996).

#### **I.1.3.1 Les corticoïdes**

##### ***I.1.3.1.1 Les minéralocorticoïdes***

Les minéralocorticoïdes sont produits dans la zone glomérulée. Ils jouent un rôle important pour l'équilibre hydroélectrolytique de l'organisme. Ils participent donc à la régulation à long terme de la pression sanguine. Le principal minéralocorticoïde est l'aldostérone. La 11-déoxycorticostérone a aussi une action minéralocorticoïde même si elle est sécrétée en très petite quantité.

L'action biologique des minéralocorticoïdes se situe dans les tubules rénaux distaux. Ils augmentent la rétention du sodium et la sécrétion du potassium et de l'ion hydrogène. Ceci s'effectue par augmentation de la perméabilité au sodium de la membrane luminale et par activation de la pompe  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$  de la membrane contraluminale (figure 7). Le contrôle de la sécrétion du potassium est passif. On suspecte cependant un effet direct des minéralocorticoïdes sur la sécrétion du potassium. Un excès de minéralocorticoïdes entraîne une augmentation de la rétention du sodium, un excès du volume de fluide extracellulaire et donc une tendance à l'hypertension artérielle par surcharge volémique. La perte exagérée d'ion hydrogène entraîne une alcalose métabolique. Dans le cas inverse, une acidose métabolique et de l'hypotension peuvent apparaître si la sécrétion de minéralocorticoïdes s'avère insuffisante.



**Figure 7 :** Mécanisme de l'action de l'aldostérone sur le transport du sodium dans les cellules tubulaires rénales. Les chiffres indiquent les trois sites d'action de l'aldostérone : 1)elle augmente la perméabilité de la membrane luminale au sodium, 2)augmente la production d'ATP mitochondrial et 3) augmente l'activité de la pompe Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase dans la membrane contraluminaire. « A » signifie aldostérone, « R » récepteur (D'après Hedge GA, Colby HD, Goodman RL :Clinical Endocrine Physiology. Philadelphie, WB Saunders, 1987, p140).

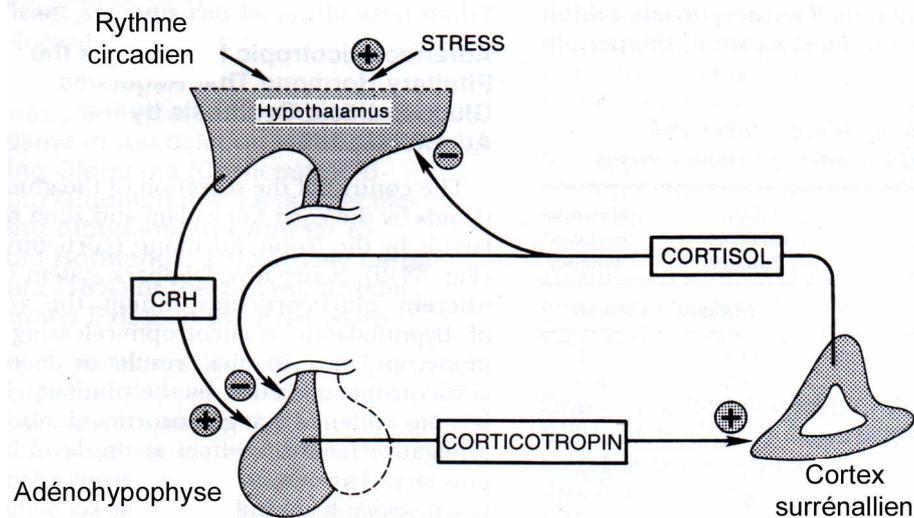
On a longtemps pensé que la régulation de la sécrétion des minéralocorticoïdes n'était pas contrôlée par les hormones trophiques de l'hypophyse mais seulement par le système rénine-angiotensine. Plus récemment, il a été montré que des cellules de la zone glomérulée possédaient des récepteurs à ACTH qui régulent ainsi la sécrétion des minéralocorticoïdes. La concentration sanguine en potassium influence aussi la sécrétion d'ACTH.

Les peptides atriaux natriurétiques inhibent la production des minéralocorticoïdes et de rénine. Ils sont produits au niveau du cœur et du cerveau. Leurs effets sont de réduire la rétention du sodium par les reins et de diminuer la pression sanguine par vasodilatation périphérique.

### ***1.1.3.1.2 Les glucocorticoïdes***

Les glucocorticoïdes sont produits principalement par la zone fasciculée et par la zone réticulée sous l'action de l'ACTH (figure 8). L'arginine-vasopressine endogène stimule aussi le cortex surrénalien (Scaccianoce, Muscolo, Cigliana et al, 1991). Les

glucocorticoïdes régulent tous les aspects du métabolisme intermédiaire soit directement, soit par action sur d'autres hormones.



**Figure 8 :** Régulation de la sécrétion du cortisol par l'axe hypothalamo-hypophysaire. Les + signifient une stimulation et les - une inhibition (D'après Hedge GA, Colby HD, Goodman RL :Clinical Endocrine Physiology. Philadelphie, WB Saunders, 1987, p 143).

La corticostérone, produite au niveau des corticosurrénales et précurseur immédiat du cortisol, joue un rôle important chez les animaux, malgré sa puissance inférieure à celle du cortisol.

Les glucocorticoïdes sont d'importants régulateurs du métabolisme intermédiaire. Parmi leurs plus importants effets spécifiques, on note la stimulation de la néoglucogénèse hépatique qui repose notamment sur la transformation d'acides aminés en glucides. L'action biologique des corticoïdes se traduit par une augmentation du glycogène hépatique et une tendance à l'augmentation de la glycémie.

L'effet biologique des glucocorticoïdes sur le métabolisme des hydrates de carbone est permissif. Leur présence est nécessaire pour permettre l'action du glucagon sur la néoglucogénèse et celle de l'adrénaline sur la glycogénolyse.

Alors que les glucocorticoïdes et l'insuline ont une action similaire sur le métabolisme hépatique du glycogène, leur effet sur l'utilisation périphérique du glucose est opposé. En effet, les glucocorticoïdes inhibent la capture de glucose par les cellules et son métabolisme par les tissus périphériques, particulièrement dans les tissus musculaires et adipeux (on dit que les glucocorticoïdes ont un effet anti-insuline).

L'effet des glucocorticoïdes sur le métabolisme lipidique est complexe. En résumé, leur action directe sur les cellules adipeuses entraîne l'augmentation de la lipolyse (effet de plus en plus discuté) et la redistribution des acides gras dans le foie.

La synthèse protéique est inhibée par les glucocorticoïdes. Le catabolisme protéique est augmenté ainsi que la remise en circulation d'acides aminés qui permettront la néoglucogénèse hépatique. Le cerveau et le myocarde ne sont pas sensibles à cet effet protéolytique.

Les glucocorticoïdes augmentent la diurèse car ils inhibent l'action de la vasopressine au niveau du tubule distal et augmentent le taux de filtration glomérulaire.

Il est important de noter le chevauchement d'activité des gluco- et minéralocorticoïdes qui résultent de leurs similitudes de structure. Un glucocorticoïde comme le cortisol a une action minéralocorticoïde, mais de puissance inférieure à un vrai minéralocorticoïde. Ainsi, malgré une action antidiurétique minéralocorticoïde, le cortisol reste un diurétique (Voir tableau 2).

Stéroïdes	Puissance glucocorticoïde relative	Puissance Minéralocorticoïde relative
Cortisol	1	1
Aldostérone	0.1	400
Corticostérone	0.2	2
11-Déoxycorticostérone	<0.1	20
Dexaméthasone	30	2
Fludrocortisone	10	400
Prednisone	4	0.7
Triamcinolone	5	<0.1

**Tableau 2 :** Puissances glucocorticoïde et minéralocorticoïde relatives au cortisol de différents exemples de stéroïdes (D'après Hedge GA, Colby HD, Goodman RL :Clinical Endocrine Physiology. Philadelphie, WB Saunders, 1987, p 136).

### I.1.3.2 Les catécholamines surrénaliennes

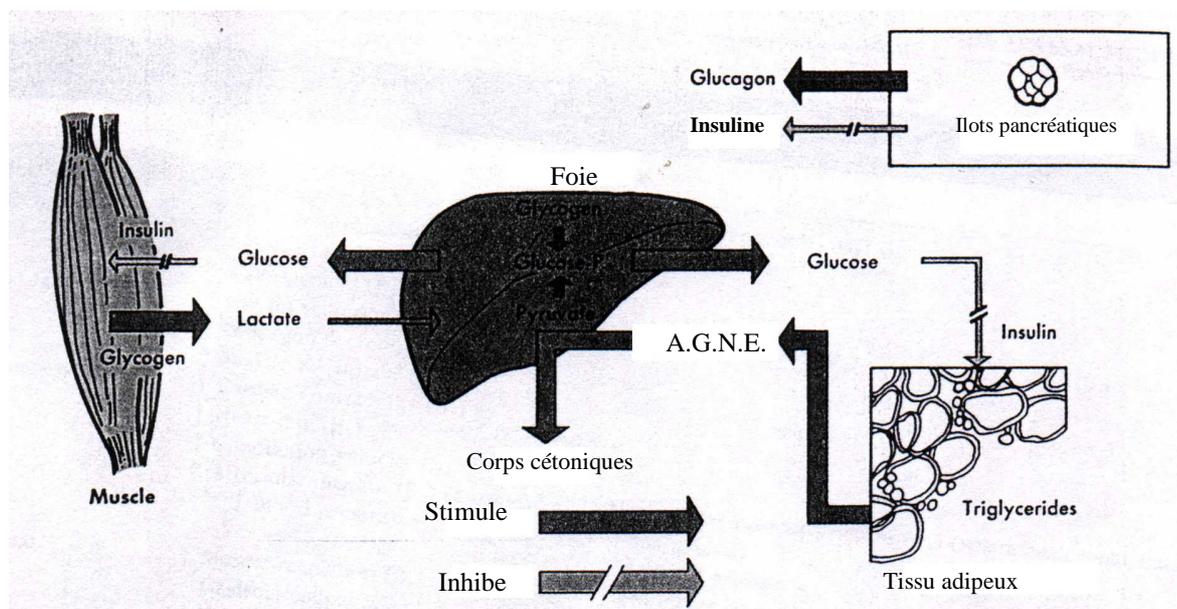
La médullosurrénale appartient au système nerveux sympathique. Les cellules de la médullosurrénale sont équivalentes à des cellules nerveuses post-ganglionnaires. L'adrénaline est la principale catécholamine synthétisée par ces cellules.

L'action des catécholamines est modulée par le nombre et le type des récepteurs présents dans chaque tissu et par l'affinité de la noradrénaline ou de l'adrénaline pour chaque

récepteur. Il existe deux grands types de récepteurs adrénergiques :  $\alpha$  et  $\beta$ . Chacun présente des sous-types distincts :  $\alpha_1$  et  $\alpha_2$ ,  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  et  $\beta_3$ . Ces différents types et sous-types de récepteurs adrénergiques participent non seulement à l'autorégulation de la libération des catécholamines mais aussi aux différents effets biologiques associés à l'activation sympathique. Une explication plus détaillée est fournie dans le tableau 3.

### 1.1.3.2.1 Effets sur le métabolisme intermédiaire

L'adrénaline a un effet  $\beta_2$  dix fois plus puissant que la noradrénaline. L'adrénaline joue donc un rôle plus important dans le métabolisme intermédiaire. L'effet de l'adrénaline sur le métabolisme du glucose est similaire à celui du glucagon et opposé à celui de l'insuline. Elle augmente la glycémie en agissant principalement au niveau du foie sur la glycogénolyse et la néoglucogénèse. Elle augmente aussi la glycogénolyse dans les cellules musculaires striées ; le glucagon n'a pas cet effet. Les cellules musculaires ne remettent pas en circulation du glucose présent sous forme de glucose-6-phosphate mais exportent du lactate qui sera transformé en glucose par le foie (figure 9).



**Figure 9 :** Les effets métaboliques de l'adrénaline. Cette hormone stimule la production de glucose et inhibe l'entrée de glucose dans les cellules. Il en résulte une augmentation dans le sang du glucose, des acides gras non estérifiés (A.G.N.E.) et des corps cétoniques (D'après Berne RM, Levy MN. Principles of Physiology, 2<sup>ème</sup> édition, p 692).

La noradrénaline et l'adrénaline inhibent la sécrétion de l'insuline par leur action sur les récepteurs  $\alpha_2$  des cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans.

L'adrénaline augmente la lipolyse par action sur les récepteurs  $\beta_2$  et  $\beta_3$ , ce qui se traduit par une augmentation d'acides gras non-estérifiés dans le sang. L'effet de

l'adrénaline sur la lipolyse dépend de la balance  $\alpha_2/\beta$  sur les adipocytes car l'adrénaline possède aussi une action antilipolytique  $\alpha_2$ -adrénergique. Les glucocorticoïdes potentialisent l'action lipolytique (figure 9).

#### ***1.1.3.2.2 Effets sur la fonction cardiovasculaire***

L'adrénaline et la noradrénaline interagissent avec les récepteurs  $\beta_1$  pour augmenter la fréquence cardiaque (action chronotrope positive) grâce à la diminution de la période de dépolarisation diastolique, et pour augmenter la force de contraction du cœur (action inotrope positive) par une action ventriculaire.

Bien que ces deux molécules entraînent une vasoconstriction artérielle périphérique  $\alpha$ -adrénergique, l'affinité pour les récepteurs  $\beta_2$  (et  $\beta_1$  et  $\beta_3$ ) de l'adrénaline provoque la dilatation des vaisseaux sanguins du cœur, du cerveau et des muscles squelettiques. Ceci provoque une diminution de la pression diastolique par diminution de la résistance vasculaire. Cependant, la pression moyenne n'est pas beaucoup modifiée et le débit cardiaque augmente grâce à l'augmentation de la fréquence cardiaque.

Au niveau des vaisseaux, la balance entre les effets  $\alpha$  (vasoconstricteur) et  $\beta$  (vasodilatateur) produit des effets différents suivant les tissus. Ainsi, en situation de stress, on observera une vasoconstriction périphérique (au niveau de la peau, par exemple) et une vasodilatation au niveau splanchnique, au niveau des muscles striés et du cœur.

#### ***1.1.3.2.3 Effets sur la fonction respiratoire***

Les catécholamines agissent sur les muscles lisses : l'adrénaline provoque la relaxation des muscles lisses des bronches. Cette action résulte de la stimulation des récepteurs  $\beta_2$ , la noradrénaline a très peu d'effet à ce niveau. L'effet bronchodilatateur de l'adrénaline permet une augmentation du volume courant et ainsi une amélioration de la ventilation pulmonaire.

#### ***1.1.3.2.4 Autres effets (voir tableau 3)***

Les catécholamines participent à la régulation de très nombreux processus biologiques. Ces processus biologiques sont consignés dans le tableau 3.

Tissu cible	Type de récepteur	Réponse obtenue
Foie	$\beta_2$	Glycogénolyse, lipolyse, néoglucogenèse.
Tissu adipeux	$\beta_2$	Lipolyse
Muscles squelettiques	$\beta_2$	Glycogénolyse.
Pancréas	$\alpha_2$	Diminution de la sécrétion d'insuline
Système cardiovasculaire	$\beta_2$	Augmentation de la sécrétion d'insuline
	$\beta_1$	Augmentation de la fréquence cardiaque, de la contractibilité, de la vitesse de conduction.
	$\alpha$	Vasoconstriction.
	$\beta_2$	Vasodilatation des artérioles des muscles squelettiques, des artères coronaires et de toutes les veines.
Muscles bronchiques	$\beta_2$	Relaxation.
Tractus gastrointestinal	$\beta_2$	Diminution de la contractibilité.
Vessie	$\alpha$	Contraction des sphincters.
Utérus	$\beta_2$	Relaxation du muscle détruseur.
	$\alpha$	Contraction.
Organes génitaux mâles	$\beta_2$	Relaxation.
	$\alpha$	Ejaculation, détumescence.
Yeux	$\beta_2$	Erection?
	$\alpha_1$	Contraction du muscle radial.
Système nerveux central	$\beta_2$	Relaxation du muscle ciliaire.
	$\alpha$	Stimulation.
Peau	$\alpha$	Piloérection, production de sueur.
Sécrétion de rénine	$\beta_1$	Stimulation.

**Tableau 3 :** Effets des catécholamines en fonction du tissu concerné (D'après Hedge GA, Colby HD, Goodman RL :Clinical Endocrine Physiology. Philadelphie, WB Saunders, 1987, p 305).

Les catécholamines participent aussi à l'homéostasie générale de l'organisme (tableau 4). Le principal facteur influant sur la sécrétion de catécholamines est l'hypoglycémie. L'adrénaline est sécrétée même si la diminution ne fait pas passer la glycémie en dessous des valeurs physiologiques. Une diminution de température fait aussi augmenter la sécrétion d'adrénaline. Les catécholamines permettent ainsi le maintien de la température corporelle car elles augmentent la production de chaleur.

	Effets $\beta$	Effets $\alpha$
<b>Métabolique</b>	Augmentation glycolyse Augmentation utilisation du glucose Augmentation lipolyse et corps cétoniques( $\beta_1$ , $\beta_2$ , $\beta_3$ ) Augmentation de la production de chaleur( $\beta_1$ , $\beta_3$ ) Augmentation de la sécrétion d'insuline( $\beta_2$ , $\beta_3$ ) Augmentation de la sécrétion de glucagon( $\beta_1$ ) Augmentation du recaptage du potassium par les muscles( $\beta_1$ )	Augmentation néoglucogénèse( $\alpha_1$ )  Diminution de la sécrétion d'insuline( $\alpha_2$ )
<b>Cardiovasculaire</b>	Augmentation de la contractibilité cardiaque( $\beta_1$ ) Augmentation de la fréquence cardiaque( $\beta_1$ ) Augmentation de la vitesse de conduction( $\beta_1$ ) Dilatation des artérioles des muscles ( $\beta_2$ , $\beta_3$ ) donc diminution de la pression sanguine	Vasoconstriction artériolaire( $\alpha_1$ , $\alpha_2$ ) au niveau splanchnique, rénal, cutané et génital donc augmentation de la pression sanguine
<b>Viscéral</b>	Augmentation relaxation musculaire( $\beta_2$ , $\beta_3$ ) au niveau gastrointestinal, urinaire et bronchique.	Augmentation contraction des sphincters( $\alpha_1$ ) au niveau gastrointestinal et urinaire
<b>Autre</b>		Sudation, dilatation des pupilles, aggrégation plaquettaire( $\alpha_2$ )

**Tableau 4 :** Résumé des différents effets des catécholamines (D'après Berne RM, Levy MN. Principles of Physiology, 2ème édition, 1988).

### I.1.4 L'axe hypophyse-thyroïde

L'hypophyse antérieure, par la sécrétion de TSH régule la sécrétion de thyroxine ( $T_4$ ). La triiodothyronine ( $T_3$ ) est la forme active. Elle provient de la déiodination de la  $T_4$  principalement au niveau du foie et des reins. La forme métaboliquement inactive  $rT_3$  est formée de la même façon par une voie alternative.

La glande thyroïde est la glande endocrine clé de la régulation du métabolisme. En effet, les hormones thyroïdiennes sont susceptibles d'être les déterminants primaires du métabolisme basal (que ce soit le métabolisme lipidique, glucidique ou protéique). Leurs effets sont le plus souvent cataboliques. Cependant, elles jouent aussi un rôle dans la croissance (en association avec l'hormone de croissance). Les hormones thyroïdiennes ont aussi des effets sur les systèmes nerveux et cardiovasculaire. Elles augmentent l'activité du système nerveux sympathique, elles apparaissent inotropes et chronotropes positives (Cunningham JG(2), 1997).

Comme nous le verrons plus loin, le glucagon est une autre hormone synthétisée lors de stress. Chez le chien, on rapporte qu'une hyperglucagonémie (515-645 pg/mL) entraîne une inhibition de la sécrétion basale de TSH et une inhibition de la sécrétion de TSH en réponse à l'injection intravasculaire de TRH (Kabadi et al, 1995).

## **I.1.5 L'hormone de croissance**

L'hormone de croissance a à la fois un effet catabolique (effet hyperglycémiant, hyperlipémiant) et un effet anabolique (surtout dans le domaine protéique puisqu'elle diminue la néoglucogénèse). Malgré son action hyperglycémiante, elle est considérée comme une hormone anabolisante car elle interagit avec l'insuline. Elle joue un rôle important dans le passage du catabolisme protéique au catabolisme lipidique et préserve ainsi les réserves protéiques. Elle participe ainsi à la régulation des métabolismes glucidique, lipidique et protéique (Watkins, Salo(2), 1982).

## **I.1.6 Les opioïdes endogènes**

### **I.1.6.1 Les $\beta$ -endorphines**

La rythmicité des concentrations plasmatiques de  $\beta$ -endorphines diurne a été rapportée chez l'homme et chez le rat (Gerard et al, 1996) .

Il a aussi été démontré que les  $\beta$ -endorphines étaient sécrétées en premier lieu par la *pars intermedia* (Halmi et al, 1981 ; Peterson et al, 1982 ; Love, 1993), sous l'impulsion  $\beta$ -adrénergique des neurones de l'hypothalamus (Vermes et al, 1980) et aussi par d'autres sources périphériques (Imura et Nakai, 1981 ; Clements et al, 1982 ; Hon et Ng, 1986). Ces sources périphériques sont, par exemple, le cœur (Millington et al, 1999), les articulations (Karahan et al, 2002) et les yeux (Tinsley et al, 1988). Dans la *pars distalis*, la sécrétion de les  $\beta$ -endorphines est induite par la CRH et l'arginine-vasopressine (Vermes et al , 1980).

Les stimuli de la sécrétion de  $\beta$ -endorphines sont encore mal connus. Luna et Taylor en 1996 ont montré une corrélation entre la concentration plasmatique de lactate et les  $\beta$ -endorphines chez les poneys. De Meirlier et al, en 1986 montrent une relation entre les lactates et les  $\beta$ -endorphines mais qui ne débute que lors d'une phase d'anaérobie. L'action des  $\beta$ -endorphines est encore floue. Elles inhibent la sécrétion de LH. Chez le rat et le chien, l'injection de  $\beta$ -endorphines dans le quatrième ventricule entraîne une hypotension et une bradycardie (Laubie et al, 1977 ; Hirota, 1990 ; Van Giersbergen et al, 1991) qui disparaissent par antagonisme à la naloxone. L'administration de  $\beta$ -endorphines chez le chien (Moss et Scarpelli, 1981) ou le rat (Flores et al, 1978, 1980) produit une hypoventilation antagonisable avec la naloxone. Chez le chat, les  $\beta$ -endorphines n'ont pas ce type d'effet. Cependant, dans l'espèce féline, contrairement aux deux autres espèces

précédemment citées, une hypoventilation antagonisable est produite par une administration intrathécale de met-enképhaline (Flores et al, 1978, 1980).

Guo, Lu et Li, en 1997, ont montré que lors d'un stress répété (ici de l'exercice physique), les réserves en  $\beta$ -endorphines dans l'axe hypothalamo-hypophysaire étaient augmentées, alors que le niveau de stress durant l'exercice était diminué. Ils suggèrent que les  $\beta$ -endorphines ont peut-être joué un rôle sur la régulation de l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien. L'inhibition de l'axe hypothalamo-hypophysaire que les  $\beta$ -endorphines produisent pourrait être un rétrocontrôle négatif.

Le rôle analgésique des  $\beta$ -endorphines lors d'un stress physique apparaît peu discuté puisque nous utilisons ses récepteurs aux mêmes fins de façon pharmacologique.

### **I.1.6.2 Les endomorphines**

Coventry et al, en 2001, ont montré que les endomorphines 1 et 2, qui ont une forte affinité et une forte sélectivité pour les récepteurs opioïdes  $\mu$ , restent sans effet sur l'axe hypothalamo-hypophysaire. D'autre part, elles ne préviennent pas l'augmentation des concentrations plasmatiques de corticostérone lors d'un stress. Enfin, aucune étude rigoureuse n'a, à ce jour, pu mettre en évidence une augmentation des endomorphines lors d'un stress.

D'autres études ont cependant montré que lors d'administration intrathécale, les endomorphines inhibaient la nociception chez la souris. Cette analgésie antagonisable par la naloxonazine et la  $\beta$ -funaltréxamine (antagonistes spécifiques des récepteurs  $\mu$ ) met en évidence que ces molécules apportent une analgésie par une action spécifique sur les récepteurs  $\mu$ .

Ces molécules joueraient aussi peut-être un rôle physiologique au niveau du système immunitaire chez le rat (Jessop et al, 2000).

### **I.1.6.3 La Met-enképhaline et la dynorphine**

Petty et Jong, en 1982 suggèrent que deux mécanismes opioïdes sont associés dans leur action cardiovasculaire. Le premier mécanisme utiliserait la met-enképhaline et serait excitateur (il augmenterait la pression artérielle et la fréquence cardiaque). Le deuxième utiliserait les  $\beta$ -endorphines et serait dépresseur (bradicardisant et hypotensif).

Par ailleurs, il a été mis en évidence que la met-enképhaline chez le chat (Flores et al, 1978, 1980) est à l'origine d'une hypoventilation réversible par la naloxone.

Cependant, ni la dynorphine, ni la Met-enképhaline n'ont des concentrations plasmatiques influencées par le stress, même si quelques expériences montrent une légère augmentation de la Met-enképhaline (Smith et al, 1985), celle-ci n'est jamais statistiquement significative.

**Ainsi, il apparaît nettement que les axes hypothalamo-hypophyso-surrénalien et sympatho-adrénergique jouent un rôle prédominant dans l'homéostasie de l'organisme.**

**Nous allons maintenant nous intéresser aux différentes réponses de ces axes lors d'une rupture réelle ou anticipée de l'homéostasie, c'est-à-dire lors d'une situation de stress.**

## **I.2 Modifications humorales lors de stress**

### **I.2.1 Les corticoïdes**

La réponse des glucocorticoïdes lors d'une situation de stress est immédiate : les concentrations plasmatiques de cortisol augmentent rapidement pour atteindre des valeurs plusieurs fois supérieures à la normale en quelques minutes. En outre, il apparaît que cette réponse est proportionnelle à la sévérité du stress (Cunningham(3), 1997).

### **I.2.2 Les catécholamines**

Pour illustrer l'importance des catécholamines surrénaliennes, Cannon, en 1932, a proposé la théorie du « flight or fight » (fuite ou combat). La médullosurrénale est activée lorsque l'organisme doit faire face à une situation de stress. Plus tard, d'autres auteurs ont énoncé la théorie du tonus selon laquelle la médullosurrénale était toujours en état de veille. En fait, la médullosurrénale sécrète en permanence des catécholamines. La réponse à une situation de stress est une augmentation phasique de cette sécrétion tonique.

Les catécholamines ont une action sur la régulation du métabolisme intermédiaire et sur les réponses qui permettent à l'animal de s'adapter à des situations de stress. Elles agissent principalement dans la régulation rapide des mécanismes visant à maintenir l'homéostasie. Elles ont une durée d'action très courte puisque leur demi-vie en circulation est d'environ 20 secondes (Watkins et Salo(2), 1982).

L'action des catécholamines sur l'augmentation de la glycémie, du débit cardiaque, de la perfusion cardiaque et musculaire, des échanges respiratoires et de l'excitation du système nerveux central représente un atout dans la situation de « flight or fight » et plus largement lors de stress aigu. De manière moins évidente, l'arrêt du péristaltisme intestinal, l'arrêt des contractions de l'utérus et la rétention d'urine au niveau du col participent au processus de fuite. Enfin, il est évident que les autres processus biologiques induits par la sécrétion des catécholamines sont aussi associés à des situations de stress, physique ou psychologique (voir tableau 3).

### **I.2.3 Les hormones thyroïdiennes**

Il paraît évident à de nombreux auteurs que la fonction thyroïdienne joue un rôle important dans la réponse au stress. Il semble que le système sympathique soit impliqué dans

la stimulation de la fonction thyroïdienne après plusieurs formes de stress (Watkins, Salo(2), 1982).

Lors d'un stress l'axe hypophyso-thyroïdien peut être stimulé (Galbo et al, 1977) ou déprimé (Sowers et al, 1977). Le dosage des protéines auxquelles se lie la thyroxine donne aussi des résultats variables (Mason, 1968). Il est possible qu'une simple variation de la concentration de ces protéines suffise à augmenter la quantité de thyroxine libre pour les cellules.

#### **I.2.4 L'hormone de croissance**

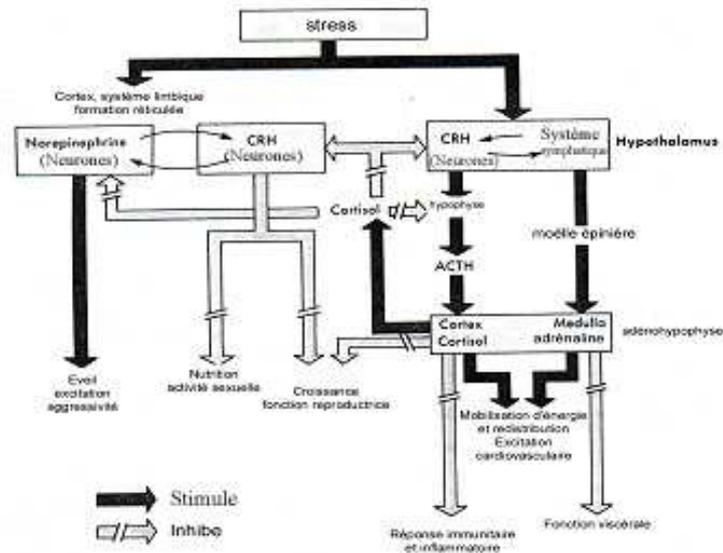
Il a été démontré que le stress produit une augmentation de la concentration de l'hormone de croissance chez la plupart des espèces (John et George, 1977) sauf chez le rat, pour lequel on observe une diminution de la concentration en GH (Takahashi, 1978).

#### **I.2.5 Les $\beta$ -endorphines**

Bien que ses effets soient très peu connus, les  $\beta$ -endorphines semblent participer aux réponses de stress. De nombreuses études montrent que son augmentation plasmatique est liée aux situations de stress (Luna et Taylor(2), 1996).

**Ces axes hypothalamo-hypophyso-surrénalien et sympatho-adrénergique, au travers de nombreuses sécrétions humorales participent à de nombreuses réponses physiologiques de stress (figure 10).**

**Il existe aussi d'autres hormones liées au stress, telle que l'insuline et le glucagon. Leurs effets apparaîtront par la suite.**



**Figure 10 :** Résumé de la réponse de l'axe hypothalamo-hypophyséo-surrénalien à un stress (D'après Berne RM, Levy MN. Principles of physiology, 2ème edition, 1988, p694).

## ***1.3 Conséquences métaboliques de ces changements hormonaux***

### **1.3.1 La glycémie**

L'hyperglycémie est toujours associée aux réponses au stress. Ce changement est accompagné par des variations de concentration de l'insuline et du glucagon plasmatiques.

Les variations de la concentration et de l'effet de l'insuline seront discutées plus tard. La concentration plasmatique en glucagon augmente pendant et après le stress (Lindsey et al, 1974). La corrélation entre la mise en place et la durée de l'hyperglycémie et l'augmentation du glucagon est faible (Giddings et al, 1976). Cependant, la principale fonction du glucagon est de libérer les réserves de glycogène et de stimuler la néoglucogenèse (Efendic, Cerasi et Luft, 1974). Ainsi, de toute évidence, le glucagon participe à l'hyperglycémie liée au stress.

Parallèlement, la résistance des récepteurs périphériques à l'insuline et l'augmentation du seuil de glycémie accepté par les mécanismes de contrôle hépatique se superpose aux conséquences métaboliques des différentes hormones (Wright, 1979). A cela, s'ajoute en outre une diminution du volume de distribution du glucose (Giddings et al, 1977) liée à l'inhibition de la capture du glucose par les cellules par les glucocorticoïdes et les catécholamines.

### **1.3.2 Les acides gras non-estérifiés**

La concentration sanguine en acides gras non-estérifiés (AGNE) est augmentée lors d'un stress parce qu'influencée par les changements hormonaux associés au stress et à l'excitation. L'effet des catécholamines sur les récepteurs  $\beta$  adipocytaires qui activent la lipase hormono-sensible chez les mammifères notamment chez le cheval (Snow, 1979) et chez le chien (Galitzky, 1995), de même que la suppression de l'effet de l'insuline (hormone anti-lipolyse) (Watkins, Salo(2), 1982) expliquent cette augmentation des AGNE.

L'action des catécholamines semble prépondérante puisqu'un blocage des récepteurs  $\beta$  réduit cette augmentation. L'action de l'hormone de croissance sur la production d'AMP cyclique par les adipocytes a aussi été mise en cause (John et George, 1977 ; Watkins, Salo(1), 1982) mais son influence reste faible, en particulier chez les carnivores domestiques.

### **1.3.3 Les acides aminés**

Lors d'une situation de stress, le métabolisme protéique consiste principalement en un catabolisme protéique. La réponse au stress entraîne une destruction protéique produisant des

métabolites (acides aminés) qui vont servir à la néoglucogenèse et à la synthèse de nouvelles protéines. L'énergie apportée par la néoglucogenèse ne représente qu'une faible part de l'énergie consommée (20%) mais la remise en circulation d'acides aminés pour la synthèse de nouvelles protéines s'avère essentielle pour les processus de réparation et de cicatrisation (Duke et al, 1970).

Une étude chez le chien a montré que les catécholamines n'étaient pas en propre responsables du catabolisme protéique puisque la présence de cortisol et de glucagon est nécessaire à l'apparition de ce phénomène (Liddell et al, 1979).

Lorsque le stress est important, l'insuline peut avoir un effet plus tardif (à moyen terme) de conservation de l'azote en réduisant la néoglucogenèse. Cet effet est très faible chez les patients qui ne sont pas en situation de catabolisme (Woolfson, Heatley et Allison, 1979).

**Les changements métaboliques provoqués par un stress consistent donc en une mobilisation de l'énergie (glucides, lipides et protides) et en une préparation à la réparation des organes lésés (mise en circulation d'acides aminés).**

**Le tableau 5 propose un résumé de la réponse au stress en général.**

**Nous allons maintenant étudier les réponses endocriniennes et métaboliques dans un contexte plus particulier, celui de l'anesthésie générale.**

Région affectée	Hormone concernée	Effets	Conséquences métaboliques	Conséquences physiologiques
Système nerveux sympathique	Noradrénaline	augm	Hyperglycémie Glycogénolyse	Stimulation centrale Broncodilatation
Médulla surrénalienne	Adrénaline/Noradrénaline	augm	Glycogénolyse Cétose Lipolyse	Inotrope positif Vasoconstriction périphérique Diminution motilité intestinale Contraction des sphincters Augmentation sécrétion de Glucagon Synthèse hormones thyroïdiennes Diminution synthèse insuline. Augmentation sécrétion de rénine Augmentation sécrétion de gastrine
Neurohypophyse	ADH	augm	Glycogénolyse	Vasoconstriction Rétention d'eau
Adénohypophyse	Ocytocine	augm		Vasoconstriction
	Prolactine	augm	Effets sur les pompes Na+/K+?	Dysrythmies?
	GH	augm	Augmentation lipémie, glycémie Anabolique si présence d'insuline	
	ACTH	augm		Augmentation cortisolémie Augmentation aldostérone à forte dose?
	TSH Gonadotrophines	augm néant		Augmentation T3-T4
Cortex surrénalien	Cortisol	augm	Permissif à la lipolyse Néoglucogenèse Effet constricteur des catécholamines	
	Aldostérone	augm		Rétention du sodium Perte de potassium
	Androgènes-oestrogènes	néant		
Thyroïde	Thyroxine (T4)	augm	Augmente le métabolisme	Augmente 2,3-DPG
	Triiodothyronine (T3)	augm	Augmente consommation O2 Augmente pertes azotées et catabolisme	Augmente dissociation oxyhémoglobine
Testicules et ovaires	Testostérone	dim		Diminution activité sexuelle
	Oestrogènes	dim		
Reins	Rénine	augm		Augmente angiotensine II Augmente aldostérone Rétention du sodium Vasoconstriction

**Tableau 5 :** Résumé de l'action du stress sur les principales hormones et des conséquences métaboliques et physiologiques. Une augmentation de la sécrétion des hormones est notée « augm », une diminution « dim » et lorsqu'il n'y a pas d'effet, « néant » (D'après Watkins, Salo, 1982 p 190-191).



## **II Conséquences endocrino-métaboliques des procédures et des anesthésiques associés à l'anesthésie générale**

Par définition, l'anesthésie générale, lorsqu'elle est correctement conçue en terme de protocole, entraîne la disparition de toutes les sensations, dont celle de douleur. Cependant, les axes neuroendocriniens et notamment l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien continuent à répondre aux stimuli que provoquent les procédures et les xénobiotiques employés.

### **II.1 Les stress dus aux procédures d'anesthésie**

« Dans le domaine des changements métaboliques induits par l'anesthésie, la manière dont les médicaments sont administrés et dont le patient est manipulé est aussi importante que le choix des molécules utilisées » (Watkins, Salo(2), 1982). Bien que désuète, cette affirmation témoigne du fait que les procédures utilisées en anesthésie peuvent être une source de stress important pour l'organisme..

#### **II.1.1 L'hospitalisation**

Le changement d'environnement que représente l'hospitalisation est souvent une source d'anxiété ou, au moins, d'inconfort. Cette notion est cliniquement perceptible, notamment chez les animaux d'âge avancé où une absence de consommation d'eau et d'aliment est souvent notée (Chalifoux, 2001).

Le contact avec d'autres animaux stressés, surtout de même espèce, peut aussi provoquer une réponse au stress chez un animal. La communication de ce stress se fait, selon les espèces impliquées, par des phéromones, des sons ou des odeurs (Thurmon(2), 1996).

L'anxiété ou la peur font partie intégrante de la réponse à la douleur. Elles augmentent la réponse de l'hypothalamus par des stimulations du cortex cérébral. Une anxiété sans stimulation douloureuse peut provoquer des augmentations du cortisol et des catécholamines sanguins supérieures à celles causées directement par un stimulus douloureux (Ikarashi et al, 1984 ; Blackmore, 1984).

L'augmentation préopératoire des acides gras non-estérifiés dans le sang a été en partie imputée au stress de l'hospitalisation et à l'activation orthosympathique associée (Robertson SA(1), 1987).

Dans une étude sur des chiennes hospitalisées pour ovariohystérectomie, une légère augmentation transitoire du cortisol plasmatique a été notée dans le groupe de contrôle. Cette augmentation a été attribuée à l'inconfort vécu par les animaux face à une nouvelle expérience (Fox et al, 1998). Pour preuve, la cortisolémie des chiennes d'élevage était significativement inférieure à celle des chiennes de propriétaire non habituées à ce type de d'environnement avant les procédures d'anesthésie.

### **II.1.2 Le jeûne**

Le jeûne peut être une source de stimulation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien par l'hypoglycémie qu'il peut entraîner. Les sujets les plus sensibles restent les petits mammifères, les oiseaux et les nouveaux-nés.

Le jeûne est à la fois pré-opératoire, per- et post-opératoire. Les besoins énergétiques n'étant pas couverts dès le réveil. Dans de nombreuses références, le jeûne chez des animaux sains et adultes ne semble pas avoir d'effet sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien. Cependant, cet axe reste sollicité puisque il favorise la néoglucogénèse et la lipolyse nécessaires au maintien de la glycémie et à la couverture énergétique des tissus.

L'insulinémie est aussi diminuée par le jeûne. Cependant, chez les poneys, l'insulinémie est plus diminuée par l'anesthésie que lors d'une nuit de jeûne sans anesthésie (Taylor, 1989).

Une étude menée chez des enfants de 1 à 14 ans a montré que des jeûnes de 2, 4 ou 12 heures n'avaient entraîné aucune modification des concentrations sanguines en glucose, en cortisol et en triglycérides. Cependant les enfants ayant jeûner pendant 4 et 12 heures présentaient une augmentation de leur lipolyse : les acides gras non estérifiés et les corps cétoniques totaux étaient significativement plus élevés dans ces groupes que dans celui ayant jeûné 2 heures (Maekawa et al, 1993).

La réponse de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien au jeûne paraît cependant être de faible amplitude.

### **II.1.3 La contention**

Souvent nécessaire en pratique, les influences endocrino-métaboliques de la contention dépend du type de contention, de l'espèce, de la race, de la taille, du niveau de domestication, de la présence de blessure ou de maladie, du degré d'excitation et de la méthode d'induction anesthésique (d'après Thurmon(2), 1996).

L'excitation au moment de l'induction se traduit par une augmentation significative des catécholamines plasmatiques par rapport à une induction douce (Tammisto et al, 1973).

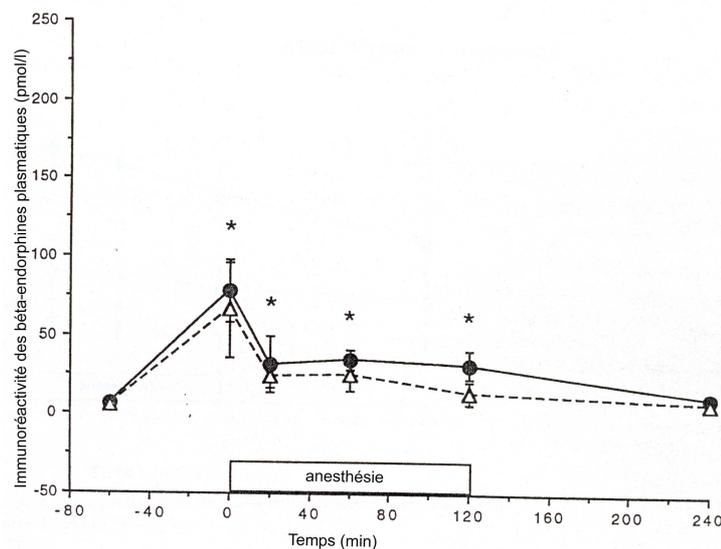
#### II.1.4 L'induction anesthésique

La vitesse d'injection des médicaments lors d'injection intraveineuse a une influence sur la réponse au stress (Watkins, Salo(2), 1982).

L'induction provoque une réponse au stress (Benson et al, 2000). On n'observe pas de pic transitoire d'insuline avec l'association xylazine-kétamine juste après l'induction contrairement à l'induction au thiopental (Taylor, 1991). Les auteurs n'avaient pas d'explication à ce phénomène, bien que la xylazine,  $\alpha_2$ -agoniste, puisse induire une hypoinsulinémie. L'induction multiplie par 5 à 10 les  $\beta$ -endorphines sauf dans le cas d'une situation d'hypercapnie (où l'augmentation est significative mais moins intense) (Taylor et Luna, 2000). L'induction semble être le stress majeur et produit une augmentation marquée de  $\beta$ -endorphines dans la plupart des groupes de chevaux étudiés.

#### II.1.5 L'intubation

Chez le cheval, les causes principales de réponse au stress sembleraient être le coucher et l'intubation. En effet, un pic de  $\beta$ -endorphines a été mis en évidence lors de l'intubation (voir figure 11).



**Figure 11 :** Dosages des  $\beta$ -endorphines plasmatiques par immunoréactivité sur deux groupes de poneys. Le premier groupe a reçu de l'acépromazine, du thiopental et de l'halothane (cercles pleins). Le deuxième a reçu du pentobarbital (triangle creux). Les \* signifient que les variations par rapport aux valeurs préanesthésiques sont significatives ( $p < 0.05$ ) pour le premier groupe. Le temps 0 représente l'intubation (Taylor et Luna, 2000).

Chez l'homme, l'utilisation d'une analgésie locale intratrachéale lors de l'intubation supprime l'augmentation des  $\beta$ -endorphines (Lehtinen et al, 1984). L'anesthésie des mécanorécepteurs de la muqueuse trachéale supprime cette augmentation liée à une stimulation mécanique lors de l'intubation.

### **II.1.6 Le décubitus**

Chez le cheval, le décubitus cause une augmentation de la réponse au stress. Ce phénomène serait dû à la compression des muscles qui provoquerait une ischémie et ainsi un stimulus nociceptif (Taylor et Luna, 2000). Les conséquences du décubitus sont, à ce jour, uniquement décrites dans l'espèce équine. Ceci semble dû au poids de l'animal.

### **II.1.7 L'hypothermie**

Le maintien de la température centrale de l'organisme dans certaines limites s'avère primordial pour la réduction de la morbi-mortalité de l'individu anesthésié. A une température centrale inférieure à 33 degrés Celsius, les mécanismes de régulation sont mis en défaut. La perte de conscience a lieu entre 29 et 31 degrés. En dessous de 30 degrés, le glucose n'est plus métabolisé complètement. A 25 degrés, la mort est imminente quelle que soit l'espèce de mammifère considérée (Keele et al, 1982).

L'hypothermie (sur un intervalle de 32 à 35 degrés Celsius de température centrale) cause une diminution des besoins en agents anesthésiques (car les réactions enzymatiques sont ralenties) et augmente la durée du réveil. Elle peut aussi causer une bradycardie, une augmentation de la viscosité sanguine, une acidose métabolique, diminuer la ventilation à un niveau insuffisant pour couvrir les besoins en O<sub>2</sub> de l'animal malgré leur réduction (Haskins, 1981).

Ainsi, de manière directe et indirecte (par la dépression cardiorespiratoire et l'acidose métabolique), l'hypothermie est une cause importante d'activation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien et adrénargique.

La lutte contre le refroidissement est normalement réalisée par une augmentation de prise de nourriture, par des tremblements et par l'augmentation de l'activité musculaire volontaire. Ces moyens de lutte disparaissent avec l'anesthésie et ainsi d'autres phénomènes, présents physiologiquement, prennent alors une place prépondérante. Ainsi, l'organisme lutte contre l'hypothermie par une activation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien. Les catécholamines agissent à deux niveaux. Elles augmentent le métabolisme basal, c'est-à-dire la thermogénèse facultative (celle qui ne provient pas de tremblements). Malgré sa

qualification de « facultative », ce phénomène représente une part importante de la lutte contre le froid. Les catécholamines diminuent aussi la perte de chaleur en entraînant une vasoconstriction périphérique. C'est d'ailleurs la toute première réaction thermoprotectrice observée chez un animal conscient (Hall et al, 2001).

Chez les nouveau-nés de nombreuses espèces, les catécholamines agissent sur le tissu adipeux brun. Ce tissu, avec ses mitochondries particulières où la production d'ATP est découplée, est spécialisé dans la production de chaleur.

Les catécholamines augmentent aussi la production de chaleur en induisant la transcription du gène codant pour les thermogénines, protéines découplant les chaînes respiratoires dans les mitochondries (Berne et Levy, 1988).

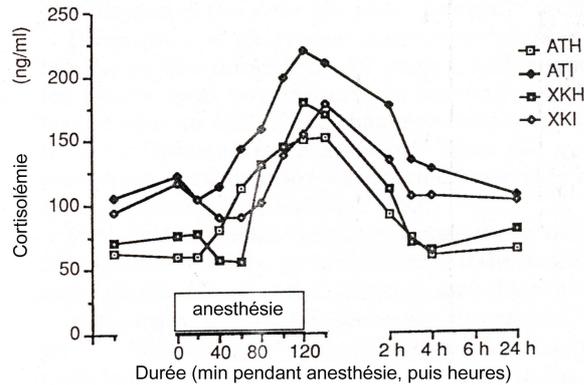
L'augmentation de la concentration sanguine en TRH et en corticoïdes est aussi impliquée dans la production de chaleur en réponse à l'hypothermie (Hall et al, 2001).

La lutte contre l'hypothermie implique aussi le système sérotoninergique : l'exposition au froid entraîne la libération de sérotonine au niveau de l'hypophyse antérieure. La conséquence est, chez un animal anesthésié, une conservation de la chaleur par vasoconstriction périphérique (Hall et al, 2001). Chez le chat, la sérotonine provoque une intense thermogénèse lorsqu'elle est injectée dans les ventricules cérébraux (Feldberg et al, 1964).

### **II.1.8 Le réveil anesthésique**

L'animal, lorsqu'il se réveille est désorienté et essaie de se lever sans y parvenir (surtout valable chez le cheval). Tout ceci concourt à établir un état d'anxiété. Plus la durée d'action des médicaments utilisés est courte, plus la réponse au stress semble importante car ces médicaments sont en général associés à des réveils brutaux.. Cela a été observé chez le poney anesthésié avec l'association xylazine/kétamine/isoflurane (Taylor, 1991) (figure 12). Il apparaît que le degré de dépression du système nerveux central a plus d'effet sur l'importance de la réponse au stress pendant le réveil qu'en ont les changements métaboliques et hormonaux apparus pendant l'anesthésie (Taylor, 1991).

La douleur opératoire qui apparaît suite à l'atténuation de l'effet des médicaments, notamment d'analgésie peropératoire, doit aussi être prise en compte comme stimulus de la réponse au stress lors du réveil (Ko et al, 2000).



**Figure 12 :** Cortisolémies comparées entre quatre groupes de poneys ayant reçu des protocoles anesthésiques différents. Ces protocoles mélangeaient de l'acépromazine (A), de la xylazine (X), du thiopental (T) ou de la kétamine (K). Le maintien était réalisé soit avec de l'halotane (H) ou de l'isoflurane (I). La durée d'action des associations d'anesthésiques est ATI, puis XKI, XKH et ATH dans l'ordre croissant (Taylor, 1991).

## ***II.2 Les différentes molécules utilisés en anesthésie et la réponse des axes hypothalamo-hypophyso-surrénalien et sympatho-adrénergique***

Les différentes molécules utilisées en anesthésie vétérinaire provoquent une modification des axes hypothalamo-hypophyso-surrénalien et sympatho-adrénergique. Cette action peut être directe : dans ce cas les molécules agissent comme agonistes ou antagonistes des récepteurs hormonaux de ces axes. Les molécules peuvent aussi créer un stress qui entraîne une réponse de ces axes : il s'agit alors d'effets indirects.

### **II.2.1 Modifications humorales lors de l'anesthésie générale**

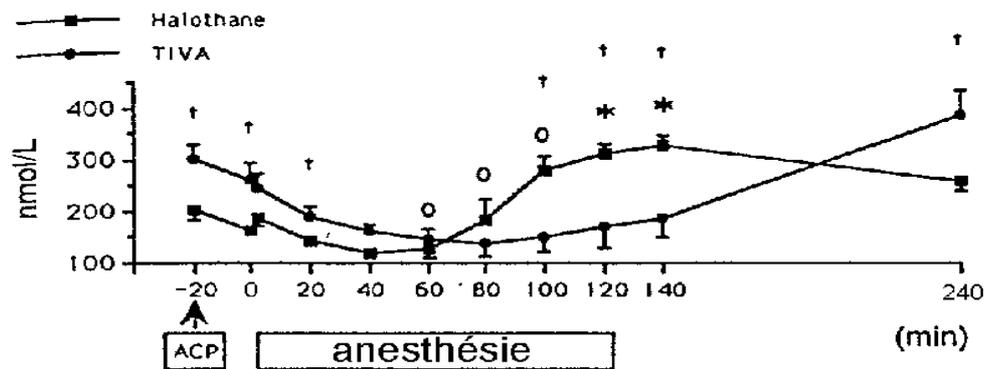
#### **II.2.1.1 Les corticoïdes**

De nombreuses études montrent que la cortisolémie varie pendant une anesthésie (voir figure 13).

Au cours de l'anesthésie générale, les corticoïdes diminuent (voir figure 13), leurs effets biologiques s'en trouvent réduits. A la fin de l'anesthésie générale, leur concentration augmente, leurs effets biologiques s'en trouvent augmentés.

Gann et al, en 1977 ont montré qu'une baisse de pression artérielle (par exemple lors d'une hémorragie) provoque une augmentation de l'activité hypothalamo-hypophyso-surrénalienne par la stimulation de barorécepteurs aortiques et carotidiens, et des récepteurs

de distension atrieux. Cette augmentation de la cortisolémie lors de l'anesthésie peut donc être due à l'hypotension.



**Figure 13 :** Suivi de la cortisolémie durant une anesthésie maintenue à l'halothane (« halothane ») et une anesthésie avec un mélange de guaifénésin, de kétamine et de détomidine (« TIVA »). Les deux groupes ont reçu une prémédication avec de l'acépromazine puis de la détomidine, et ont été induits avec de la kétamine. Les variations significatives par rapport aux valeurs préanesthésiques sont notées \* pour le groupe halothane et ° pour le groupe TIVA. Les différences significatives entre les deux groupes sont notées †(Luna et Taylor, 1996).

La concentration plasmatique en minéralocorticoïdes varie aussi au cours d'une anesthésie générale.

### II.2.1.2 Les catécholamines

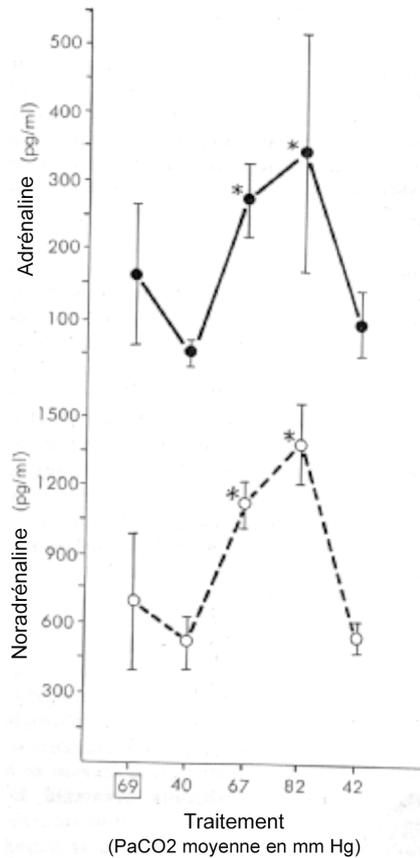
Si on suit la concentration plasmatique en adrénaline et en noradrénaline, on observe des variations pendant l'anesthésie.

L'état adrénergique influence la réponse à l'anesthésie. Si la noradrénaline plasmatique est élevée avant, on observe une diminution après l'anesthésie. Chez les patients avec un faible tonus sympathique, on observe généralement une augmentation après l'anesthésie (Wagner, 1991).

Les concentrations en catécholamines montrent des variations interindividuelles considérables lors d'anesthésie avec l'association acépromazine, thiopental, halothane (Wagner, 1991).

La noradrénaline diminue de façon non significative pendant l'anesthésie. L'adrénaline montre des changements moins importants (Wagner, 1991).

L'augmentation de la pression artérielle en dioxyde de carbone ( $\text{PaCO}_2$ ) provoque une augmentation de la noradrénaline et de l'adrénaline dans le plasma des chevaux adultes (voir figure 14).



**Figure 14 :** Variation des concentrations plasmatiques en noradrénaline et en adrénaline chez des chevaux anesthésiés à l'halothane en fonction de la pression partielle de CO<sub>2</sub> contenue dans leur sang artériel (PaCO<sub>2</sub>). Ces chevaux sont en ventilation spontanée (69 mm Hg) ou en ventilation contrôlée (40, 67, 82 et 42 mm Hg). Les \* signifient que les valeurs sont significativement différentes des autres (p<0.05) (Wagner et al, 1990).

### II.2.1.3 L'arginine-vasopressine

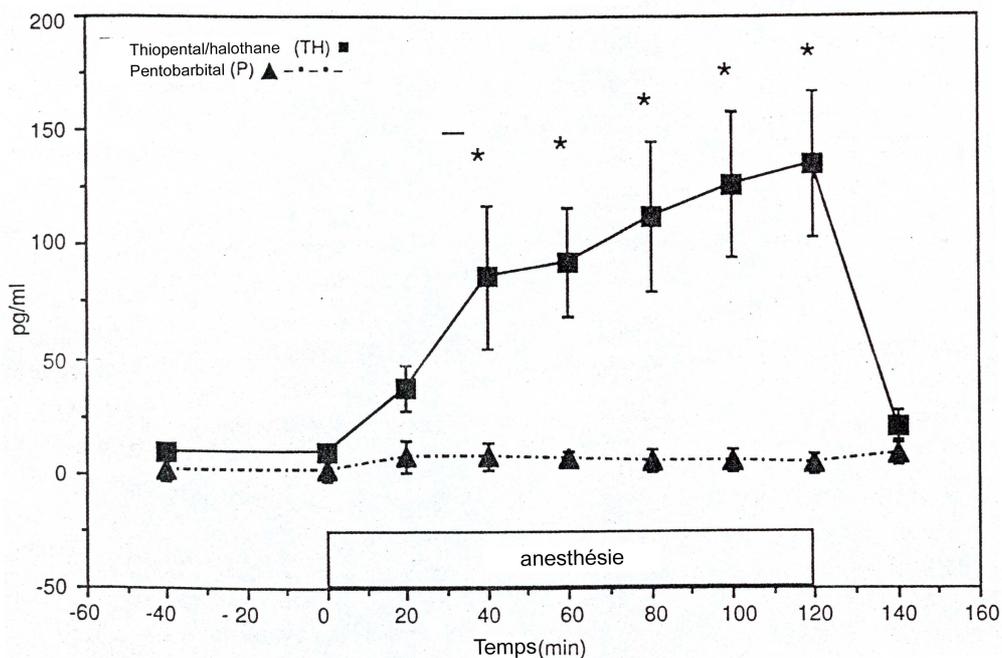
Les concentrations plasmatiques en arginine-vasopressine (ou AVP) peuvent être aussi influencée par l'anesthésie (voir figure 15).

Nous retraiterons de cette hormone dans le chapitre concernant les  $\alpha_2$ -agonistes.

### II.2.1.4 Les hormones thyroïdiennes

Quelques études montrent une légère augmentation de la concentration de TSH après une anesthésie. Dans ces études, l'anesthésie était toujours associée à une chirurgie. Cette concentration revient dans les limites physiologiques le lendemain.

La concentration sanguine en T<sub>3</sub> et T<sub>4</sub> augmente dès la période préopératoire. Bien que la concentration en T<sub>4</sub> reste élevée en période post-opératoire, la concentration en T<sub>3</sub> passe en dessous des limites physiologiques tandis que la concentration en rT<sub>3</sub> augmente.



**Figure 15 :** Concentration plasmatique en AVP chez des moutons anesthésiés soit avec une induction au thiopental (TH) et un maintien à l'isoflurane, soit avec du pentobarbital. Les \* marquent les variations significatives par rapport aux valeurs préanesthésiques pour TH (Taylor PM(2), 1998).

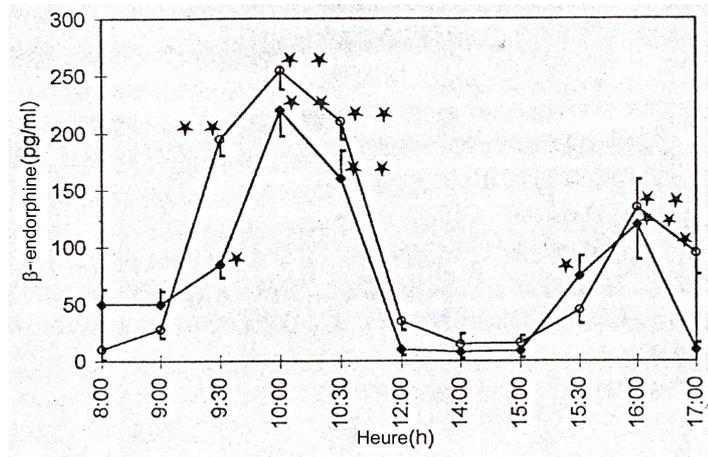
### II.2.1.5 L'hormone de croissance

L'effet propre de l'hormone de croissance durant l'anesthésie est difficile à dissocier de l'effet des autres hormones impliquées telles que le glucagon et le cortisol. De plus, son dosage est compliqué par un rythme de sécrétion circadien diurne.

### II.2.1.6 Les $\beta$ -endorphines et de la met-enképhaline

L'anesthésie fait varier la concentration plasmatique en  $\beta$ -endorphines (figure 16).

Il importe de souligner qu'une théorie (Goldstein, 1978) selon laquelle les agents volatils provoquent l'anesthésie générale par libération massive d'opioïdes endogènes reste actuellement invalidée. En effet, des études récentes montrent qu'il n'y a pas d'augmentation de  $\beta$ -endorphines ou de leu-enképhaline dans le LCR pendant l'anesthésie générale à l'halothane (Taylor et Luna, 2000).



**Figure 16 :** Suivi de la concentration plasmatique en  $\beta$ -endorphines après l'injection de métopimide (cercles creux) ou de kétamine (losanges pleins) chez des cochons. \* signifie que la différence par rapport aux valeurs préanesthésiques est significative avec  $p < 0.05$ . \*\* signifie que la différence par rapport aux valeurs préanesthésiques est significative avec  $p < 0.005$  (Gerard et al, 1996).

### II.2.1.7 L'insuline

La plupart des agents anesthésiques diminuent l'insulinémie pour des périodes de temps variable. Là-aussi, l'effet des différents médicaments utilisés en anesthésie vétérinaire est variable. Nous traiterons donc des différentes variations dans les chapitres correspondants à chaque famille de molécules.

### II.2.1.8 Le glucagon

Nous disposons de peu de données. Différents dosages de médétomidine et de xylazine ne produisent pas de variation de la concentration plasmatique en glucagon (Ambrisko et al, 2002).

## **II.2.2 Les effets indirects des agents anesthésiques sur les axes hypothalamo-hypophyso-surrénalien et sympatho-adrénergique.**

### **II.2.2.1 Les sédatifs et les anxiolytiques utilisés en prémédication**

Par leurs propriétés pharmacologiques, ces molécules diminuent de manière importante les principales réponses au stress lors de la prémédication, de la préparation de l'anesthésie (pose d'un cathéter,...) et de l'induction. Ces effets pharmacologiques qui sont le fondement des indications de ces médicaments persistent souvent tout au long de la période peropératoire.

#### ***II.2.2.1.1 Les benzodiazépines***

Ces molécules sont souvent utilisées à cause de leur faible effet déresseur au niveau cardiaque et respiratoire. Elles n'ont cependant aucun effet analgésique.

Le diazepam cause chez l'homme une légère diminution de la respiration, de la pression sanguine et du travail du ventricule gauche. Les effets restent toujours minimes aux doses thérapeutiques. La diminution de la pression sanguine est due, dans le cas du diazepam, à une diminution du travail du ventricule gauche et à une diminution du débit cardiaque (Hardman et al(1), 1996).

Il a été prouvé que le diazepam diminuait la réponse des catécholamines due au stress péri-opératoire (Glisson, 1987).

Le midazolam est utilisé en prémédication et aussi pour l'induction de l'anesthésie. Il diminue, en association avec les narcotiques, la libération de catécholamines en réponse au stress chirurgical.

Le midazolam, à la dose de 0.2 mg/kg IV diminue significativement l'augmentation de la concentration plasmatique des catécholamines en réponse à l'hypotension. Cependant, l'augmentation du cortisol et de la rénine en réponse à l'hypotension n'est pas affectée de manière significative par le midazolam (Glisson, 1987).

Le midazolam entraîne une légère hypotension qui résulte d'une diminution des résistances vasculaires périphériques.

L'effet hypotenseur de ces deux médicaments utilisés en anesthésiologie vétérinaire reste insuffisant pour entraîner une augmentation de l'activité des axes hypothalamo-hypophyso-surrénalien et sympatho-adrénergique, dont ils dépriment, en outre, l'activité.

Les benzodiazépines, comme les autres neuroleptiques, présente un effet poikilothermique : les mécanismes permettant au corps de conserver une température stable sont déprimés.

#### ***II.2.2.1.2 Les phénothiazines***

Les neuroleptiques réduisent le taux d'hormone de croissance. La chlorpromazine et l'acépromazine a, de plus, un effet dépresseur sur la sécrétion de CRH intervenant dans la réponse au stress. Elle diminue aussi la sécrétion des hormones de la neurohypophyse : elle diminue la sécrétion d'ADH.

Les phénothiazines, comme la chlorpromazine, présentent aussi un effet dépresseur au niveau de l'hypothalamus sur les mécanismes réflexes de vasoconstriction périphérique : c'est la cause de son effet hypotenseur (Hardman et al(2), 1996).

Ces molécules peuvent entraîner une diminution sensible de la pression sanguine (Hardman et al(1), 1996). Les phénothiazines favorisent la survenue d'une hypotension orthostatique chez l'homme (l'impact sur la pression systolique est plus grand que sur la pression diastolique). Cette hypotension reste toujours modérée. La chlorpromazine a une action antagoniste  $\alpha$ -adrénergique et bloque les effets, notamment vasculaires, de la noradrénaline.

Les phénothiazines ont toutes un effet anticholinergique par l'hypotension qu'elles causent (Hardman et al(2), 1996).

La phénothiazine la plus utilisée en anesthésie vétérinaire reste l'acépromazine. Cette molécule a elle-aussi un pouvoir hypotenseur, un effet hypothermisant et dépresseur respiratoire (Thurmon(1), 1996).

#### ***II.2.2.1.3 Les Butyrophénones***

Chez l'homme, le dropéridol permet un maintien acceptable des paramètres cardiovasculaires malgré une activité antagoniste  $\alpha$ -adrénergique. Il peut entraîner une hypotension modérée (Hardman et al(1), 1996).

Ces médicaments potentialisent tous les effets des opioïdes.

Le dropéridol, lorsqu'il est administré seul, peut entraîner des épisodes de dysphories qui résultent de la stimulation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien. Il est donc souvent associé à un sédatif ou à un opioïde.

Les effets propres des autres butyrophénones utilisées en anesthésie sur l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien sont peu connus. Seul un effet antidopaminergique D2 a été caractérisé au niveau central.

#### ***II.2.2.1.4 Les $\alpha_2$ -agonistes***

Les  $\alpha_2$ -agonistes sont des sédatifs et des analgésiques. Le premier utilisé chez l'homme était la clonidine. Des composés plus sélectifs des récepteurs  $\alpha_2$ -adrénergiques ont ensuite été développés. La médétomidine en est un exemple. Ces nouveaux composés peuvent induire par eux-mêmes une anesthésie à forte dose.

Ils entraînent une hypertension rapide et intense, une bradycardie suivie d'une hypotension modérée et prolongée lorsqu'ils sont injectés rapidement par voie intraveineuse. Les voies intramusculaire ou intraveineuse lente diminuent ce phénomène.

La dexmédétomidine en prémédication à la dose de 2.5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  par voie intramusculaire augmente l'incidence de l'hypotension chez l'homme durant l'anesthésie (Scheinin et al, 1993).

Chez le chien, la médétomidine aux doses de 10 et 20  $\mu\text{g}/\text{kg}$  IV entraîne une augmentation de production d'urine diluée. L'osmolarité de l'urine diminue de manière marquée de 60 à 120 minutes après l'administration de médétomidine. Ce phénomène proviendrait de la suppression de l'action de l'ADH par interférence de la médétomidine avec cette hormone. Cela a déjà été observé avec d'autres  $\alpha_2$  agonistes chez le rat (Gellai et al, 1988). La suppression de la libération d'ADH est écartée car la modification de la concentration plasmatique en ADH n'existe pas chez l'humain avec la dexmédétomidine (Burton et al, 1998). Ainsi les effets des  $\alpha_2$ -agonistes sur les fonctions biologiques de l'ADH apparaissent comme indirects.

Les autres effets indirects de cette famille de médicaments sur la réponse au stress sont masqués par leurs effets directs. Nous verrons ces derniers dans la prochaine partie.

#### **II.2.2.2 Les anticholinergiques**

Ces molécules sont utilisées en anesthésiologie vétérinaire pour diminuer les sécrétions respiratoires et intestinales, et pour éviter un tonus vagal trop important. Le tonus vagal peut être exagéré suite à la diminution du tonus sympathique induit par les agents anesthésiques ou par des manipulations chirurgicales particulières (pression sur les globes oculaires, traction sur les viscères...).

Chez l'homme et le cheval, l'atropine diminue la sudation. Elle peut donc aggraver une hyperthermie.

La scopolamine a un effet sédatif plus marqué que l'atropine. Elle prévient de manière moins importante le réflexe vagal pouvant être causé par la chirurgie. Elle peut entraîner ou aggraver des épisodes d'excitation.

Le glycopyrrolate ne produit pas de sédation. Il cause moins de tachycardies significatives que l'atropine et bloque le réflexe vagal de manière plus prolongée que l'atropine. Il paraît ainsi être un agent efficace pour prévenir les sources de réponse au stress. Cependant, la réponse au stress se compose d'une activation sympathique et d'une réduction parasympathique. Les anticholinergiques, qui réduisent aussi le tonus parasympathique, peuvent ainsi augmenter une partie de la réponse au stress.

### **II.2.2.3 Les opioïdes**

Ils sont utilisés en prémédication, mais aussi utilisés comme agent d'induction anesthésique (par exemple, le fentanyl et ses dérivés).

La morphine et le fentanyl favorisent une perfusion adéquate des tissus par une augmentation du volume d'éjection systolique, du débit cardiaque et par une diminution de la résistance périphérique (Hardman et al(1), 1996).

Par sa durée d'action, la morphine en prémédication permet de minimiser l'excitation et la douleur lors du réveil de l'anesthésie générale.

Tous les opioïdes ont un effet vagotonique qui peut favoriser la mise en place de l'hypotension. Le fentanyl maintient une pression sanguine relativement stable. Une forte dose de fentanyl (50 µg /kg) provoque chez le chien une diminution de la pression artérielle moyenne de 20% à 5 minutes post-injection et de 22% à 20 minutes post-injection. L'administration d'atropine permet d'obtenir des pressions plus élevées (Hirsch et al, 1993). La mépéridine et la morphine, à cause de la libération d'histamine qu'elles entraînent, créent plus d'hypotension que le fentanyl (Hardman et al(1), 1996).

Le fentanyl administré systémiquement produit une atténuation de la réponse métabolique et hormonale au stress plus efficace qu'une épidurale, mais a le désavantage de causer une dépression respiratoire prolongée (Blunnie et al, 1983).

Le fentanyl est aussi reconnu pour diminuer les modifications hormonales causées par l'hypotension (Glisson, 1987).

On rapporte qu'un état de dysphorie notamment observé avec le butorphanol peut être associé à une stimulation de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien. Cet effet disparaît

cependant avec la perte de conscience causée par l'anesthésie (Fox et al, 1998). On rapporte aussi que la morphine entraîne une libération de catécholamines lorsqu'on l'administre à des chats non douloureux (Benson et al, 1991). Le phénomène de dysphorie est là-aussi incriminé. La diprénorphine augmente aussi l'activité sympathique (Robertson SA(1), 1987).

Chez le chat, l'administration de sufentanil ( $\mu$ -agoniste) à la dose de 25  $\mu$ g/kg IV provoque une multiplication par 6 à 20 du taux de catécholamines et de met-enképhaline dans les veines surrenaliennes. Ceci n'est pas observé avec l'agoniste  $\delta$ - $\mu$  metképhamide (à la dose de 3 mg/kg IV) et avec l'agoniste  $\kappa$  U50488H (à la dose de 3.5 mg/kg IV) (Gaumann et al, 1988).

La naloxone augmente la CRH, l'ACTH et l'AVP chez les chevaux vigiles. Elle agirait probablement au niveau supra-hypophysaire, suggérant que l'hypophyse subit un contrôle inhibiteur tonique permanent par les opioïdes endogènes (Alexander et Irvine, 1995 ; Luna et Taylor, 2001).

Les études sur des chevaux conscients (Alexander et Irvine, 1991) et sur des hommes conscients et anesthésiés (Grossman et al, 1982, Howlett et Rees, 1986 ; Pechnick, 1993) montrent que les opioïdes endogènes inhibent apparemment l'activité de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien. Cet effet serait principalement central (Pechnick, 1993) et dépendrait de la CRH (Nikolarakis et al, 1987) puisque l'augmentation d'ACTH est plus importante quand la naloxone est injectée au niveau du système nerveux central. Ce phénomène de régulation a aussi été documenté chez le cheval anesthésié (Luna et Taylor, 2001). Les  $\beta$ -endorphines et les autres opioïdes endogènes inhiberaient donc l'axe à ce niveau et atténueraient la réponse au stress chez les équidés (Luna et Taylor, 2001).

Comme chez les chiens et l'homme, la naloxone IV ne modifie pas la réponse cardiovasculaire de l'anesthésie chez le poney (Luna et Taylor, 2001). Chez ces animaux, les opioïdes endogènes ne semblent donc pas jouer un rôle aussi important.

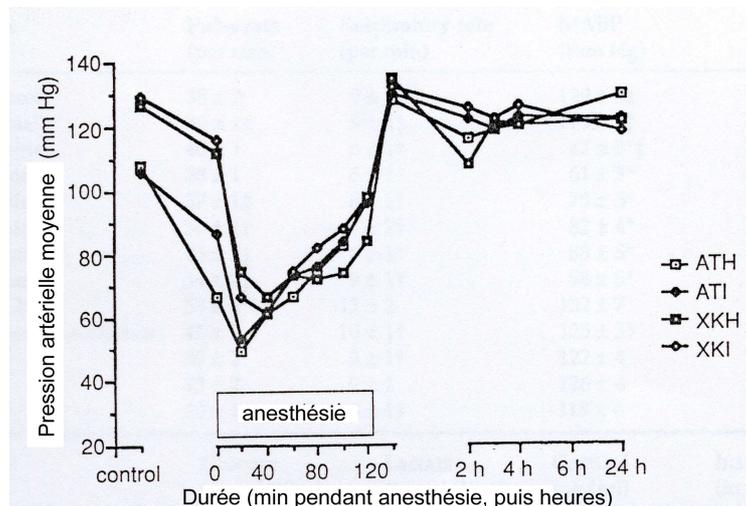
#### **II.2.2.4 Les agents volatils**

Les gaz utilisés actuellement en anesthésie sont : le protoxyde d'azote, l'halothane, l'isoflurane et le sévoflurane.

Dans la pratique générale d'une anesthésie par un agent volatil, l'inhalation de gaz à une température inférieure à 34.5 degrés Celsius entraîne une réponse au stress (Sessler et al, 1988).

Une anesthésie seule chez le poney, sans chirurgie, induite avec du thiopental ou l'association xylazine/kétamine et maintenue avec de l'isoflurane ou de l'halothane, augmente la cortisolémie 60 min après l'induction (augmentation non significative). Cette augmentation devient significative 80 min après l'induction. La cortisolémie continue d'augmenter jusqu'à 20 minutes après l'arrêt de l'anesthésie. Elle redevient normale 2 à 4h après (voir figure 12). Pour tous les protocoles précédents, les variations de cortisolémie sont équivalentes. On note comme seule différence un retard de 20 à 40 minutes pour l'augmentation de la cortisolémie avec xylazine/kétamine/isoflurane. (voir figure 12).

On remarque aussi que l'agent anesthésique utilisé pour l'induction a très peu d'effet sur la fonction cardiorespiratoire lorsque l'anesthésie est maintenue par un agent volatil. De même, la prémédication à l'acépromazine ne semble pas augmenter le degré d'hypotension. L'agent volatil semble masquer l'effet de l'acépromazine (Taylor, 1991) (voir figure 17).



**Figure 17 :** Pressions artérielles moyennes comparées entre quatre groupes de poneys ayant reçu des protocoles anesthésiques différents. Ces protocoles mélangeaient de l'acépromazine (A), de la xylazine (X), du thiopental (T) ou de la kétamine (K). Le maintien était réalisé soit avec de l'halotane (H) ou de l'isoflurane (I) (Taylor, 1991).

Chez les Pur-Sang anglais, le même phénomène se produit. La cortisolémie, dans ce cas, reste significativement augmentée jusqu'à 4h postanesthésie (Wagner, 1991).

Chez l'humain, on ne note pas de changement du cortisol plasmatique si l'anesthésie n'est associée à aucune autre procédure (Wagner, 1991).

Un étude sur six poneys ayant été prémédiqués avec de l'acépromazine (0.03 mg/kg IM) une heure avant une induction à effet au thiopental sans utilisation d'agent de maintien de l'anesthésie, n'a entraîné aucune modification significative du cortisol, du glucose, de l'insuline et des lactates. Cela suggère qu'une nuit de jeûne, la pose du cathéter et le coucher

de l'animal sont insuffisants pour expliquer les changements observés lors d'anesthésie plus longues avec utilisation de l'halothane (Taylor, 1989, 1990).

#### ***II.2.2.4.1 L'halothane***

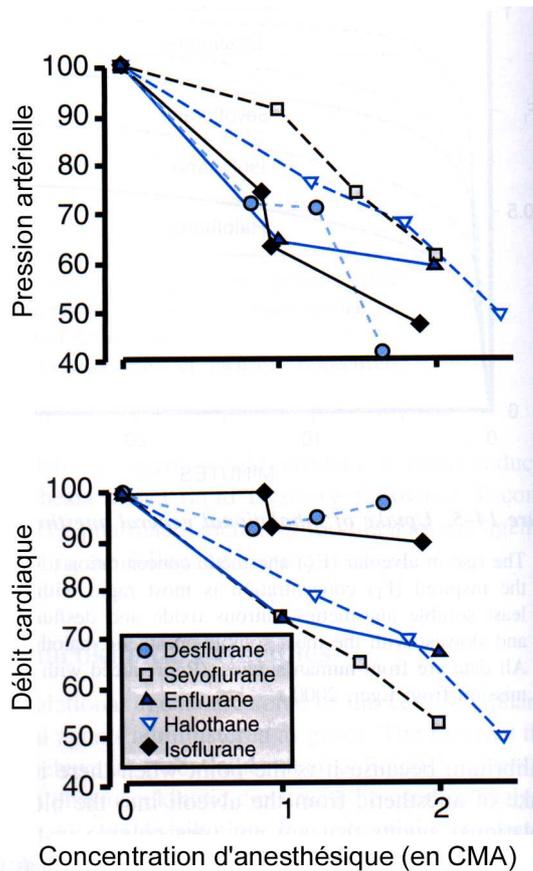
##### **II.2.2.4.1.1 Chez l'homme**

Chez l'homme, l'halothane entraîne une rapide et profonde diminution de la pression artérielle. Cette diminution est dose-dépendante (voir figure 18).

L'hypotension induite par l'halothane résulte de deux effets. Le premier est une diminution du débit cardiaque par dépression directe du myocarde, par diminution de la concentration en  $Ca^{2+}$  intracellulaire. Le deuxième est une suppression du réflexe produisant la tachycardie à partir des barorécepteurs en réponse à l'hypotension.

Après 2 à 5 heures d'anesthésie à l'halothane, tous les changements cardiovasculaires disparaissent et un retour à des valeurs normales est observé. Ce retour à la normale est imputé à l'activation du système sympathique avec le temps (Eger et al, 1970).

L'hypotension, du moins dans les premiers temps, n'entraîne pas d'augmentation des catécholamines plasmatiques. Ceci est aussi vrai avec les autres agents volatils halogénés utilisés (Perry et al, 1974). Les stimuli chirurgicaux et l'augmentation de la pression partielle en  $CO_2$  provoquent une réponse de l'axe sympathique. Les conséquences sont alors une augmentation de la pression, de la fréquence cardiaque et de la concentration des catécholamines dans le plasma.



**Figure 18 :** Variation du rapport de la pression artérielle et du débit cardiaque par rapport à leurs valeurs pré-anesthésiques (D'après Hardman et al, 1996, p349). La CMA (CAM) est la concentration alvéolaire minimale.

L'halothane diminue la perfusion périphérique. Cependant, la résistance périphérique générale reste stable et ne représente pas une cause de l'hypotension. L'halothane diminue la production ou interagit avec le monoxyde d'azote produit par les cellules endothéliales (Greenblatt et al, 1992) qui entraîne une diminution du tonus des muscles lisses des vaisseaux. Il y a ainsi disparition des mécanismes d'autorégulation visant à maintenir la perfusion au niveau de chaque organe. Lorsque la pression sanguine systémique diminue, la perfusion périphérique devient très rapidement insuffisante (Hardman et al(1), 1996).

*In vitro*, l'halothane a deux effets sur le tissu adipeux de l'homme. A faible concentration, il stimule la lipolyse mais au dessus de 0.5%, la lipolyse s'avère inhibée. *In vivo*, une anesthésie générale à l'halothane induite au thiopental entraîne une lipolyse. Cette différence entre les effets *in vivo* et *in vitro* sur la lipolyse reste mal comprise (Watkins et Salo(2), 1982).

#### II.2.2.4.1.2 Chez les équidés

Chez le poney, après une prémédication avec de l'acépromazine et une induction au thiopental, on a étudié les conséquences de la variation des concentrations d'halothane utilisées. Les changements cardiovasculaires et respiratoires étaient minimes. La réponse au stress quantifiée par la cortisolémie, la concentration plasmatique en ACTH, en  $\beta$ -endorphines et en noradrénaline semblait proportionnelle à la concentration en halothane. De plus, l'halothane semble avoir plus d'effet sur l'augmentation des  $\beta$ -endorphines que sur l'augmentation de l'ACTH et du cortisol. Les  $\beta$ -endorphines semblent donc être le meilleur marqueur du stress induit par l'halothane chez le cheval (Luna et Taylor, 1995).

Les changements physiologiques dus à l'halothane chez le cheval sont une diminution du débit cardiaque, de l'hypotension, une acidose respiratoire et de l'hypothermie (Steffey et Howland 1978, 1980). L'halothane et l'isoflurane activent l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien avec une augmentation de l'ACTH, de l'AVP, des  $\beta$ -endorphines et du cortisol (Taylor, 1991). L'activation de cet axe est en étroite relation avec les modifications cardiovasculaires (Taylor, 1998). De plus, chez le cheval, les dépressions cardiovasculaire et respiratoire constituent les plus importants stimuli de la réponse au stress (Luna et Taylor, 1997 ; 1998).

Avec une prémédication à l'acépromazine (0.03 mg/kg IV), puis 20 minutes après administration de détomidine (0.02 mg/kg IV) et induction à la kétamine (2 mg/kg IV), l'utilisation de l'halothane chez le poney n'entraîne pas de variation de la met-enképhaline, de la dynorphine, des  $\beta$ -endorphines, de l'ACTH et des catécholamines plasmatiques. L'halothane entraîne cependant une augmentation de l'AVP après 100 minutes de maintien et une concentration croissante du cortisol plasmatique (Luna et Taylor, 1996). L'hypotension due à l'halothane cache une possible suppression de l'AVP par la détomidine. En effet, le pic d'AVP est bien plus haut dans ce cas qu'avec l'association thiopental/halothane où les poneys présentaient moins d'hypotension (Luna et Taylor, 1995).

L'halothane cache les effets cardiovasculaires des xénobiotiques utilisés à l'induction lorsqu'il s'agit d' $\alpha$ 2-agonistes et de kétamine, ou d' $\alpha$ 2-agonistes et de barbituriques (Taylor et Young, 1990). L'association d' $\alpha$ 2-agonistes et de kétamine semble retarder le pic d'activité de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (Luna et Taylor, 1996).

Selon certains auteurs, l'hypotension ne serait pas le stimulus direct, mais la diminution de la perfusion tissulaire qui représenterait le stimulus de la réponse au stress chez les équidés lors d'une anesthésie à l'halothane (Taylor, 1998).

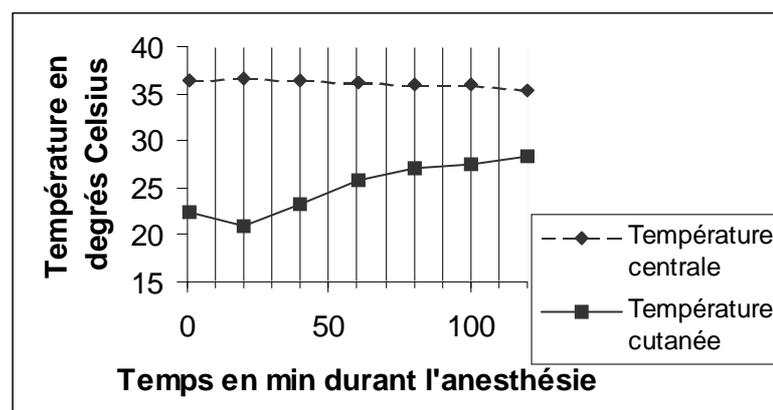
#### ***II.2.2.4.2 L'isoflurane***

L'induction de l'anesthésie avec l'isoflurane provoque une augmentation de l'ACTH et du cortisol plasmatique chez le chien. Cette augmentation est significative 75 et 135 minutes après l'induction (Benson et al, 2000). Dans cette expérience, aucune augmentation des catécholamines n'a été observée, mais les intervalles entre les prises d'échantillon ne permettent pas de conclure. Chez le chat, l'isoflurane ne semble pas produire d'augmentation des catécholamines mais les prises d'échantillons sont réalisées pendant le réveil et non durant l'anesthésie donc de manière possiblement trop tardive (Benson et al, 1991).

Cet agent cause une hypotension uniquement due à la diminution de résistance périphérique. La vasodilatation concerne préférentiellement la peau et les muscles (Stevens, 1971). A la différence de l'effet des deux agents précédents, le débit cardiaque n'est pas altéré.

L'isoflurane, à l'inverse de l'halothane, ne sensibilise pas le myocarde à l'action arythmogène des catécholamines (Navarro et al, 1994).

Par son effet vasodilatateur, l'isoflurane augmente la perfusion tissulaire au niveau musculaire (Hardman et al(1), 1996) et facilite l'apparition d'hypothermie. En effet, chez le poney, l'utilisation de différents xénobiotiques entraîne des variations similaires de la température centrale et de la température périphérique. L'isoflurane provoque une variation plus marquée de ces deux températures (voir figure 19). Ce phénomène résulte notamment de l'importante vasodilatation périphérique provoquée par l'isoflurane. L'association de la xylazine et de la kétamine à l'isoflurane produit des températures centrales significativement inférieures à celles obtenues lorsque l'isoflurane maintenait une anesthésie prémédiquée à l'acépromazine et induite au thiopental (Taylor, 1991).



**Figure 19 :** Variations des températures centrale (pharyngée) et périphérique (cutanée) chez des poneys durant une anesthésie à acépromazine-thiopental-isoflurane (D'après Taylor, 1991).

Chez le chien, l'induction et le maintien anesthésique pendant 60 minutes avec l'isoflurane n'entraînent pas de changement de l'insulinémie (Benson et al, 2000).

#### ***II.2.2.4.3 Le sévoflurane***

Peu d'études ont été réalisées sur ce produit. De celles qui ont été observées, ses propriétés susceptibles de modifier l'activité de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien ressemblent beaucoup à celle de l'isoflurane.

#### ***II.2.2.4.4 Le protoxyde d'azote***

L'oxyde nitreux a un fort pouvoir analgésique adjuvant : une concentration alvéolaire de 20% de protoxyde d'azote produit un effet comparable à celui de la morphine.

Il est souvent utilisé comme adjuvant lors d'anesthésies générales. Il potentialise l'effet des autres molécules et permet une diminution des doses nécessaires, notamment pour les agents volatils halogénés. Il permet ainsi de diminuer les effets cardiovasculaires et respiratoires de ces agents. Il permet aussi de diminuer la durée de l'induction et du réveil.

L'ajout de protoxyde d'azote à l'halothane conduit à une augmentation de l'activité adrénergique. Avec l'enflurane, l'augmentation est similaire mais moins marquée (Smith et al, 1978).

Le protoxyde d'azote ne modifie pas la perfusion musculaire.

### **II.2.2.5 Les agents injectables de maintien de l'anesthésie générale**

#### ***II.2.2.5.1 Les dissociatifs***

La kétamine (et les autres arylcycloalkylamines) peuvent induire un état d'inconscience particulière, d'analgésie, d'immobilité et d'amnésie.

Elle permet une induction rapide : en 30 secondes, l'inconscience est apparente.

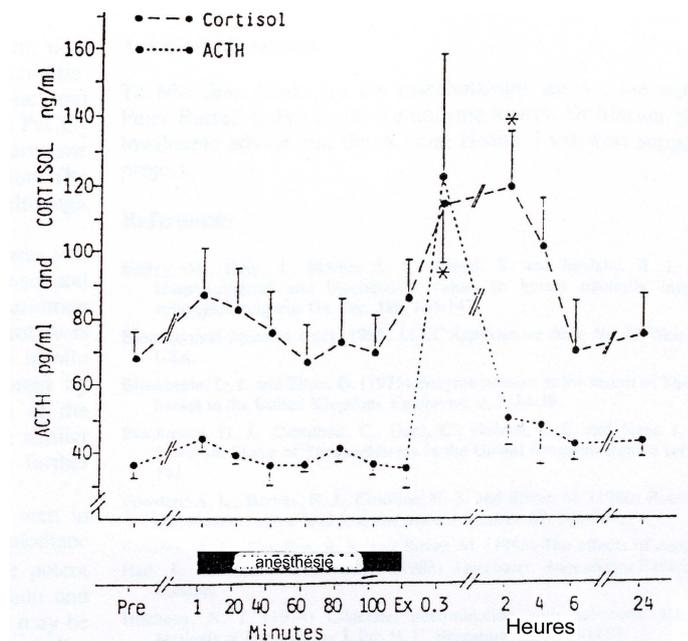
La kétamine, aux doses utilisées pour l'anesthésie, entraîne une augmentation de pression sanguine artérielle d'environ 25%. Cette augmentation est attribuée à la stimulation du système sympathique.

Le réveil suite à l'anesthésie par la kétamine peut contenir des phases d'excitation et d'hypertonie musculaire qui peuvent être limitées par l'association avec une benzodiazépine.

Ainsi, la kétamine, lorsqu'elle est administrée seule, peut amplifier une réponse au stress par la stimulation du système sympathique et par les phases d'excitation qu'elle peut provoquer (Hardman et al(1), 1996).

### II.2.2.5.2 Les barbituriques

L'anesthésie de poneys au pentobarbital (pas de prémédication, induction avec 20 mg/kg IV de pentobarbital et maintien avec du pentobarbital à effet pendant 2 heures) montre une augmentation significative de la cortisolémie (et de l'ACTH) mais seulement après l'extubation (voir figure 20). Cette augmentation apparaît plus tard et s'avère de plus faible intensité que celle produite par l'halothane (Taylor, 1989). Les concentrations plasmatiques en catécholamines, en ACTH et en cortisol ne semblent donc pas affectées par le pentobarbital chez les poneys (Taylor, 1990 ; Luna et Taylor, 1996).



**Figure 20 :** Suivi de la cortisolémie et de la concentration plasmatique en ACTH chez des poneys anesthésiés au pentobarbital. Les \* représentent les variations significatives de la cortisolémie par rapport aux valeurs préanesthésiques ( $p < 0.05$ ) (Taylor, 1990).

Le réveil seulement produirait une réponse au stress (Taylor, 1990). La réponse négligeable observée sous pentobarbital par rapport à celle observée sous halothane montre que le pentobarbital n'a pas d'effet direct sur la réponse au stress. Le pentobarbital ne semble pas non plus entraîner une inhibition de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien puisqu'une augmentation de l'ACTH et du cortisol au réveil est observée alors que le pentobarbital est encore présent.

Le pentobarbital n'augmente pas l'ACTH chez le rat, (Greer et Allen, 1975), le cortisol chez la chèvre (Sanhoury et al, 1990), l'ACTH et le cortisol chez le mouton (Taylor 1987 ; Silver et Taylor, 1988). Cependant, il n'empêche pas les rats de montrer une réponse au stress (Greer et Allen, 1975). De plus, chez les moutons, le pentobarbital ne supprime pas non plus la capacité de réponse de cet axe puisque lors d'anesthésies avec du pentobarbital, la

chirurgie, l'hypoxie et l'hypotension produisent une augmentation du cortisol (Silver et Taylor, 1988).

Au bilan, le pentobarbital semble représenter un xénobiotique sans stress pour l'animal. Le réveil qui s'en suit n'a cependant pas les mêmes qualités cliniques (Taylor, 1990).

Le plus utilisé des barbituriques reste le thiopental. Il a été introduit en anesthésie par Lundy en 1935.

Le thiopental provoque une induction rapide avec une perte de conscience en 10 à 20 secondes.

Les barbituriques ne sont pas analgésiques. Ils peuvent même, lorsque la dose est insuffisante produire une augmentation de la sensation de douleur. Dans ce cas, la réponse sympathique est manifeste : tachycardie, mydriase, tachypnée, augmentation de la pression sanguine.

Le thiopental provoque une hypotension légère et transitoire. L'hypotension peut cependant se poursuivre chez des patients hypovolémiques ou présentant un processus septique, un état de choc ou un problème cardiovasculaire.

Le thiopental, à dose efficace, ne déprime pas les barorécepteurs et diminue l'activité sympathique. Au bilan, les concentrations en catécholamines ne sont pas augmentées.

Le réveil après une anesthésie au thiopental est doux et rapide. Il y a très peu d'excitation rapportée pendant le réveil. Il faut cependant prévoir des analgésiques en présence de douleur car, comme nous l'avons vu précédemment, le thiopental à faible dose augmente la sensibilité à la douleur et, dans ce cas, le réveil peut être agité.

Le thiamylal et le méthohexital ont des propriétés similaires au thiopental. Le méthohexital est cependant plus puissant et a un effet plus court dû à un métabolisme plus rapide (Hardman et al(1), 1996).

Le méthohexital peut interférer avec les mécanismes d'osmorégulation en diminuant la libération d'ADH au niveau de l'hypophyse lors d'un déséquilibre osmotique (Kasner et al, 1995).

Les barbituriques, notamment le pentobarbital, réduisent de  $71 \pm 6\%$  la clairance plasmatique de la noradrénaline. On note aussi une absence d'augmentation de la concentration en noradrénaline dans le plasma. Ce type d'anesthésie cause donc une suppression partielle de l'activité du système nerveux sympathique. L'importance de cette suppression est généralement sous-estimée du fait de la diminution de la clairance de la noradrénaline (Best et al, 1984).

Lors d'une étude chez les poneys, l'utilisation de thiopental a été associée à un pic d'insulinémie immédiatement après l'induction. L'utilisation de xylazine/kétamine n'entraînait pas ce pic. Cela peut être dû à l'effet de la xylazine sur les cellules  $\beta$  pancréatiques. Ce pic d'insulinémie a été associé à la compression du thorax lors du coucher de l'animal qui est cliniquement plus violent parce que plus rapide avec le thiopental qu'avec la combinaison xylazine/kétamine (Taylor, 1990). Durant une autre étude, l'utilisation de acépromazine/thiopental n'a pas entraîné des insulinémies significativement supérieures à celles des poneys ayant reçu de la xylazine et de la kétamine. La réponse au stress causé par l'anesthésie peut être à l'origine du masquage de l'effet intrinsèque des médicaments utilisés en prémédication (Taylor, 1991).

#### ***II.2.2.5.3 Le propofol***

Le propofol peut produire une réaction douloureuse au site d'injection, même lorsque l'injection est strictement intraveineuse. Il est donc recommandé de l'injecter très lentement.

La vitesse d'induction est comparable à celle du thiopental.

Le propofol diminue la pression artérielle d'environ 30% principalement par diminution de la résistance périphérique (Rouby et al, 1991). Cependant cette réduction est directement en relation avec la vitesse d'administration.

Lors d'une anesthésie simple pour une thérapie électroconvulsive chez l'homme, les sujets recevant du propofol présentent une diminution de leur ACTH plasmatique ( $p < 0.01$ ) et de leur cortisolémie ( $p < 0.05$ ) par rapport à ceux recevant du thiopental. Avec le propofol, il y a aussi été observé une diminution de la concentration plasmatique de prolactine par rapport à l'utilisation du thiopental. Les auteurs impliquent la présence de deux mécanismes. Le premier est la réduction du taux de prolactine par la réduction de la durée des convulsions. Le deuxième serait une réduction de l'activation noradrénergique au niveau central. Les concentrations d'ACTH et de cortisol étant indépendantes de la durée des convulsions (Mitchell et al, 1991).

Contrairement au thiopental, il ne sensibilise pas le myocarde à l'action arythmogène des catécholamines.

Le réveil après une anesthésie au propofol est très rapide, plus rapide qu'avec le thiopental.

## **II.2.3 Effets directs des médicaments utilisés en anesthésie sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien**

### **II.2.3.1 L'halothane**

La dépression cardiovasculaire de l'halothane est supprimée par l'injection dans le 4<sup>ème</sup> ventricule de naloxone chez le chien (Arndt et Freye, 1978) et le rat (Laubie et al, 1977). Cette observation suggère une interaction entre l'halothane et les récepteurs opioïdes au niveau central.

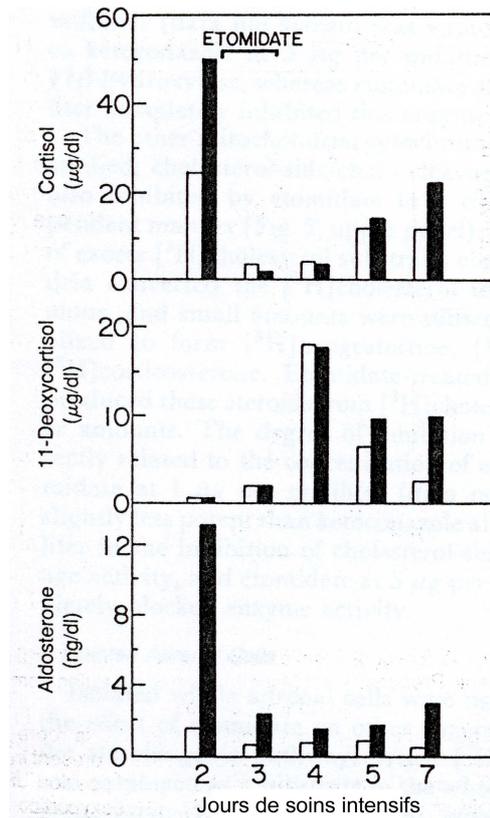
Chez le cheval, l'injection de naloxone intrathécale ne modifie pas la dépression cardiovasculaire causée par l'halothane (Luna et Taylor, 2001). La même observation a été faite chez l'homme (Drummond and Brow, 1987).

Les mécanismes entraînant la dépression cardiorespiratoire de l'halothane pourraient ainsi être différents selon les espèces.

### **II.2.3.2 L'étomidate**

L'étomidate, agent d'induction caractérisé par l'absence d'effet cardiovasculaire a été mis en relation chez l'homme avec des cortisolémies basses et une mortalité augmentée (Wagner et al, 1984). Chez le chien et le chat, l'étomidate supprime aussi la production du cortisol. La suppression de la stéroïdogénèse adrénocorticale a entraîné une augmentation de la mortalité dans différents modèles animaux expérimentaux (Moon, 1997). Cette molécule est un imidazole substitué proche du kétoconazole (antifongique).

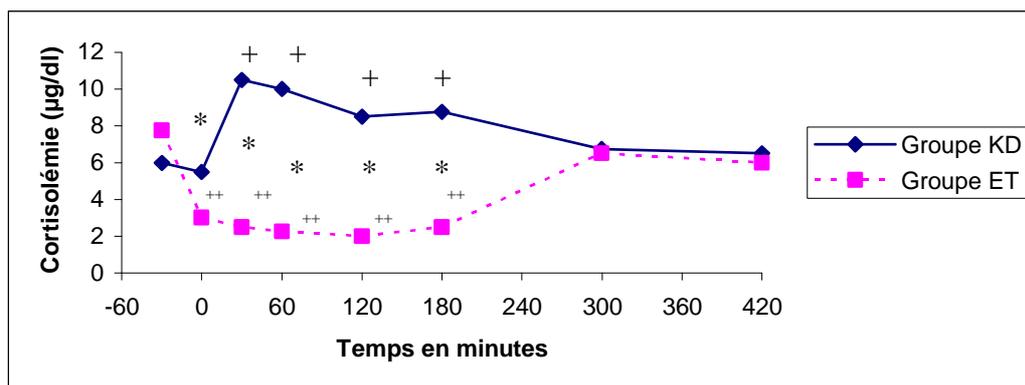
La plupart des hommes traités à l'étomidate ne montrent pas de signes d'insuffisance corticosurrénalienne aiguë (hypotension, hyperkaliémie) décelables par des tests de routine. Ces signes peuvent cependant avoir été masqués par la perfusion de fluides qui participent au maintien de la pression sanguine et de l'équilibre électrolytique. Chez un modèle porcin, après une sédation prolongée (20 heures) en utilisant l'étomidate, la réponse à la stimulation à l'ACTH ne redevient normale qu'après 4 jours. L'étomidate agit à deux niveaux de la production du cortisol. Cet anesthésique inhibe l'enzyme de clivage de la chaîne latérale du cholestérol (enzyme nécessaire au début de la production du cortisol) et la 11 $\beta$ -hydroxylase (dernière enzyme du processus permettant la synthèse du cortisol à partir du 11-déoxycortisol). Ces deux enzymes sont dépendantes du cytochromes P-450. L'étomidate semble agir plus longtemps sur la seconde enzyme puisque au bout du premier jour, la concentration plasmatique en 11-déoxycortisol augmente (figure 21).



**Figure 21 :** Dosages plasmatiques d'aldostérone, de 11-déoxycortisol et de cortisol chez des cochons ayant reçu une infusion d'étomidate durant 20 heures le 3<sup>ème</sup> jour de soins intensifs (Wagner et al, 1984).

Une action de l'étomidate sur la 18-hydroxylase, enzyme permettant la synthèse de l'aldostérone à partir de la corticostérone, a été suspectée. En effet, la stimulation à l'ACTH n'entraîne pas d'augmentation de l'aldostérone dans les heures suivant une telle sédation (Wagner et al, 1984).

Après une seule injection d'étomidate chez l'homme, l'inhibition a été observée durant 24 heures (Wagner et al, 1984). Chez le chien et le chat, une dose de 2.0 mg/kg entraîne une diminution de la production de cortisol durant 6 heures chez le chien et de 4.5 à 6.5 heures chez le chat. Chez le chien, contrairement à ce qui se produit chez l'homme et chez le chat, la cortisolémie ne descend pas en dessous des valeurs mesurées avant la procédure. L'étomidate est un agent d'induction sûr chez le chien mais ne l'est pas chez le chat (voir figure 22). Cependant, il est possible que les 2 µg/dl atteints chez le chat offrent une protection suffisante au stress mais ceci n'a pas été déterminé (Moon, 1997).



**Figure 22 :** Cortisolémies chez des chats après un test de stimulation à l'ACTH. Deux groupes sont étudiés. Le groupe ET a reçu 2 mg/kg IV d'étomidate ou un mélange de kétamine (5 mg/kg iv) et de diazépam (0.25 mg/kg IV). L'anesthésie est, dans les deux cas, maintenue avec de l'halothane.\* indique une différence significative entre les deux groupes. + et ++ indiquent une différence significative par rapport aux valeurs de T=-30, respectivement pour KD et ET (Moon, 1997).

Chez la truie recevant du métopimide et exposée à *Pseudomonas aeruginosa*, l'espérance de vie est multipliée par 3 si la cortisolémie est maintenue par des corticoïdes exogènes (Moon, 1997).

L'action de l'étomidate sur les enzymes dépendantes des cytochromes P-450 laisse présager une action de cette molécule sur le métabolisme et la détoxification au niveau du foie (Wagner et al, 1984).

### II.2.3.3 Les $\alpha_2$ -agonistes

Chez le poney, l'utilisation de détomidine associée à de la kétamine et à du guaifénésin lors d'anesthésie intraveineuse a été associée à :

- une diminution significative de la cortisolémie,
- une concentration en ACTH stable et identique à la concentration mesurée avant l'anesthésie,
- une augmentation importante et significative de la glycémie,
- une augmentation non significative de la concentration en 11-déoxycortisol (Taylor et al, 1995).

La xylazine provoque une hyperglycémie car elle a un effet  $\alpha_2$ -adrénergique et agit sur les cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans du pancréas entraînant une inhibition de la sécrétion d'insuline (figure 26). Une dose de 1.1 mg/kg IV de xylazine donne une valeur minimale 15 à 45 minutes après l'administration. L'insulinémie augmente par la suite pour atteindre, à 180

min, 158% du niveau de base. La cause la plus probable de cette augmentation secondaire serait un effet rebond dû à l'hyperglycémie (Wagner, 1991).

Une anesthésie avec la xylazine et la kétamine n'entraîne pas de changement de l'insulinémie jusqu'au 1<sup>er</sup> jour postopératoire où on assiste à une augmentation (Benson et al, 2000). L'absence de prise de nourriture jouerait un rôle important. Cependant, chez les poneys, l'insulinémie est plus diminuée par l'anesthésie que par une nuit de jeûne (Wagner, 1991).

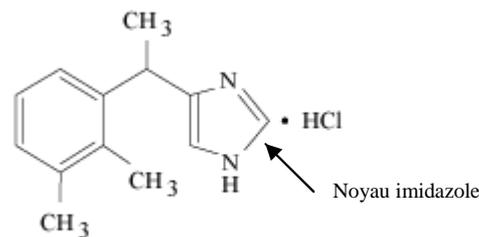
La médétomidine aux doses de 10 et 20 µg/kg IV, produit chez le chien pendant les deux premières heures une réduction significative de l'insulinémie par rapport aux témoins, mais sans différence significative entre les deux doses. L'hypoinsulinémie provoquée est comparable en temps, en amplitude et en durée de mise en place à celle induite par une dose de 2.2 mg/kg de xylazine IM (Ambrisko et al, 2002 ; Benson et al, 1984). Le mécanisme d'action de la xylazine sur les cellules β du pancréas a été étudiée (Hsu et al, 1981). La similitude d'effet de ces deux molécules permet de penser que la médétomidine agit de la même manière que la xylazine sur la diminution de l'insulinémie (Ambrisko et al, 2002).

La prémédication avec la médétomidine chez le chien prévient l'augmentation de la concentration plasmatique en catécholamines lors d'une anesthésie maintenue avec de l'isoflurane (Benson et al, 2000). Chez les équidés, durant une anesthésie associant détomidine/kétamine/halothane, les concentrations en dopamine et en noradrénaline sont significativement inférieures à celles obtenues avec l'association thiopental/halothane (Luna et Taylor, 1995). Ceci peut être expliqué par l'inhibition de la libération de catécholamines par les neurones terminaux grâce à l'action des α<sub>2</sub> agonistes sur les récepteurs présynaptiques (Luna et Taylor, 1996 ; Biebuyck, 1991). De plus, l'usage de la xylazine ou de la médétomidine chez le chien diminue la concentration plasmatique en noradrénaline et en adrénaline de manière dose-dépendante (pour des doses allant de 1 à 8 mg/kg pour la xylazine et de 10 à 80 µg/kg pour la médétomidine). L'efficacité de ces deux molécules sur la diminution de la concentration plasmatique en noradrénaline est équivalente et dose-dépendante (Ambrisko et al, 2002). Cependant, la médétomidine supprime de manière plus importante que la xylazine la libération de l'adrénaline (Ambrisko et al, 2002).

La cortisolémie augmente plus tard avec l'association détomidine/kétamine/halothane qu'avec l'association thiopental/halothane (Luna et Taylor, 1995). Ce retard était aussi observé avec l'association xylazine/kétamine/thiopental (Taylor, 1991). Mais le délai d'augmentation était plus court, sûrement à cause de la plus courte durée d'action de la xylazine, comparée à celle de la détomidine.

L'absence de variation de l'ACTH suggère un deuxième phénomène d'inhibition centrale. Une interaction entre l'hyperglycémie et l'axe hypothalamo-hypophysaire a été suggérée mais jamais démontrée (Brearley, 1990).

La diminution du cortisol et l'augmentation du 11-déoxycortisol avec la détomidine sont expliquées par la présence d'une structure imidazole dans cette molécule, présente aussi dans la molécule de la médétomidine (voir figure 23) et les hydroxylases mitochondriales cytochrome P450 dépendantes des stéroïdes (Maze et al, 1991).



**Figure 23 :** Structure de la médétomidine avec son noyau imidazole (Laboratoire Pfizer).

La médétomidine, la détomidine et l'atipamézole ( $\alpha$ 2-antagoniste) possèdent tous les trois un noyau imidazole (Ambrisko et al, 2002). Des études *in vitro* ont montré que ces trois molécules ont le même effet suppresseur sur la libération du cortisol par les cellules adrénocorticales. L'effet sur les récepteurs  $\alpha$ 2 n'est donc pas en cause. La structure imidazole semble être à l'origine de cet effet pharmacologique (Jager, De Graaf et Widjaja-Greefkes, 1998).

Pour des doses de 10 à 80  $\mu$ g/kg de médétomidine ou de 1 à 8 mg/kg de xylazine, sans stress et sans stimulation par de l'ACTH exogène, la cortisolémie n'est pas altérée de manière significative (Ambrisko et al, 2002).

Il n'y a pas de variations significatives des valeurs de  $\beta$ -endorphines obtenues au cours d'une anesthésie utilisant la détomidine. Ces valeurs sont cependant significativement inférieures à celles obtenues avec l'halothane à 20 et 40 minutes après l'induction, puis au réveil.

Les valeurs de met-enképhalines sont significativement supérieures à celles obtenues avec l'halothane. Cela a déjà été rapporté lors d'autres anesthésies intraveineuses (Luna, 1993). La raison n'est pas connue. Peut-être existe-t-il une relation subtile entre les opioïdes

endogènes et les  $\alpha_2$ -agonistes (Reid et Rubin, 1987). Quoiqu'il en soit, l'augmentation n'est pas significative et cela ne semble pas avoir d'importance clinique (Taylor et al, 1995).

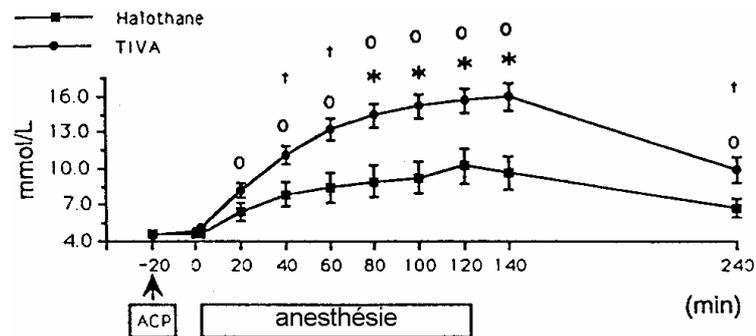
L'utilisation de la médétomidine provoque une augmentation de la clairance d'eau libre au niveau rénal. Cette augmentation de la production d'urine a été rapportée dans de nombreux cas avec l'utilisation de la xylazine chez la vache, le cheval ou le poney (Thurmon, Nelson et al, 1989 ; Thurmon, Steffey et al, 1984). Cliniquement, il n'est pas rare d'observer une émission d'urine après une heure d'anesthésie utilisant un  $\alpha_2$ -agoniste. Elle proviendrait de la suppression de l'action de l'ADH par un mécanisme d'interférence, comme il l'a été démontré chez le rat avec d'autres  $\alpha_2$ -agonistes (Chen, Reif et al, 1991). Une inhibition de la libération d'ADH est moins envisageable car elle n'a pas été observée chez l'homme recevant de la dexmédétomidine. Une interférence avec la tonicité médullaire est aussi écartée car le phénomène observé est trop aigu pour observer des conséquences dues à une variation de cette tonicité. L'augmentation de la clairance rénale observée pour le glucose reste trop faible pour expliquer ce phénomène (Burton et al, 1998). Une augmentation de la clairance de l'ion chlorure est aussi observée. Cela va dans le sens d'un effet de la médétomidine sur l'action de l'ADH (qui augmente la réabsorption des chlorures). Cependant, cette augmentation de la clairance ne concerne pas l'ion sodium. La complexité de la régulation de l'ion chlorure peut être en cause. Il a aussi été observé une augmentation de la clairance de l'ion potassium phénomène probablement dû à l'augmentation du volume de l'urine (Burton et al, 1998). Ceci a déjà été observé chez le poney recevant de la xylazine (Trim et Hanson, 1986).

Ainsi, les  $\alpha_2$ -agonistes peuvent agir directement et indirectement sur la réponse au stress. D'une part, ils réduisent la perception des stimuli du stress par leur action sédatrice et analgésique. D'autre part, ils inhibent ou diminuent la réponse neuroendocrinienne en diminuant le tonus sympathique et en inhibant la libération de cortisol, d'insuline, d'ACTH et d'ADH (Benson et al, 2000). Enfin, certains ont aussi des propriétés particulières sur la synthèse du cortisol grâce à une structure imidazole.

## II.2.4 Les conséquences métaboliques des effets de ces molécules

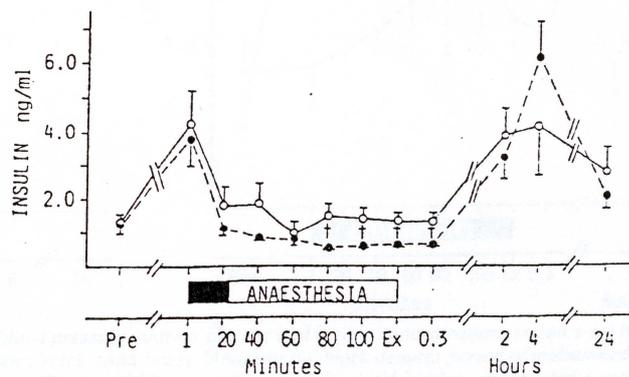
### II.2.4.1 La glycémie

L'hyperglycémie peut être associée à l'anesthésie générale (voir figure 24). Comme nous l'avons vu précédemment, ce changement est accompagné par des variations de concentration de l'insuline et du glucagon plasmatiques.



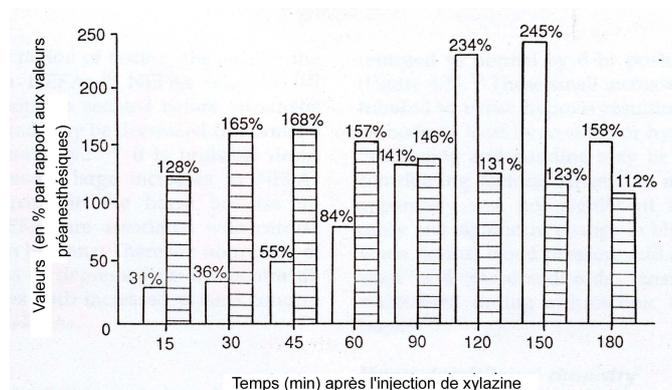
**Figure 24 :** Suivi de la glycémie durant une anesthésie maintenue à l'halothane (« halothane ») et une anesthésie avec un mélange de guaifénésin, de kétamine et de détomidine (« TIVA »). Les deux groupes ont reçu une prémédication avec de l'acépromazine puis de la détomidine, et ont été induits avec de la kétamine. Les variations significatives par rapport aux valeurs préanesthésiques sont notées \* pour le groupe halothane et ° pour le groupe TIVA. Les différences significatives entre les deux groupes sont notées † (Luna et Taylor, 1996).

Durant l'anesthésie à l'halothane et au pentobarbital, l'insulinémie diminue malgré l'augmentation de la glycémie. L'insulinémie redevient normale puis passe au dessus de ses valeurs physiologiques pendant l'anesthésie ou immédiatement après mais sans effet complet sur la glycémie (Allison, Tomlin et Chamberlain, 1969) (voir figure 25).



**Figure 25 :** Suivi de la concentration plasmatique en insuline chez des poneys durant une anesthésie à l'halothane (cercles pleins) et une anesthésie au pentobarbital (Taylor, 1990).

Ce profil insulinique de même que la perte relative d'efficacité de l'insuline sur la régulation de la glycémie permet de comprendre l'augmentation simultanée du glucose et des acides gras non-estérifiés dans le sang (Gidding, 1974).



**Figure 26 :** Insulinémie (bandes rayées) et glycémie (bandes blanches) chez des chevaux Pura-Sang anglais ayant reçu de la xylazine IV en pourcentage par rapport à des chevaux n'ayant rien reçu (Wagner, 1991).

Chez le cheval, l'hyperglycémie varie avec les agents anesthésiques. La xylazine aux doses recommandées, par exemple, peut causer de l'hyperglycémie (voir figure 26). Cette observation est à relier avec la suppression pharmacologique de la sécrétion d'insuline. L'importance de cette hyperglycémie peut varier avec la dose et la voie d'administration de la xylazine.

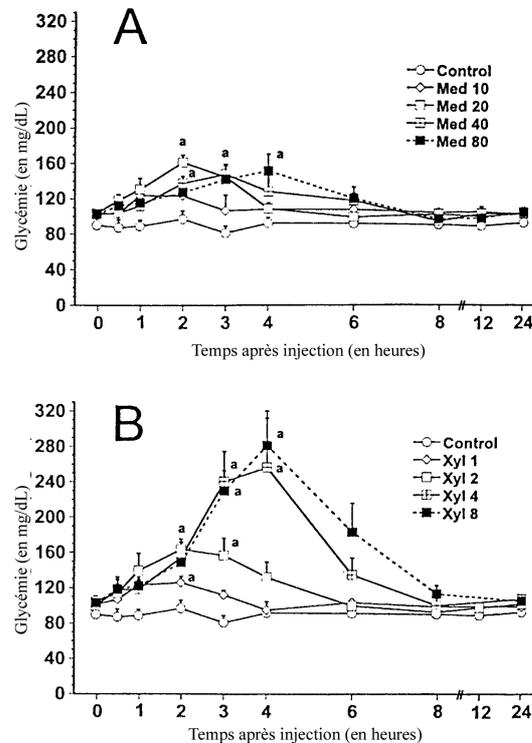
Chez le cheval, d'autres médicaments causent au contraire une diminution de la glycémie. La combinaison acépromazine/étorphine produit une diminution de 15%, probablement par diminution de la glycogénolyse hépatique et une augmentation de la glycolyse anaérobie. Lorsqu'on utilise la diprénorphine pour antagoniser l'étorphine, l'augmentation de l'activité sympathique crée une augmentation de 25% de la glycémie (Robertson SA(1), 1987).

La glycémie augmente légèrement et de manière non significative chez des poneys anesthésiés avec l'association acépromazine/thiopental/halothane (Taylor, 1989).

Chez le chien, l'induction et le maintien anesthésique pendant 60 minutes avec l'isoflurane provoquent une hyperglycémie légère 75 minutes après l'induction.

Divers travaux menés chez le chien montrent que la médétomidine (à des doses de 10 et 20 µg/kg IV) induit des glycémies non significativement supérieures aux contrôles. De plus la glycémie reste dans des valeurs physiologiques normales. Ceci est différent de ce qui avait été obtenu avec la xylazine (voir figure 27). L'hyperglycémie était dans ce cas très importante

(Benson et al, 1984) et dose-dépendante (Ambrisko et al, 2002). Cette hyperglycémie massive a été observée aussi chez l'homme avec la clonidine, ou, de manière non exhaustive, chez le chat, le rat, la chèvre et le mouton (Ambrisko et al, 2002).



**Figure 27 :** Glycémies obtenues dans neuf groupes de chiens : un groupe n'ayant rien reçu (« control »), quatre groupes ayant reçu de la médétomidine (Med) à 10, 20, 40 et 80 µg/kg IM et quatre groupes ayant reçu de la xylazine (Xyl) à 1,2, 4 et 8 mg/kg IM (Ambrisko et al, 2002).

La médétomidine entraîne donc une diminution de l'insulinémie sans modification de la glycémie. Ceci prouve que la diminution de l'insulinémie par l'action sur les récepteurs  $\alpha_2$ -adrénergique des cellules pancréatiques n'est pas le seul facteur responsable de l'hyperglycémie produite par la xylazine et que l'insulinémie n'est pas le seul facteur contrôlant la glycémie lors de l'utilisation de la médétomidine (Ambrisko et al, 2002). On explique ce phénomène par la plus grande sélectivité pour les récepteurs  $\alpha_2$ -adrénergique de la médétomidine. Le ratio de sélectivité  $\alpha_2/\alpha_1$  de la médétomidine est de 1620 contre 160 pour la xylazine (Virtanen et al, 1989). Par opposition, la clonidine et la xylazine ont un effet comparable chez le chien sur la glycémie et sur l'insulinémie. Le ratio de sélectivité  $\alpha_2/\alpha_1$  de ces deux molécules est proche de 1. La xylazine augmenterait donc la glycémie par stimulation des récepteurs  $\alpha_1$ -adrénergique (Ambrisko et al, 2002).

L'effet central des  $\alpha_2$ -agonistes est peu connu. L'injection intracérébrale de clonidine chez le rat provoque une hyperglycémie ayant pour cause une action centrale ou une

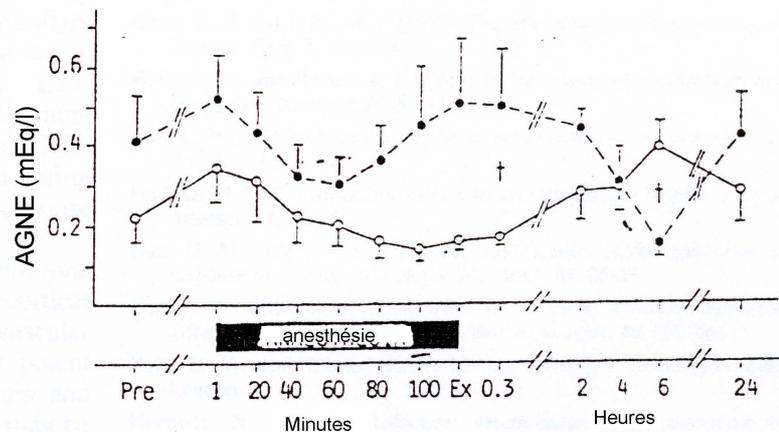
résorption systémique de la clonidine. Cette hyperglycémie ne s'observe pas lorsque cette expérience est réalisée chez le chat. Cependant, des récepteurs imidazoliniques centraux pourraient participer aux modifications du métabolisme glucidique. En effet, l'injection intracérébrale d'un ligand imidazolinique a un effet anti-hyperglycémiant (Farsang et Kapocsi, 1999). En outre, il est bien connu que certains  $\alpha_2$ -agonistes possèdent une affinité pour les récepteurs imidazoliniques I<sub>2</sub> (Ambrisko et al, 2002).

Chez le poney, l'anesthésie au pentobarbital ne provoque pas d'augmentation marquée de la glycémie (Luna et Taylor(2), 1996).

### II.2.4.2 Les acides gras non estérifiés

L'augmentation de l'activité sympathique associée à un stress physique (douleur) ou psychologique (peur) peut faire augmenter les acides gras non-estérifiés. Au contraire, l'action des sédatifs et de l'anesthésie, lorsqu'ils diminuent l'activité sympathique, provoque leur diminution. La diminution de l'insulinémie peut aussi faire augmenter la concentration en acides gras non-estérifiés car cette hormone est antilipolytique (Wagner, 1991) et lipogénique (Ghosh, 1970).

L'augmentation lors d'une anesthésie est cependant variable (figure 28).

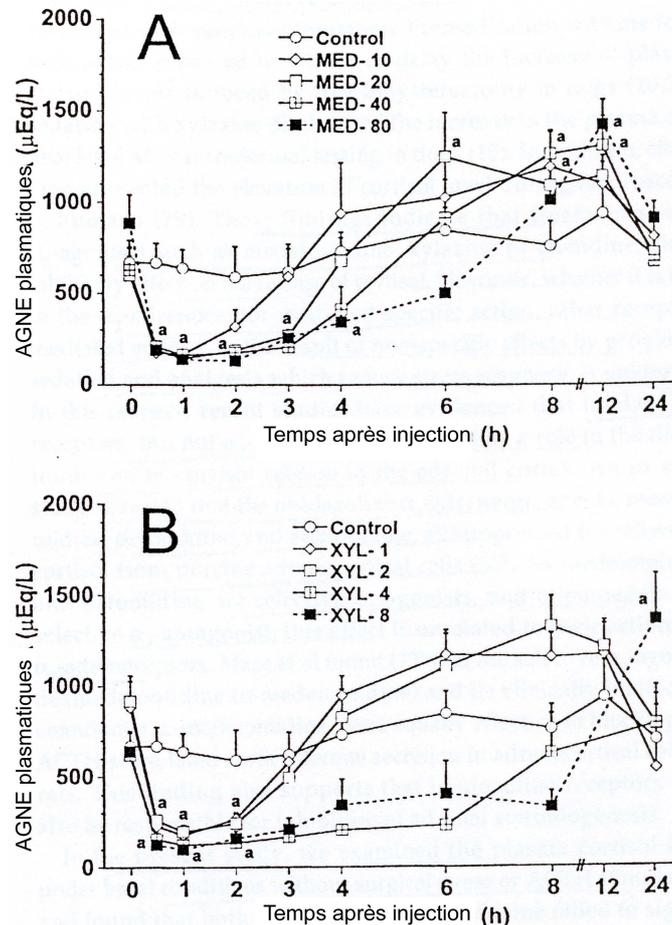


**Figure 28 :** Suivi de la concentration plasmatique en AGNE chez des poneys durant une anesthésie à l'halothane (cercles pleins) et une anesthésie au pentobarbital. Les † montrent les différences significatives entre les deux groupes (Taylor, 1990).

Une diminution de la concentration plasmatique en acide gras non estérifiés s'observe avec l'utilisation des  $\alpha_2$ -agonistes (Ambrisko et al, 2002). Leur action est similaire et dose-dépendante (voir figure 29). Cette suppression résulte d'un effet  $\alpha_2$ -adrénergique central (effondrement du tonus sympathique) et d'un effet périphérique, l'activation  $\alpha_2$ -adrénergique étant lipolytique (Ambrisko et al, 2002).

Chez le poney, la concentration plasmatique en acides gras non-estérifiés n'est pas modifiée par l'utilisation du pentobarbital (Taylor, 1990).

Enfin, l'hypoxie lors de l'anesthésie peut aussi amplifier ce phénomène car elle inhibe le métabolisme des acides gras non-estérifiés (Robertson(2), 1987)



**Figure 29 :** Concentrations plasmatiques en acides gras non estérifiés (AGNE) suite à l'injection de médétomidine (med) et de xylazine (xyl) à différents dosages (en µg/kg pour med et mg/kg pour xyl) IM chez le chien. Les a signifient que les valeurs sont significativement différentes des valeurs préanesthésiques (p<0.05). Les contrôles (control) n'ont reçu aucune médication (Ambrisko et al, 2002).

### II.2.4.3 Les acides aminés

L'anesthésie et les changements hormonaux qu'elle entraîne ne semblent pas influencer la concentration sanguine en acides aminés. En effet, on montre que la diminution de cette concentration n'est due ni au jeûne, ni à l'anesthésie mais à la chirurgie (Woolf et al, 1976 ; Dale et al, 1977 ; Watkins et Salo(2), 1982)

#### II.2.4.4 Les lactates

Chez le poney, la concentration plasmatique en lactate augmente de manière similaire lors d'anesthésies combinant la xylazine ou l'acépromazine avec la kétamine ou le thiopental et maintenue avec de l'halothane ou de l'isoflurane. L'association xylazine/kétamine/halothane produit la plus forte augmentation de lactate dans le plasma (Taylor, 1991).

Cette augmentation du lactate peut provenir soit d'une stimulation du métabolisme induite par les médicaments, soit de leurs conséquences sur la perfusion tissulaire et l'oxygénation des tissus.

Chez des poneys n'ayant reçu que du pentobarbital, la concentration plasmatique en lactate augmente immédiatement après l'induction, diminue ensuite et réaugmente lors du réveil. L'augmentation initiale serait due à une augmentation de l'activité musculaire lors de l'induction. La diminution reflète une meilleure perfusion périphérique que celle obtenue avec l'halothane. En effet, l'halothane produit une augmentation constante de la concentration en lactate durant toute la durée de l'anesthésie (Taylor, 1989). La diminution de la perfusion tissulaire pour des chevaux anesthésiés avec de l'halothane a déjà été montrée (Weaver, Lunn et Staddon, 1984). De plus, les animaux les plus lourds, qui devraient être plus touchés par ce phénomène à cause des masses musculaires plus importantes qu'ils possèdent, présentent des taux de lactate plus élevés (Luna et Taylor, 1995).

Le défaut de perfusion périphérique semble donc être un stress négligeable lors de l'utilisation du pentobarbital (Taylor, 1990).

L'hypotension pourrait jouer un rôle dans l'induction de la réponse au stress par l'halothane. En effet, l'hypotension induite lors d'une anesthésie au pentobarbital chez les moutons entraîne une réponse au stress (Silver et Taylor, 1988). L'usage de gélatine ou de dobutamine chez les poneys, qui permet de maintenir une pression artérielle physiologique, inhibe l'augmentation du cortisol durant l'anesthésie (Taylor 1987).

Le lactate peut lui-aussi jouer un rôle. Il est un des plus importants stimuli pour la libération de catécholamines peranesthésique (Kindermann et al, 1982) aussi bien que pour la sécrétion des  $\beta$ -endorphines, de l'ACTH et du cortisol durant l'exercice (De Meirlier et al, 1986 ; Viru, 1992).

De Meirlier et al, en 1986, démontrent une relation entre les concentrations sanguines en lactate et en  $\beta$ -endorphines pendant l'exercice physique mais celles-ci n'augmentent que lorsque l'anaérobie a débuté.

Une administration intraveineuse de lactate lors de l'anesthésie au pentobarbital ne produit pas de réponse par l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien. On observe cependant une augmentation plus marquée des  $\beta$ -endorphines plasmatiques par rapport aux concentrations obtenues lors de l'anesthésie au pentobarbital sans administration de lactate. De plus, une corrélation positive a été démontrée entre la concentration de lactate et celle des  $\beta$ -endorphines. Ainsi, même en dessous du seuil d'anaérobiose, les lactates sont un stimulus suffisant pour augmenter les  $\beta$ -endorphines (Luna et Taylor(2), 1996). Les autres opioïdes endogènes (dynorphine, met-enképhaline) ne semblent être influencés par aucun des protocoles anesthésiques étudiés (Luna, 1993 ; Luna et Taylor, 1995 ; Luna et al, 1996).

La concentration plasmatique en lactate permet donc de témoigner de la perfusion tissulaire. On ne peut cependant pas incriminer la concentration en lactates dans le déclenchement de la réponse au stress puisqu'ils ne provoquent qu'une augmentation des  $\beta$ -endorphines.

**Nous venons de voir les effets propres à l'anesthésie. Cependant, l'anesthésie est rarement un but : elle est réalisée pour permettre une procédure douloureuse ou qui demande une immobilité de l'animal. Nous allons considérer maintenant les réponses endocrino-métaboliques durant l'un des buts les plus fréquents de l'anesthésie : la chirurgie.**



### **III La réponse des axes hypothalamo-hypophyso-surrénalien et sympatho-adrénergique lorsque se rajoute le stress de la chirurgie**

La chirurgie, source de manipulation et de destruction tissulaire, constitue un stress supplémentaire pour l'organisme animal ayant des conséquences propres devant se surajouter aux précédents. Ce chapitre se propose en outre d'aborder comment l'anesthésie peut limiter la réponse au stress durant la chirurgie ; et enfin les avantages et les inconvénients de la diminution de la réponse au stress lors d'une procédure chirurgicale.

#### ***III.1 Les axes hypothalamo-hypophyso-surrénalien et sympatho-adrénergique et les processus douloureux***

La douleur est définie par l'Association internationale d'étude de la douleur (International Association for the Study of Pain) comme étant une expérience sensorielle ou émotionnelle soit associée avec un réel ou un potentiel dommage tissulaire soit décrite en terme d'un tel dommage. Les processus douloureux résultent de la stimulation des nocicepteurs (terminaisons nerveuses spécialisées dans la perception de douleur) par les gestes et les techniques chirurgicales. La nociception englobe la transduction, la conduction et l'intégration des signaux générés par la stimulation des nocicepteurs (Tranquilli, Grimm et Lamont, 2000).

##### **III.1.1 Chirurgies et réponses au stress**

Le type, la durée et l'amplitude de la réponse au stress varient en fonction de la chirurgie pratiquée. Le degré de l'atteinte tissulaire donne l'amplitude et la durée de la réponse (pouvant se poursuivre durant plusieurs jours) (Benson et al, 2000). Dans la littérature notamment chirurgicale, les auteurs proposent souvent un classement des chirurgies en trois groupes. Ils distinguent ainsi les chirurgies peu douloureuses, les chirurgies moyennement douloureuses et les chirurgies très douloureuses. Il existe des exemples de classement en médecine humaine (voir tableau 6).

- ❶ - chirurgie gastrique
- ❷ - vésicule biliaire
- ❸ - chirurgie abdominale haute
- ❹ - chirurgie abdominale basse
- ❺ - appendicectomie
- ❻ - hernie inguinale et fémorale

La douleur est estimée par la quantité d'analgésique et par le temps nécessaires pour obtenir l'analgésie.

**Tableau 6 :** Douleur associée à diverses chirurgies abdominales chez l'homme par ordre décroissant d'intensité (Viguier, 1993).

Les premières classifications chez les animaux ont été réalisées en transposant la douleur ressentie chez l'humain. Jusqu'à preuve du contraire, ce procédé semble donner une bonne idée de l'importance de la réponse au stress qu'une chirurgie va induire sur un animal malgré de nombreuses variations individuelles. Ces classifications ont ensuite été complétées par une approche à posteriori de la douleur, c'est-à-dire par une évaluation clinique de la douleur en phases per- et post-opératoire. Il existe ainsi des tableaux permettant d'avoir une idée de l'intensité de la douleur que la chirurgie va créer (voir tableau 7). Cependant ces tableaux donnent des informations subjectives qui peuvent être discutables.

intervention	intensité de douleur attendue
● tête, oreille, gorge, dent	▲▲
● ano-rectale	▲▲
● ophtalmologique	▲▲▲
● orthopédique (épaule/humérus et hanche/fémur sont très douloureux)	▲▲
● amputation (section de grandes masses musculaires et de nerfs)	▲▲▲
● thoracotomie	▲▲
● sternotomie	▲▲▲
● laparotomie (en fonction de la durée de la chirurgie et de pathologies majeures associées)	▲
● rachis cervical	▲▲▲
● rachis lombaire et thoracique	▲

**Tableau 7 :** Intensité de la douleur postopératoire chez le chien (légère-1 triangle-, modérée-2 triangles- ou forte -3 triangles), d'après Johnson (Viguier, 1993).

Des chevaux anesthésiés pour une arthroscopie développent une augmentation de cortisolémie seulement 100 minutes après l'induction. La cortisolémie redevient normale au bout de 6 heures après une telle procédure chirurgicale considérée comme peu invasive. Des poneys subissant une chirurgie abdominale montrent une augmentation significative de la cortisolémie 40 minutes après l'induction. Cette concentration augmente durant 140 minutes et reste supérieure au niveau préanesthésique durant 24 heures (Wagner, 1991). On peut en conclure qu'une chirurgie abdominale est plus douloureuse qu'une chirurgie arthroscopique.

L'ovariohystérectomie chez des chiennes sans prémédication sous isoflurane entraîne une augmentation significative des catécholamines, de l'ACTH, du cortisol et de l'insuline plasmatiques. Ceux-ci augmentent tout le long de la procédure et atteignent un pic proche de la fin des manipulations ou très tôt après la reprise de conscience. Le stress produit par l'ovariohystérectomie est considéré comme court car le retour aux valeurs de base de la plupart des hormones est atteint dans les cinq heures suivant la fin de la chirurgie. Seul le cortisol reste élevé plus longtemps (Benson et al, 2000).

Cependant, il peut exister, pour une même procédure, d'importantes variations dans la réponse au stress (Hendrix et al, 1996).

Chez le chat, la comparaison entre une ténectomie et une onychectomie (considérée comme une chirurgie parmi les plus douloureuses) n'entraîne pas de résultats différents aux tests objectifs et subjectifs réalisés (nous les définirons par la suite) (Cambridge et al, 2000). Ce problème de degré de douleur a déjà été étudié chez l'homme chez lequel on distingue 11 à 21 degrés de douleur. Par contre, chez l'enfant, on en distingue seulement 6. Chez les petits ruminants, 3 à 4 degrés de douleur pourraient être distingués. Les auteurs pensent qu'un outil capable de faire la différence entre 3 ou 4 degrés de douleur pourrait être acceptable chez le chat dans le domaine clinique. Un outil plus sensible serait cependant requis pour des études expérimentales (Cambridge et al, 2000).

### **III.1.2 Sources de variations de la réponse au stress**

#### **III.1.2.1 Le niveau adrénurgique préanesthésique**

L'état de stress de l'animal en phase préopératoire influence la réponse adrénurgique lors de l'anesthésie. Ainsi des chevaux avec une concentration plasmatique en noradrénaline élevée en phase préopératoire présentent une diminution de cette concentration pendant l'anesthésie. Au contraire, un cheval avec un tonus sympathique bas développe une

augmentation des catécholamines plasmatiques pendant l'anesthésie (Wagner, 1991). Il existe donc des mécanismes de régulation de la réponse des catécholamines au stress.

### **III.1.2.2 Les variations individuelles**

Chez des poneys anesthésiés avec de l'acépromazine, du thiopental et de l'halothane, il est possible d'observer des variations individuelles considérables (Wagner, 1991).

Parmi une dizaine de chiens subissant des arthrotomies du genou pour une réparation des ligaments croisés, deux n'ont pas exprimé de douleur dans le sens où leurs scores de douleur étaient faibles et les dosages de cortisolémie n'étaient pas significativement supérieurs à ceux des chiens ayant reçu une analgésie (Hendrix et al, 1996).

Cette variabilité de sensibilité à la douleur a aussi été observée chez l'homme.

On présente ainsi des difficultés dans l'évaluation des résultats expérimentaux, dans la mise en œuvre d'une approche clinique *a priori* et donc une nécessité d'adaptation à chaque patient.

### **III.1.2.3 L'espèce**

La notion d'espèce est très importante, non seulement dans l'intensité de la réponse à la douleur mais aussi dans sa forme. La variabilité interspécifique est souvent décrite par la position de l'espèce sur le plan trophique. En effet, les proies semblent exprimer des réponses moins fortes à la douleur que les prédateurs.

La forme de la réponse à la douleur présente des variations, notamment pour l'hormone de croissance. Chez le rat, la douleur provoque une diminution de la concentration plasmatique en hormone de croissance (Takahashi, 1978), contrairement à ce qu'on observe chez les autres espèces. La variation de la concentration sanguine en catécholamines est aussi très variable d'une espèce à l'autre ; cependant, les variations interindividuelles qui existent sont trop importantes pour conclure.

### **III.1.2.4 La race**

On rapporte des variations dépendant de la race, à la mesure de la nature plus ou moins stoïque des chiens (Ko et al, 2000).

### **III.1.2.5 L'âge**

Il est souvent question d'une variation de la réponse au stress en fonction de l'âge. Cependant, toutes les études examinées ont été réalisées sur des animaux adultes d'âge

moyen. Dans cette population, aucune variation en corrélation avec l'âge n'est apparue (Pibarot et al, 1997 ; Grisneaux et al , 1999).

### **III.1.2.6 Le sexe**

Il est aussi question d'une variation de la réponse au stress chirurgical en fonction du sexe. Dans divers travaux expérimentaux, les résultats obtenus ne montrent pas de différences significatives entre les deux sexes (Pibarot et al, 1997 ; Grisneaux et al , 1999).

On note cependant qu'une dose physiologique élevée d'estradiol chez le mouton réduit significativement l'augmentation de la cortisolémie et de la concentration plasmatique en ACTH lors d'une exposition à un stress notamment chirurgical. La réponse des catécholamines, quant à elle, n'est pas affectée. L'augmentation de l'ACTH et du cortisol plasmatique est aussi plus faible lors de la phase folliculaire que lors de la phase lutéale (Komesoroff et al, 1998).

Ainsi une variation existerait. Elle paraît cependant trop faible pour avoir une signification clinique.

## **III.1.3 Comment quantifier la douleur**

### **III.1.3.1 Méthodes utilisées**

La communication physique et verbale entre l'animal et l'homme est très limitée. Cela oblige le clinicien à interpréter les signes de douleur en observant le comportement de l'animal (les principaux signes cliniques de douleur chez le chien et le chat sont en annexe 3). Plusieurs techniques ont été utilisées dans ce but.

L'échelle analogique visuelle consiste à quantifier la douleur en plaçant un point sur une droite dont l'extrémité gauche représente l'absence de douleur et l'extrémité droite la plus forte douleur possible. Cette échelle a d'abord été utilisée chez les patients humains pour évaluer leur propre douleur (autoévaluation). En médecine vétérinaire, une personne observant l'animal place le point (hétéroévaluation).

L'échelle de notation numérique associe une note à chaque comportement comme, par exemple, les vocalisations. Dans ce cas, une note de 0 correspond à l'absence de vocalisation. Une note de 3 correspond au maximum de vocalisation possible.

La détermination du seuil de douleur consiste à mesurer l'intensité la plus faible séparant les stimuli non douloureux des stimuli douloureux. On peut, par exemple exercer une pression de plus en plus forte sur une plaie chirurgicale. Cette technique doit se dérouler selon

une procédure très contrôlée afin de donner des résultats représentatifs et reproductibles. Chez l'animal, on mesure le stimulus le plus faible qui entraîne une réaction. Ceci entraîne bien sûr un biais puisque on ne peut savoir si l'animal réagit avant, après ou dès l'apparition de la douleur.

Des mesures objectives ont aussi été réalisées. Elles se basent sur des paramètres physiques, notamment la mesure des fréquences respiratoire et cardiaque ou de la pression artérielle.

Enfin des grilles d'évaluations utilisant une échelle multiparamétrique ont été élaborées. Elles permettent d'associer plusieurs critères objectifs ou subjectifs en utilisant une échelle de notation numérique pour chacun d'entre eux. Le score final est la somme des notes obtenues pour chaque critères (deux exemples sont fournis en annexe 1 et 2).

Ont ensuite été mesurées les concentrations plasmatiques en « hormones du stress » : les catécholamines, les  $\beta$ -endorphines et le cortisol (Conzemius et al, 1997).

### **III.1.3.2 Résultats obtenus**

Suivant les méthodes utilisées, de nombreux facteurs interfèrent. D'une part, le comportement de l'animal ne reflète pas forcément son niveau de douleur. Le degré de domestication et de socialisation peuvent influencer l'absence ou la présence des comportements associés à la douleur. D'autre part, un comportement particulier peut ne pas être toujours lié à la douleur. Par exemple, les vocalisations peuvent être liées à un état de douleur, à de l'anxiété, de la crainte ou à de la dysphorie provoquée par les molécules anesthésiques. Enfin, la sensibilité propre de l'observateur et son d'état d'esprit peuvent amener à des interprétations différentes de la même observation (Conzemius et al, 1997).

L'échelle analogique visuelle et l'échelle de notation numérique semblent donner des résultats reproductibles, même si elles sont utilisées par plusieurs observateurs. Cependant, les études validant en médecine vétérinaire l'utilisation de ces outils diagnostic restent sujettes à caution.. L'échelle analogique visuelle semble plus sensible que l'échelle de notation numérique. Les résultats de l'échelle analogique visuelle sont corrélés avec les vocalisations et l'augmentation de la fréquence respiratoire. Ceci est sûrement dû au fait que l'augmentation de ces paramètres est facilement détectée par le clinicien observateur et influence sa subjectivité. Ainsi, quand l'augmentation de la fréquence respiratoire et les vocalisations sont liées à un état de douleur, l'échelle analogique visuelle est une bonne technique. Lorsque le délire, l'anxiété, la crainte ou la peur provoquent une modification des

deux paramètres précédents, le résultat obtenu avec l'échelle analogique visuelle n'est plus valable (Conzemius et al, 1997).

La confiance qu'on peut accorder aux scores de douleur chez les animaux dépend en grande partie des critères cliniques sélectionnés (Grisneaux et al, 1999). Une grille d'évaluation de scores de douleur (voir tableau 8) n'a pas permis d'identifier de la douleur chez 9 des 11 chiens opérés d'un ligament croisé, procédure réputée comme étant douloureuse (Reese et al, 2000).

Score de douleur	Observations
0	Pas de douleur évidente, pas de vocalisations, animal endormi ou calme, FC, FR et PAM augmentées au maximum de 15% par rapport aux valeurs préopératoires.
1	Pas de douleur évidente à moins de toucher le site chirurgical, vocalisations mais l'animal répond à une voix calme, changements occasionnels de position, agitation modérée, FC, FR et PAM augmentées de 16 à 29%.
2	Signes d'inconfort sans manipulation du site chirurgical, vocalisations sans réponse à une voix calme ou quand on frappe dans les mains, changements fréquents de position, agitation modérée, FC, FR et PAM augmentées de 30 à 45%.
3	Inconfort évident, vocalisations, pas de réponse à une voix calme ou quand on frappe dans les mains, animal hystérique, FC, FR et PAM augmentées de plus de 45%.

**Tableau 8 :** Exemple de score de douleur. Cet exemple a été mis en défaut (Reese et al, 2000). FC représente la fréquence cardiaque, FR la fréquence respiratoire et PAM la pression artérielle moyenne.

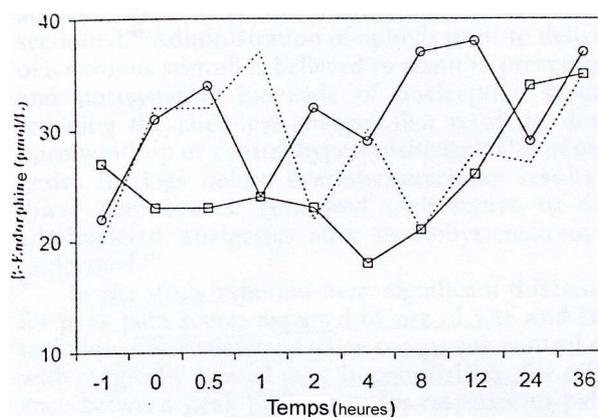
La mesure du seuil de douleur semble par contre donner un bon indice du niveau de douleur dans les cas des régions paires : on peut, dans ce cas comparer la région lésée à son équivalent sain, un genou sain à un genou qui vient d'être opéré par exemple. Dans une telle situation, cette technique semble expérimentalement être le moyen le plus précis de mesurer la douleur chez le chien (Conzemius et al, 1997). On ne note cependant aucune corrélation entre d'une part, les résultats obtenus par cette approche et, d'autre part, ceux obtenus avec l'échelle analogique visuelle et la mesure des fréquences respiratoire, cardiaque et de la pression artérielle. La valeur de l'échelle analogique visuelle, des fréquences respiratoire et cardiaque dans l'évaluation clinique de la douleur est donc fortement remise en cause (Conzemius et al, 1997).

La fréquence cardiaque et la pression artérielle dépendent aussi de nombreux facteurs variant avec l'anesthésie : le stress, la crainte, la volémie et le degré d'anesthésie. Ces paramètres ne sont donc pas recommandés pour évaluer seul l'intensité de la douleur (Conzemius et al, 1997).

Chez le chien et le chat, la concentration en cortisol, en adrénaline et en noradrénaline du plasma ont beaucoup servi pour quantifier de manière objective la douleur postopératoire (Smith et al, 1996 ; Day et al, 1995 ; Popilskis et al, 1993 ; Hendrix et al, 1996). Une bonne relation a été montrée entre leur dosage et les scores de douleur (Day et al, 1995 ; Popilskis et al, 1993 ; Pibarot et al, 1997 ; Grisneaux et al, 1999). On a cependant montré que chez le chien, le dosage des catécholamines plasmatiques n'apportait pas d'informations supplémentaires par rapport à la cortisolémie. De plus, la variabilité des concentrations en adrénaline est bien plus grande que celle de la cortisolémie (Popilskis et al, 1993). La cortisolémie est considérée par de nombreux auteurs comme étant le critère pis-aller le plus objectif pour évaluer la douleur chez le chien et le chat (Grisneaux et al, 1999).

Chez le chat, la cortisolémie peut être un bon moyen de quantifier la douleur postopératoire (Smith et al, 1996). Cette étude se base sur des ovariohystérectomies avec un groupe témoin sans analgésie, des groupes recevant une dose moyenne ou forte de butorphanol et un groupe sans chirurgie et avec analgésie. Cette étude a aussi montré que la cortisolémie était plus intimement corrélée avec la douleur postopératoire que les concentrations très variables en catécholamines. La pression systolique chez les chats étudiés est apparue comme étant un bon moyen de prédire la cortisolémie (Smith et al, 1996).

Chez le chien, la cortisolémie revient dans des valeurs physiologiques dans les 24 heures après une procédure qualifiée de légèrement à moyennement douloureuse. La cortisolémie reste cependant élevée pendant des périodes plus longues lors de chirurgies majeures (Hendrix et al, 1996).



**Figure 30 :** Concentrations plasmatiques en  $\beta$ -endorphines chez des chats contrôles anesthésiés sans chirurgie (ligne en pointillés), des chats ayant subi une ténectomie (carrés) et d'autres ayant subi une onychectomie (cercles). -1 représente la valeur préopératoire, 0 l'arrêt de l'anesthésie (Cambridge et al, 2000).

Dans une étude, trois groupes de chats ont été étudiés. Le premier groupe se voit juste poser un bandage sur les pattes antérieures. Le deuxième subit une ténectomie et se voit poser le même bandage. Le troisième subit une onychectomie suivie du même bandage. La concentration plasmatique en  $\beta$ -endorphines ne montre aucune variation significative entre ces trois groupes (figure 30) (Cambridge et al, 2000).

Le dosage des  $\beta$ -endorphines ne semble donc pas être un bon moyen d'évaluer la douleur chez le chat (Cambridge et al, 2000). Chez l'homme, il a été montré que les concentrations plasmatiques en  $\beta$ -endorphines n'étaient pas non plus directement corrélées avec la douleur. Dans l'étude précédente tous les chats subissent le stress de la présence d'un bandage sur leurs pattes antérieures et tous les animaux reçoivent une analgésie préopératoire. Les résultats obtenus ne montrent pas non plus de corrélation entre la cortisolémie et l'intensité de la douleur (Cambridge et al, 2000). Il apparaît donc difficile, à travers cette étude d'écarter le dosage des  $\beta$ -endorphines pour quantifier la douleur chez le chat. D'autant que chez les chevaux, les  $\beta$ -endorphines semblent être un bon marqueur du stress de l'hypoxie lié à l'anesthésie (Luna et Taylor(2), 1996). Ainsi, l'effet de la douleur sur la sécrétion des  $\beta$ -endorphines pourrait être masqué.

Malgré les travaux déjà réalisés sur la quantification de la douleur des animaux, notamment en phase post-opératoire, aucun outil à ce jour ne semble donner une indication précise de l'intensité de la douleur. Ces outils pèchent par le manque de reproductibilité, leur défaut de sensibilité ou de spécificité. Aussi, le suivi de la cortisolémie (qui, lui, est reproductible) ne permet pas d'identifier tous les cas en douleur modérée et surtout ne permet pas de différencier un animal en douleur d'un animal anxieux ou stressé. L'augmentation de la cortisolémie n'est pas pathognomonique pour la douleur (Grisneaux et al, 1999 ; Reese et al, 2000).

Le dosage de la cortisolémie semble cependant être le critère de choix dans la quantification de la douleur chez les animaux. Néanmoins, le coût et le délai nécessaire à l'obtention des résultats entraînent une utilisation principalement expérimentale. En pratique courante, l'utilisation d'un score de douleur semble plus accessible, à la fois en coût et en temps. Il est cependant nécessaire de garder à l'esprit que ces scores ne sont pas fiables à 100% et qu'il vaut mieux compléter cet outil avec des données subjectives, quitte à donner de l'analgésie à un chien qui n'en aurait pas besoin. La plupart des auteurs conseillent même de donner de l'analgésie, sans considérer le comportement du chien, dès que la procédure est reconnue comme étant douloureuse (Benson et al, 2000). Les grilles d'évaluation de score de

douleur évoluent peu à peu, certains donnent maintenant des résultats ayant une bonne corrélation avec les cortisolémies (Grisneaux et al, 1999). A titre d'exemple, deux scores de douleur sont donnés en annexes 2 et 3.

## **III.2 Prévention de l'activité des axes hypothalamo-hypophyso-surrénalien et sympathique**

Une anesthésie générale adéquate n'empêche pas le stress de la chirurgie par les voies nociceptives (Benson et al, 2000). Pour prévenir l'activité des axes hypothalamo-hypophyso-surrénalien et sympathique lors de la chirurgie, le clinicien dispose de plusieurs moyens médicamenteux ou non. Le premier consiste à diminuer le stress causé par la chirurgie, qui devra être la plus courte, la moins invasive et la moins traumatique possible. Parallèlement, il reste possible de réduire les stimuli nociceptifs au niveau du système nerveux central grâce à l'analgésie médicamenteuse, qu'elle agisse au niveau périphérique ou central.

### **III.2.1 L'analgésie systémique**

#### **III.2.1.1 Les opioïdes**

Il s'agit du mode d'analgésie le plus couramment utilisé (Pibarot et al, 1997). Ils agissent en se fixant sur les différents récepteurs opioïdes endogènes. Ces récepteurs permettent une inhibition descendante de l'influx nerveux nociceptif. Ils ont aussi un rôle au niveau du système nerveux central, notamment grâce à la sédation qu'ils produisent.

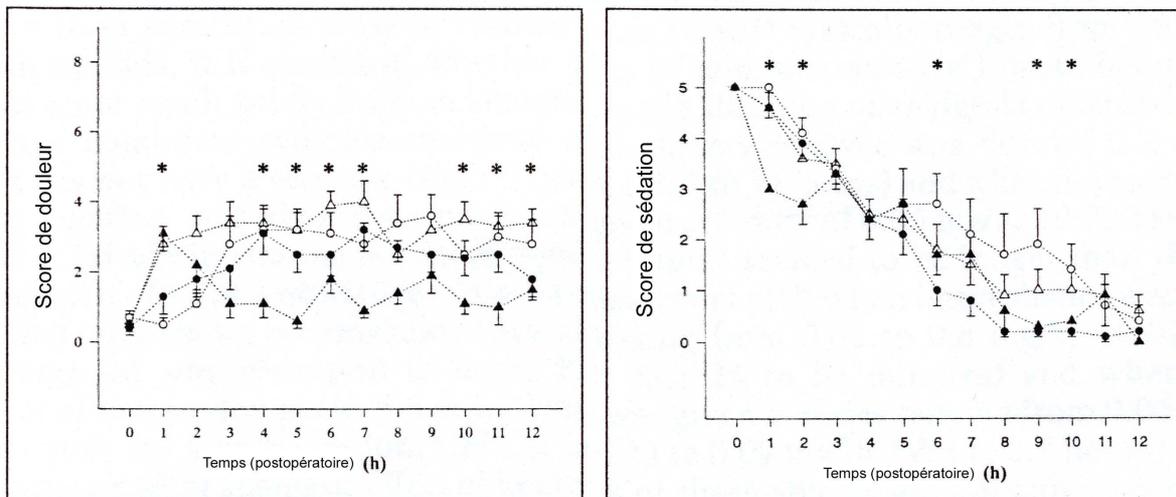
L'administration de morphine après une chirurgie d'onychectomie diminue la concentration plasmatique en catécholamines (Benson et al, 2000). La cortisolémie est aussi inférieure chez des chats recevant du butorphanol en phase post-opératoire par rapport à ceux ne recevant aucune analgésie (Benson et al, 2000).

#### **III.2.1.2 Les AINS**

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont peu utilisés dans le cadre de l'analgésie malgré un effet analgésique périphérique et central. L'effet périphérique des AINS est attribué à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines. Le kétoprofène est un puissant inhibiteur de la cyclooxygénase, avec des effets *in vitro* inhibiteurs de la lipooxygénase et sur la synthèse des bradykinines. Il inhibe donc la synthèse des prostaglandines et diminue la synthèse des leucotriènes (Grisneaux et al, 1999). L'effet central des AINS n'a pas été encore caractérisé. On sait cependant qu'il est différent de celui des opioïdes. Ils pourraient agir au niveau de la moelle épinière en inhibant l'activité des récepteurs à la substance P ou au glutamate. Certains AINS comme le kétoprofène agissent aussi au niveau supraspinal. Chez l'humain, on a montré que le kétoprofène était un analgésique puissant et de longue durée lors

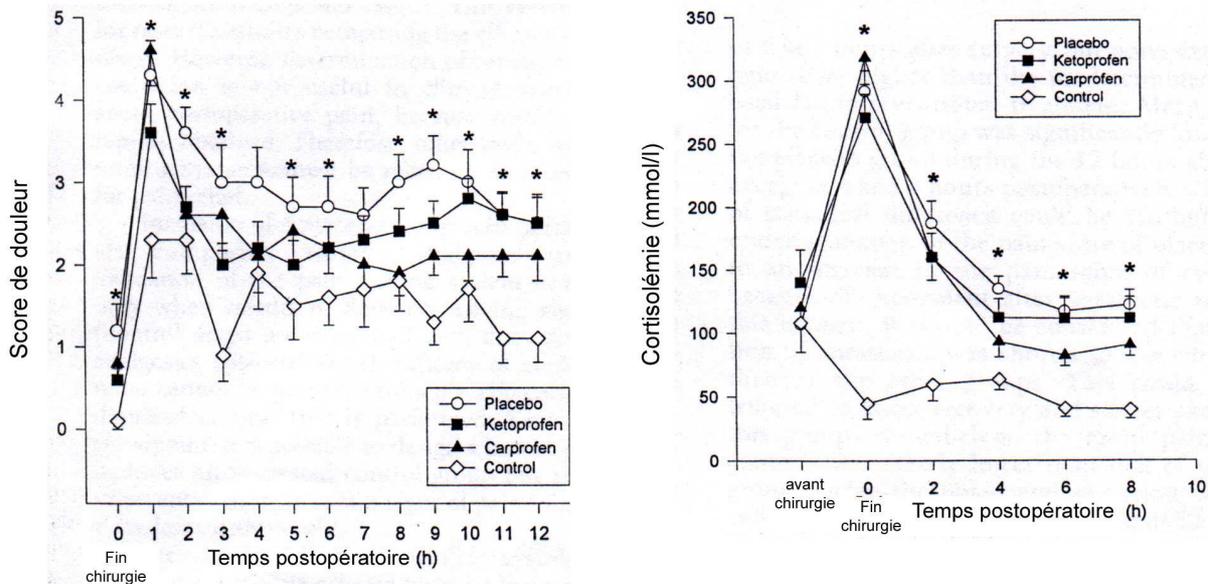
de douleurs associées à des chirurgies orthopédiques, nasales ou abdominales (Pibarot et al, 1997).

Lors de chirurgies orthopédiques chez le chien, le kétoprofène (2 mg/kg) a été comparé à l'oxymorphone (0.05 mg/kg) et au butorphanol (0.2 mg/kg) (figure 31). Exception faite des résultats obtenus une heure après la fin de la chirurgie, l'utilisation du kétoprofène a entraîné des scores de douleur et des cortisolémies inférieures à celles obtenues avec le butorphanol ou l'oxymorphone. La sédation produite par l'oxymorphone explique peut-être les résultats obtenus une heure après la fin de la chirurgie. Une autre explication serait que la mise en place de l'analgésie produite par le kétoprofène soit plus longue (Pibarot et al, 1997).



**Figure 31 :** Scores de douleur et de sédation chez des chiens en phase de réveil après une chirurgie. Certains ont reçu du kétoprofène (triangles pleins), d'autres du kétoprofène et de l'oxymorphone (cercles pleins), du butorphanol (triangles creux) et de l'oxymorphone seul (cercles creux). \* signifie qu'il existe une différence significative entre les différents groupes (Pibarot et al, 1997).

Le carprofène, chez le chien, a été associé à des scores de douleur et à des cortisolémies non significativement différents de ceux obtenus avec le kétoprofène (Grisneaux et al, 1999) (figure 32). On peut en conclure que soit ces deux molécules ont un effet comparable, soit les moyens de comparaison ne sont pas assez sensibles pour mettre en évidence une différence.



**Figure 32 :** Comparaison des scores de douleur et de la cortisolémie chez différents groupes de chiens. Un groupe placebo (dont les chiens ont reçu de l'oxymorphone au besoin), un groupe ayant reçu du carprofène (carprofen), un groupe ayant reçu du kétoprofène (ketoprofen) et un groupe dont les chiens ont été anesthésiés pour des radiographies (control). \* montre les différences significatives entre les groupes (Grisneaux et al, 1999).

L'administration préopératoire d'analgésie, en d'opioïdes et/ou de certains AINS, s'est révélée être plus efficace que le traitement de la douleur une fois apparue. Toutes les études réalisées chez l'humain n'ont cependant pas montré de différence entre une administration pré ou postopératoire pour les AINS (Pibarot et al, 1997).

L'utilisation des AINS suppose toutefois quelques attentions particulières, notamment parce qu'ils peuvent augmenter les temps de saignement et diminuer le débit de filtration glomérulaire (Pibarot et al, 1997).

### III.2.1.3 Les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS)

Les AIS présentent aussi une action analgésique. Ils sont cependant peu utilisés pour cette indication du fait de leurs effets secondaires. On les utilise principalement pour leurs propriétés anti-inflammatoires, anti-radicaux libres, immunosuppressives et chimiothérapeutiques. En médecine humaine, on rapporte leur utilisation lorsque les AINS ne sont pas supportés par le patient (Dahl, Raeder, 2000).

### III.2.1.4 Les $\alpha_2$ -agonistes

Par action sur les récepteurs adrénergiques  $\alpha_2$  au niveau du système nerveux central, les  $\alpha_2$ -agonistes induisent notamment une sédation et une analgésie. Cette analgésie et cette

sédation ne sont pas très différentes de celles produites par les opioïdes. En effet, les deux familles de molécules trouvent leurs récepteurs dans les mêmes régions du cerveau, voire sur les mêmes neurones. De plus, ces récepteurs induisent le même système de transduction : les récepteurs  $\alpha_2$  et les récepteurs mu des opioïdes activent les protéines G associées à la membrane. Ils entraînent le même processus effecteur au niveau cellulaire : l'ouverture des canaux potassiques (Thurmon(1), 1996).

Les  $\alpha_2$ -agonistes semblent cependant avoir un effet moins important que la morphine. Leur association peut cependant être pertinente (Dahl, Raeder, 2000), même si leurs effets indésirables respectifs s'en trouvent aussi potentialisés (notamment sur les plans respiratoire et cardiovasculaire).

### **III.2.1.5 La kétamine**

La kétamine possède chez l'homme et chez le chien des propriétés analgésiques à des doses 10 à 20 fois inférieures aux doses anesthésiques. Ce n'est cependant pas un analgésique puissant et limité à l'analgésie somatique. La kétamine peut cependant être utilisée comme complément dans le protocole d'analgésie péri-opératoire.

Aux doses analgésiques et en complément d'une analgésie par des opioïdes, elle ne cause pas de dysphorie. De plus, elle entraîne des scores de douleur plus faibles à 12 et 18 heures post-opératoires et une meilleure récupération lors des quatre premiers jours après la chirurgie.

La kétamine agit en bloquant les récepteurs à N-méthyl-diaspartate. Au niveau de la moelle épinière, ceux-ci seraient responsables du phénomène d'hypersensibilisation (Wagner et al, 2002).

### **III.2.2 L'analgésie locale et loco-régionale**

L'anesthésie locale, lorsqu'elle est possible, consiste à stopper les influx nerveux ascendants à l'aide d'anesthésiques locaux bloquant les canaux sodiques au niveau des nocicepteurs, d'un nerf ou d'un plexus nerveux. Lors d'une épidurale, l'action bloquante se situe au niveau de la moelle épinière soit par blocage des influx nerveux ascendants et descendants avec des anesthésiques locaux, soit par inhibition de la transmission de l'influx nerveux nociceptif par action sur les récepteurs opioïdes, soit, enfin, par combinaison de ces deux actions.

Les anesthésiques locaux peuvent être utilisés en applications locales, infiltrations, injections intrapleurales, intrapéritonéales ou intraveineuses. Ils suppriment ainsi la

perception de douleur. On peut aussi les utiliser par injection paravertébrale, tronculaire, épidurale et sous-arachnoïdienne. Ils suppriment alors la transmission du message nociceptif (Viguié, 1993). L'utilisation d'anesthésiques locaux en injection épidurale fournit une excellente analgésie. Cependant, la durée de cette analgésie est relativement courte. La dose nécessaire peut aussi entraîner des blocs sympathiques et de l'hypotension, un blocage des nerfs moteurs, et de l'hypothermie.

Les opioïdes, quant à eux, peuvent être administrés par voie épidurale ou sous-arachnoïdienne. L'analgésie peut être quelquefois insuffisante lors de douleurs sévères. Ils présentent en outre des effets indésirables comme la rétention urinaire, des réactions prurigineuses et des nausées. Chez l'homme, il a aussi été rapporté une dépression respiratoire (Hendrix et al, 1996).

L'utilisation des  $\alpha_2$ -agonistes est aussi possible par voie sous-arachnoïdienne ou épidurale. La sédation, l'hypotension et les troubles du rythme cardiaque que les  $\alpha_2$ -agonistes peuvent provoquer en limitent cependant l'utilisation courante chez les carnivores domestiques (Dahl, Raeder, 2000).

Chez le chien, une anesthésie épidurale haute (T4-S3) ne prévient pas la perte post-opératoire d'azote par l'organisme bien qu'elle limite l'augmentation du cortisol et des catécholamines plasmatiques pendant une chirurgie (Hulton et al, 1985). Toujours chez le chien, une injection épidurale de bupivacaïne en phase postopératoire (0.5% à 1.0ml/10cm de longueur entre la protubérance occipitale et l'espace lombosacré) avec ou sans ajout de morphine 1mg/ml à raison de 0.1mg/kg fournit une excellente analgésie. Le groupe ayant reçu une injection épidurale de morphine seule (à la même dose) ne présente pas de différences significatives avec le groupe ayant reçu du NaCl 0.9% (Hendrix et al, 1996). Chez l'homme, une étude a montré que la morphine seule en épidurale était peu efficace dans le traitement d'une douleur existante. Le groupe ayant reçu la bupivacaïne seule a présenté une durée d'analgésie de 9 heures (Hendrix et al, 1996). Dans une autre étude (Chambrier et Bouletreau, 1992), une injection épidurale de morphine semble inefficace dans la suppression de la réponse au stress chirurgical. L'incapacité des opioïdes à bloquer le système nerveux sympathique ainsi que leurs effets insignifiants sur les fibres à conduction rapide ont été incriminés.

Il existerait un phénomène de synergie entre les opioïdes et la bupivacaïne. Certains auteurs ont décrit une augmentation de l'activité des anesthésiques locaux par les opioïdes

(Hendrix et al, 1996). La bupivacaïne augmenterait *in vitro* la liaison entre la morphine et ses récepteurs au niveau de la moelle épinière de rats (Telwani, Rattan et Mc Donald, 1992).

### III.2.3 L'analgésie préopératoire

Une composante majeure de la douleur postopératoire est provoquée par la sensibilisation des structures périphériques et centrales impliquées dans la nociception. Cette sensibilisation a trois conséquences. D'une part, la réponse aux stimuli douloureux est exagérée (on parle d'hyperalgésie). Deuxièmement, une zone voisine de tissus non lésés est rendue hypersensible (hyperalgésie secondaire). Enfin, l'intensité des stimuli nécessaires pour provoquer une réponse douloureuse est diminuée (c'est le phénomène d'allodynie).

Chez des chiennes ovariohystérectomisées, l'utilisation d'opioïdes en phase préopératoire a entraîné des scores de douleur plus faibles que lorsque l'analgésie été réalisée lors de l'extubation (Lascelles, Cripps, Jones, et al 1997). Il semble en être de même chez le chat (Cambridge et al, 2000).

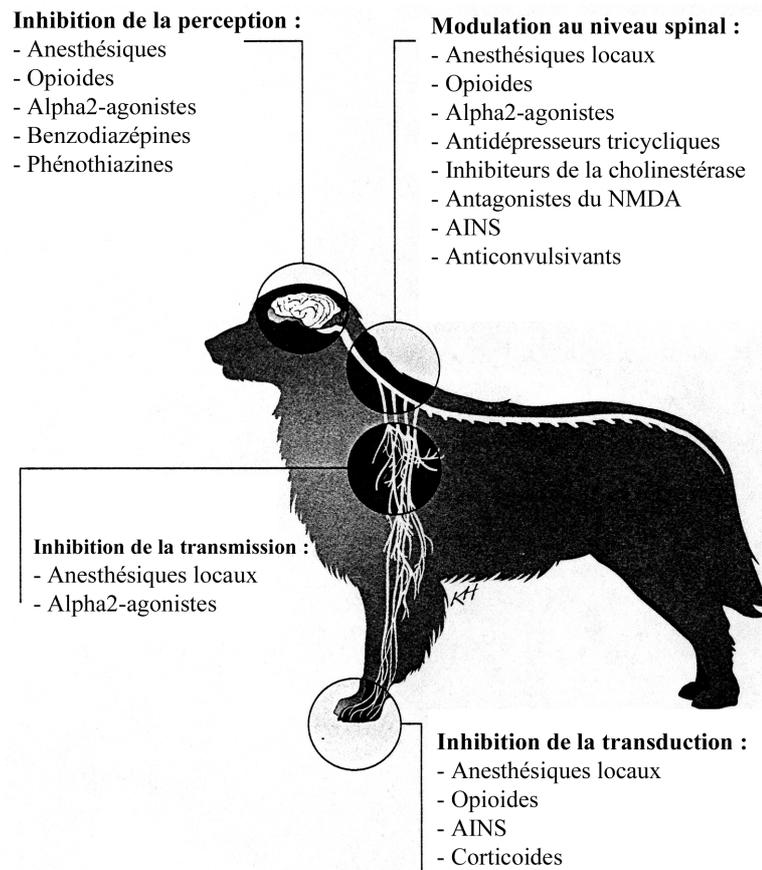
Les réponses au stress chirurgical peuvent donc être limitées voire évitées en utilisant un analgésique avant la stimulation douloureuse. Les avantages d'une analgésie préopératoire en ce qui concerne les opioïdes et le carprofène (AINS dérivé de l'acide propionique) ont déjà été montrés (Grisneaux et al, 1999).

### III.2.4 L'analgésie multimodale

L'analgésie multimodale consiste à administrer ou utiliser en même temps plusieurs familles de médicaments ou plusieurs techniques analgésiques. D'une part, de nombreuses classes d'analgésiques ont des effets synergiques, ce qui permet de diminuer les doses utilisées pour un même effet. Mais l'analgésie multimodale consiste surtout dans le blocage de la nociception à différents niveaux, au moyen de différents mécanismes. Ainsi, les AINS bloquent la transduction, la transmission peut être supprimée par un bloc à l'aide d'anesthésiques locaux (voir figure 33). Les  $\alpha_2$ -agonistes et les opioïdes activent la modulation (mécanisme par lequel la nociception est modifiée par une inhibition descendante mettant en jeu la sérotonine, la noradrénaline et les opioïdes endogènes). Il a été prouvé que l'utilisation d'une analgésie multimodale diminuait fortement la réponse neuroendocrinienne en réponse à une blessure ou à la douleur. Elle raccourcit aussi la durée de la convalescence (Tranquilli, Grimm et Lamont, 2000).

Quelques exceptions existent : certaines associations s'avèrent sans intérêts. On s'attendrait à ce que toutes les associations AINS-opioïdes augmentent l'efficacité de

l'analgésie post-opératoire par un effet synergique et par l'addition de différents mécanismes d'action. Cependant, lors de l'association kétoprofène-oxymorphone, il n'y a aucune augmentation de l'effet analgésique par rapport à l'utilisation du kétoprofène seul. Une interaction pharmacocinétique a été suspectée. En effet, ces deux molécules sont fortement liées aux protéines plasmatiques. Leur association pourrait avoir provoqué une augmentation de la fraction libre de chacune d'elles et, ainsi, avoir augmenté la vitesse d'élimination de ces molécules. Il serait intéressant d'observer les effets de l'association kétoprofène-morphine, cet opioïde étant peu lié aux protéines (Pibarot et al, 1997).



**Figure 33 :** Les différents niveaux de lutte contre la douleur et les différentes familles de molécules agissant à chaque niveau (Tranquilli et al, 2001)

### III.2.5 L'utilisation des structures à noyau imidazole

Lors d'ovariohystérectomies de chiennes avec une anesthésie générale à l'isoflurane, la présence de médétomidine dans le protocole anesthésique retarde l'augmentation de l'ACTH plasmatique. Un retard similaire est produit par la présence de médétomidine sur l'augmentation de la cortisolémie. On observe tout de même une augmentation de la

cortisolémie à un niveau significativement supérieur de 75 à 375 minutes post induction dans le groupe recevant de la médétomidine.

L'administration de médétomidine en phase préopératoire a donc retardé la réponse au stress de l'ACTH et du cortisol (Benson et al, 2000). Une autre expérience montre que, chez des chiennes subissant une ovariectomie, la présence de médétomidine diminue de manière significative le cortisol mis en circulation lors de chirurgie (aire sous la courbe) (Ko et al, 2000).

Plusieurs points restent à éclaircir : d'une part, on ignore toujours si la suppression des axes hypothalamo-hypophyso-surrénalien et sympathique impliquent systématiquement l'absence de douleur. D'autre part, on ne sait pas si la dose fournissant une bonne analgésie est inférieure, supérieure ou égale à celle supprimant l'axe. Enfin, il nous faut trouver un autre moyen d'estimer l'état de douleur d'un patient ayant reçu des  $\alpha_2$ -agonistes puisque nous perdons notre principal outil : le suivi de la cortisolémie.

### ***III.3 La suppression de la réponse des axes hypothalamo-hypophysio-surrénalien et sympathique, avantages et inconvénients***

#### **III.3.1 Pourquoi supprimer la réponse au stress ?**

Il s'agit tout d'abord d'une considération éthique. Il incombe au vétérinaire de ne pas laisser une situation de stress post-opératoire s'installer. Il est de son devoir de clinicien d'assurer le bien-être des animaux qui lui sont confiés (Pibarot et al, 1998). Le traitement de la douleur est aussi une des principales préoccupations des propriétaires (Pibarot et al, 1998). Une douleur violente peut être responsable d'un choc algique mortel (notamment chez le cheval et chez l'homme) (Viguié, 1993). Enfin, sur le plan médical, la réponse au stress a différentes conséquences néfastes.

##### **III.3.1.1 Sur le système cardio-vasculaire**

Par l'action des catécholamines, le stress est associé à de la tachycardie, des arythmies, une vasoconstriction et à une diminution de la perfusion du tractus gastro-intestinal. Il en résulte une diminution de la perfusion tissulaire et une accumulation de lactate avec l'apparition de médiateurs de l'inflammation (Pibarot et al, 1998). En outre, on peut observer une augmentation de la consommation du myocarde en oxygène à cause des effets inotropes et chronotropes positifs des catécholamines qui augmentent de la post-charge (Pibarot et al, 1993). Une hypoxémie est fréquemment observée pendant 2 à 5 jours post-opératoires. Elle provient de la perturbation de la fonction respiratoire (Pibarot et al, 1998). Il en résulte un risque accru d'ischémie cardiaque, et par là-même d'arythmies et de défaillances pouvant conduire à la mort de l'animal (Pibarot et al, 1998). La noradrénaline, qui n'a pas d'effet sur la vasodilatation des vaisseaux coronaires, est encore plus susceptible de provoquer une anoxie et une ischémie du myocarde.

L'hypertension artérielle suscitée par la réponse au stress peut aggraver les hémorragies post-opératoires (Pibarot et al, 1998).

D'autre part, l'arginine-vasopressine vient amplifier l'action des catécholamines (en provoquant une vasoconstriction périphérique, par exemple) (Pibarot et al, 1998).

Chez le cheval, la réponse des  $\beta$ -endorphines pourrait augmenter la dépression cardiovasculaire due à l'halothane (Taylor et Luna, 2000). Chez l'homme, on montre qu'une infusion de  $\beta$ -endorphines pendant l'anesthésie générale ne provoque pas d'hypotension (Lacoumenta et al, 1987).

### **III.3.1.2 Sur l'appareil respiratoire**

Un stress, notamment la douleur, provoque souvent une limitation de l'amplitude des mouvements respiratoires. La fréquence respiratoire est généralement augmentée, mais le volume courant et l'expansion pulmonaire demeurent souvent trop faibles : il peut en résulter de l'atélectasie pulmonaire. Cette conséquence algique est encore plus notable lorsque la douleur est d'origine abdominale ou thoracique. Toutes les causes de décubitus prolongé ou d'immobilité provoqués par la douleur favorisent aussi l'atélectasie pulmonaire et les surinfections. L'analgésie et la mobilisation de l'animal en phase post-opératoire permettent d'améliorer la fonction respiratoire notamment en luttant contre l'hypoxémie (Pibarot et al, 1998).

Les opioïdes endogènes, et surtout les  $\beta$ -endorphines sont des dépresseurs respiratoires (Taylor et Luna, 2000).

### **III.3.1.3 Sur le plan immunitaire**

Les corticoïdes dépriment le système immunitaire, prolongent la durée de cicatrisation des tissus (Muir, 1990). L'hypercortisolémie entraîne une inhibition de la migration des cellules phagocytaires, la marginalisation des leucocytes et une stimulation de la sécrétion de lipocortine (hormone qui perturbe la migration et l'activation des cellules immunitaires). L'anorexie, à l'origine de malnutrition, peut augmenter l'effet immunosuppresseur du stress. L'absence ou l'insuffisance d'analgésie augmentent donc le risque d'infections post-opératoires (Pibarot et al, 1998). Les  $\beta$ -endorphines joueraient aussi un rôle dépresseur sur la réponse immunitaire (Pibarot et al, 1998).

### **III.3.1.4 Sur le système gastro-intestinal**

La réponse du système nerveux central se traduit aussi par une diminution de la motilité gastro-intestinale, pouvant aller jusqu'à l'iléus paralytique. L'hypercortisolémie peut aussi entraîner des ulcérations gastro-intestinales. L'anorexie due à la douleur pose des problèmes cliniques notamment chez le chat, où elle est fréquente et à l'origine d'une lipidose hépatique, surtout si le chat est obèse (Pibarot et al, 1998).

### **III.3.1.5 Sur le plan métabolique**

Par l'augmentation du cortisol, le catabolisme protéique, la néoglucogenèse et la diurèse sont augmentés. Une augmentation des catécholamines vient amplifier le phénomène. S'ajoutent à ceci l'anorexie et la dysfonction gastro-intestinale, diminuant les apports. Ces

troubles métaboliques peuvent compromettre la guérison au niveau du site chirurgical (Pibarot et al, 1998).

La balance négative en azote (la quantité d'azote excrétée est supérieure à la quantité d'azote apportée à l'organisme) est typique du métabolisme post-opératoire. On estime qu'un homme sans soutien nutritionnel perd 12 à 20g d'azote par jour en période post-opératoire. Cette perte provient essentiellement de la protéolyse des tissus musculaires (Watkins, Salo(2), 1982).

La réponse au stress est impliquée dans cette perte protéique puisque une anesthésie épidurale diminue la perte des protéines pendant la chirurgie (Brandt et al, 1978 ; Watkins, Salo(2), 1982).

Une chirurgie peu traumatique sur des patients dont les besoins en hydrates de carbone sont compensés oralement ou par voie parentérale, entraîne des changements faibles dans la balance de l'azote.

Certaines études montrent cependant que lors de chirurgies peu traumatiques, la destruction des protéines (catabolisme) ne change pas. Par contre, ce serait la synthèse protéique (anabolisme) qui diminuerait dans la période post-opératoire (O'Keefe, Sender et James, 1974 ; Crane et al, 1977). Cependant, la technique de dosage des protéines utilisée a été remise en question dans divers travaux (Sender et Waterlow, 1977).

On montre aussi qu'un blocage de la réponse hormonale au stress n'empêche pas la perte azotée postopératoire bien qu'elle diminue la destruction des protéines musculaires (Hulton et al, 1985).

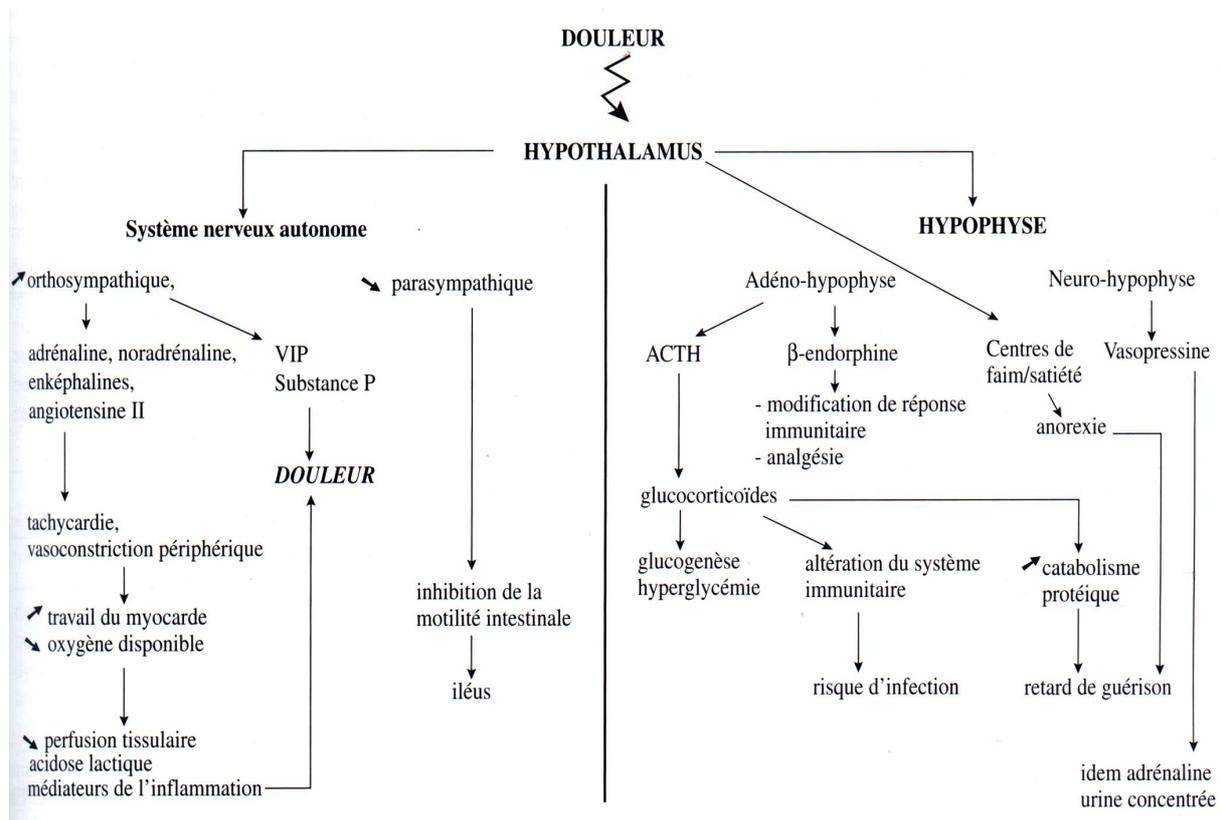
### **III.3.1.6 Autres conséquences cliniques du traitement du stress**

Lors de certaines chirurgies, la mobilisation de la région opérée permet une meilleure guérison. Une analgésie adéquate permet une meilleure mobilisation. De plus, les soins notamment infirmiers aux patients sont facilités lorsque l'animal n'est pas en situation de stress ou de douleur (Pibarot et al, 1998).

Un animal en douleur peut devenir très violent ou agité. Il peut même s'automutiler (Pibarot et al, 1996).

Le manque de sommeil augmente aussi la durée de la convalescence de l'animal. Un animal en douleur ou stressé ne dormira que très peu (Pibarot et al, 1998).

Ainsi, la réponse au stress, utile dans une survie ponctuelle, peut nuire à l'homéostasie et à la guérison tissulaire, notamment en période périopératoire (voir figure 34 et tableau 9).



**Figure 34 :** Mécanisme nocif de la réponse au stress de la douleur (Pibarot et al, 1998).

Système	Facteurs physiopathologiques	Complication clinique
Cardiovasculaire	tachycardie, hypertension, ischémie cardiaque, arythmie	hémorragie, défaillance cardiaque, mort subite
Pulmonaire	décubitus prolongé, limitation des mouvements respiratoires, réticence à tousser	atélectasie, pneumonie, hypoxémie
Immunitaire	hypercortisolémie, anorexie, déficit immunitaire	infections postopératoires
Gastro-intestinal	anorexie, iléus, ulcérations gastro-intestinales	retard de convalescence, lipidose hépatique (chat), hémorragies digestives
Métabolique	augmentation du catabolisme protéique, diminution des apports, hypoxémie, troubles du sommeil	retard de guérison, retard de cicatrisation
Myoarthrosquelettique	non usage du membre, insuffisance de l'amplitude des mouvements	amyotrophie, malunion osseuse, ostéoporose, ankylose

**Tableau 9 :** Conséquences cliniques de la douleur (Pibarot et al. 1998).

## **III.3.2 Conséquences délétères de la suppression des réponses au stress**

### **III.3.2.1 La crainte des effets indésirables**

Pour les opioïdes, on peut craindre la dépression du système nerveux central et de la respiration, la bradycardie et l'hypotension. A plus long terme, ils peuvent engendrer de la constipation et des phénomènes de tolérance et de dépendance (Pibarot et al, 1996). Les opioïdes agonistes  $\mu$  (morphine ou hydromorphone) dépriment le système nerveux central et peuvent causer des nausées. On leur substitue des opioïdes avec un effet  $\mu$  moins prononcé tels que la mépéridine (péthidine) ou le butorphanol, ou des AINS (Pibarot et al, 1998).

Les anti-inflammatoires sont susceptibles de provoquer des ulcérations gastro-intestinales, des hémorragies, une toxicose hépatique et, en ce qui concerne les corticostéroïdes, un retard de guérison des plaies et des tissus osseux par ralentissement des processus de cicatrisation (Pibarot et al, 1996).

### **III.3.2.2 La crainte de supprimer un « garde fou » naturel**

La douleur peut empêcher certains mouvements qui provoqueraient une aggravation des blessures de l'animal. Par exemple, après une chirurgie orthopédique, l'utilisation rapide du membre n'est pas toujours souhaitée. L'analgésie peut aussi masquer une aggravation de l'état de l'animal, que l'expression de douleur aurait permis de détecter.

Il est dès lors nécessaire de distinguer la douleur « physiologique » (qui a un rôle d'alerte et de protection) de la douleur « pathologique » ou « clinique » (qui est due à une sensibilisation du système nociceptif). La douleur « pathologique » englobe les phénomènes d'allodynie, d'hyperalgésie primaire et secondaire. En pratique, le vétérinaire doit lutter contre cette douleur (Pibarot et al, 1996). Ce traitement doit être réalisé à la fois pour des raisons éthiques et médicales et l'approche qui consiste à ne pas supprimer ce « garde fou » est, de nos jours, indéfendable.

### **III.3.2.3 La suppression complète de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien**

L'étomidate chez le chien, le chat et chez l'homme supprime la fonction adrénocorticale après une seule injection. Chez l'homme, cette suppression a été mise en relation avec une augmentation de la morbidité et de la mortalité. Dans divers modèles expérimentaux, la suppression de la stéroïdogénèse adrénocorticale augmente la mortalité. La suppression par l'étomidate peut donc influencer la morbidité et la mortalité sur des patients

(Moon, 1997). Comme nous l'avons vu précédemment, on considère l'étomidate comme un agent d'induction sûr pour le chien et non le chat car on ne sait pas si les 2 mg de cortisol par dl de sang suffisent au maintien de l'homéostasie (Moon, 1997).

De leur côté, les  $\alpha_2$ -agonistes ont entraîné, chez des animaux en bonne santé, des accidents hypotensifs inexpliqués, parfois fatals, même lorsque aucune procédure douloureuse n'était accomplie. Les effets cardiovasculaires de ces molécules ont été mis en cause. Cependant, on ne sait toujours pas si leurs effets endocriniens et métaboliques sont impliqués dans ces accidents (Ambrisko et al, 2002). Les doses de médétomidine employées en pratique (10 à 20  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) semblent trop faibles pour que son action de suppression de la stéroïdogénèse adrénocorticale puisse avoir des conséquences cliniques (Ambrisko et al, 2002).

Pour décider de l'introduction de ces médicaments dans un protocole anesthésique, il est donc nécessaire de comparer les risques que ces médicaments entraînent et les bénéfices qu'ils apportent.

Les glucocorticoïdes permettent le maintien de la glycémie à un niveau acceptable à un moment où l'animal ne peut pas s'alimenter et une économie des réserves glucidiques car, par leur action anti-insuline, ils inhibent la capture du glucose par les muscles et les tissus adipeux (Muir, 1990).

Les catécholamines sont particulièrement importantes dans le maintien de la pression sanguine. Avec l'effet dépresseur cardiovasculaire de l'anesthésie, la perte de fluides corporels par la respiration ou la chirurgie, ou lors d'importantes pertes de sang, l'action des catécholamines peut être bénéfique. L'adrénaline permet en plus une meilleure perfusion du muscle cardiaque. Chez le jeune animal qui a peu de réserves glucidiques, les catécholamines jouent un rôle très important dans le maintien d'une glycémie normale durant l'anesthésie. Les catécholamines luttent contre l'hypothermie grâce à l'adrénaline, qui permet notamment une vasoconstriction périphérique et une augmentation de la production de chaleur par une intensification du métabolisme. L'action de l'adrénaline sur les cellules lisses des bronches permet de s'opposer à la bronchoconstriction liée à l'augmentation du tonus vagal pendant l'anesthésie.

L'arginine-vasopressine permet une rétention rénale de l'eau et donc de lutter contre la déshydratation et l'hypovolémie. Elle permet aussi une vasoconstriction périphérique par effet permissif synergique sur l'action des catécholamines et donc de lutter contre l'hypotension et de diminuer les saignements.

Malgré son action hyperglycémiant, l'hormone de croissance est considérée comme une hormone anabolisante car elle interagit avec l'insuline. Elle joue un rôle important dans le

passage du catabolisme protéique au catabolisme lipidique et préserve ainsi les réserves protéiques.

L'exposition au stress est associée notamment à une analgésie induite par les  $\beta$ -endorphines puisque la naloxone annule ce phénomène (Taylor et Luna, 2000). Cet effet analgésique des  $\beta$ -endorphines peut être un avantage lors de l'anesthésie générale.

Il apparaît ainsi que la réponse des axes hypothalamo-hypophyso-surrénalien et sympatho-adrénergique peut s'avérer utile dans la diminution de la morbidité voire indispensable à la survie de l'animal, notamment en cas d'incident (perte de sang, déshydratation, hypothermie...). Il paraît dès lors obligatoire de remplacer ces axes lors de leur suppression par une surveillance anesthésique complète (notamment au niveau cardiovasculaire) et par une intervention pharmacologique si besoin est.



## CONCLUSION

L'anesthésie générale, au sens large, produit des changements hormonaux et métaboliques complexes, variés et parfois opposés. Cette opposition existe notamment parce que l'anesthésie générale peut provoquer un stress physique ou psychologique, et agir en sens contraire sur le patient grâce aux effets pharmacologiques des médicaments employés.

Malgré cette complexité, certaines notions sont vérifiées. Tout d'abord, la réponse des axes hypothalamo-hypophyso-surrénalien et sympatho-adrénergique doit être contrôlée. Nous disposons pour cela de médicaments anxiolytiques, sédatifs et analgésiques qui seront employés en prémédication, pendant les procédures et en phase post-opératoire. Nous devons aussi rester attentifs à ce que les anglo-saxons appellent le « nursing », c'est-à-dire les soins apportés aux patients, la contention, l'environnement, la réalimentation... afin de limiter les stimulations excessives de ces axes. D'autre part, l'analgésie multimodale préopératoire s'avère la technique la plus efficace dans la lutte contre la douleur. La quantification de l'état de douleur d'un animal apparaît difficile et peu précise, par des observations cliniques ou par des suivis des changements humoraux. Ainsi, l'analgésie étant plus efficace lorsqu'elle est réalisée avant l'apparition de la douleur et l'état de douleur d'un patient restant peu caractérisable, il semble, encore pour le moment, plus sûr de traiter la douleur en fonction de la procédure réalisée et de la compléter en fonction de l'état de douleur du patient. Il est aussi important de noter que certains anesthésiques (tilétamine, kétamine) ont un effet stimulant sur les axes hypothalamo-hypophyso-surrénalien et sympatho-adrénergique. Ils devront donc être évités dans diverses situations cliniques (hypertension...) ou associés à d'autres molécules.

Certaines problématiques cliniques restent cependant en suspens. D'une part, on peut penser que dans un futur proche des critères cliniques précis pour caractériser la douleur animale permettront de réaliser une analgésie adaptée à chaque patient. Les échelles multiparamétriques semblent offrir les données les plus prometteuses. Un deuxième point reste à explorer : il s'agit des conséquences de l'inhibition complète des axes hypothalamo-hypophyso-surrénalien et sympatho-adrénergique par les  $\alpha_2$ -agonistes possédant un noyau imidazole. Cette suppression d'activité pourrait entraîner des complications morbides, ou aggraver le pronostic lors d'affections préexistantes.

Les résultats obtenus dans les différentes études citées dans ce travail montrent qu'il n'existe pas d'anesthésique ou d'association d'anesthésiques exemplaires. Non seulement, pour obtenir de bons résultats, une anesthésie doit être adaptée à chaque patient mais, vue la variabilité interindividuelle des réponses, l'observation et l'expérience personnelle de chaque

clinicien avec telle ou telle molécule, avec telle ou telle technique entrent aussi en ligne de compte : « *There are no safe anesthetic drugs, there are no safe anesthetic procedures, there are only safe anesthetists* » (Robert Smith).

## Grille d'évaluation score de douleur CN

ÉVALUATION CLINIQUE DE LA DOULEUR		Date et heure			
<b>Identification :</b> _____					
		:	:	:	:
<b>Appréciation globale subjective</b>	Pas de douleur <div style="text-align: center; font-size: 2em;">↓</div> Douleur intolérable	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3
<b>Attitude générale</b>	Parmi les symptômes suivants : <ul style="list-style-type: none"> <li>• présente des modifications respiratoires</li> <li>• gémit</li> <li>• vousse le dos</li> <li>• reste figé en posture antalgique</li> <li>• s'agite ou est abattu</li> <li>• perd l'appétit</li> <li>• regarde, mordille ou lèche la zone opératoire</li> <li>• boîte, se déplace difficilement ou est réticent à se déplacer               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Aucun signe présent</li> <li>- 1 seul présent</li> <li>- 2 à 4 présents</li> <li>- 5 à 8 présents</li> </ul> </li> </ul>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 0 1 2 3	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 0 1 2 3	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 0 1 2 3	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 0 1 2 3
<b>Comportement interactif</b>	Est attentif et répond aux caresses, à la voix Répond timidement Ne répond pas immédiatement Ne répond pas ou répond de façon agressive	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3
<b>Fréquence cardiaque</b> valeur initiale <input style="width: 30px;" type="text"/>	≤ 10 % augmentation 11-30 % augmentation 31-50 % augmentation > 50 % augmentation ou non évaluable	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3
<b>Réaction à la manipulation de la zone opératoire</b>	Pas de réaction visible ou audible - après 4 manipulations Réaction(s) visible(s) ou audible(s) - à la 4 <sup>e</sup> manipulation - à la 2 <sup>e</sup> et 3 <sup>e</sup> manipulation - à la 1 <sup>re</sup> manipulation ou non évaluable	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3
<b>Intensité de cette réaction</b>	Aucune réponse Répond faiblement, essaye de se soustraire Tourne la tête ou vocalise Tente de fuir ou d'agresser ou non évaluable	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3
<b>SCORE TOTAL</b>	1 à 5 : douleur légère 6 à 10 : douleur modérée 11 à 18 : douleur sévère	<input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/>
<b>TRAITEMENT</b>					

Pierre-Jean ROUSSEL Communication Santé - Avril 2001.

offert par Vétoquinoi

**Extrait de Desbois, C., Cuveliez, S., Coppens, P., Troncy, E., Verwaerde, P., Gogny, M., Moens, Y., Deschamps, J.Y.. Tour de France 4AVet 2001, Avril 2001.**

Annexe 2 :

## Grille d'évaluation score de douleur chat

ÉVALUATION CLINIQUE DE LA DOULEUR		Date et heure			
  <b>Identification :</b> _____ _____ _____					
		:	:	:	:
<b>Appréciation globale subjective</b>	Pas de douleur	0	0	0	0
	↓	1	1	1	1
		2	2	2	2
	Douleur intolérable	3	3	3	3
<b>Attitude générale</b>	Parmi les symptômes suivants : • présente des modifications respiratoires •ousse 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  - Aucun signe présent - 1 seul présent - 2 à 4 présents - 5 à 8 présents	<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"/>
		0	0	0	0
		1	1	1	1
		2	2	2	2
		3	3	3	3
<b>Comportement interactif</b>	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
<b>Fréquence cardiaque</b> valeur initiale <input style="width: 20px; height: 15px;" 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
<b>Réaction à la manipulation de la zone opératoire</b>	Pas de réaction visible ou audible - après 4 manipulations	0	0	0	0
	Réaction(s) visible(s) ou audible(s) - à la 4 <sup>e</sup> manipulation	1	1	1	1
	- à la 2 <sup>e</sup> et 3 <sup>e</sup> manipulation	2	2	2	2
	- à la 1 <sup>re</sup> manipulation ou non évaluable	3	3	3	3
<b>Intensité de cette réaction</b>	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
<b>SCORE TOTAL</b>	1 à 5 : douleur légère	0	0	0	0
	6 à 10 : douleur modérée	1	1	1	1
	11 à 18 : douleur sévère	2	2	2	2
		3	3	3	3
<b>TRAITEMENT</b>					

Pierre-Jean ROUSSEL Communication Santé - Avril 2001

offert par  Vétoquinol

Extrait de Desbois, C., Cuveliez, S., Coppens, P., Troncy, E., Verwaerde, P., Gogny, M., Moens, Y., Deschamps, J.Y.. Tour de France 4AVet 2001, Avril 2001.

## Annexe 3 :

# Principaux signes de douleur chez l'animal

### activité spontanée

- ◆ immobilité : recherche d'une position antalgique
- ◆ hyperactivité : tombe, se roule par terre, pédale

### attitude

- ◆ suppression d'appui : recherche de position antalgique d'un membre
- ◆ dos voussé, abdomen "levretté" : douleur du rachis et de l'abdomen
- ◆ tête basse : douleur du rachis cervical
- ◆ tête vers le flanc (auto-auscultation) : douleur thoracique ou abdominale

### réactions somatiques simples, conditionnées

- ◆ retrait, sursaut : douleur aiguë
- ◆ fuite, agression, évitement : douleur importante ou durable

### vocalisation

- ◆ cris : douleur vive d'apparition brusque (mais causes d'abolements multiples)
- ◆ geignements, plaintes expiratoires : douleur vive, abdominale ou thoracique

### modifications neurovégétatives

- ◆ fréquence cardiaque augmentée
- ◆ fréquence respiratoire augmentée, amplitude modifiée lors de chirurgie thoracique
- ◆ sudation : rare chez les carnivores, fréquente chez le cheval
- ◆ miction, défécation : aussi en cas de frayeur

### comportement

- ◆ social : isolement, absence de jeu, absence de toilette chez le chat
- ◆ alimentaire : anorexie partielle ou totale
- ◆ sommeil : réduction

Extrait de Viguié E., L'analgésie post-opératoire. Point Vét., 1993, 25 383-395.

## Références :

1. Alexander, S.L., Irvine, C.H., Ellis, M.J., Donald, R.A.. The effect of acute exercise on the secretion of corticotropin-releasing factor, arginine vasopressin, and adrenocorticotropin as measured in pituitary venous blood from the horse. *Endocrinology*, 1991;**128(1)**:65-72.
2. Alexander, S.L., Irvine, H.G.. The effect of naloxone administration on the secretion of CRH, arginine-vasopressin, and adrenocorticotropin in unperturbed horses. *Endocrinology*, 1995;**136**:5139-5147.
3. Allison, S.P., Tomlin, P.J., Chamberlain, M.J.. Some effects of anaesthesia and surgery on carbohydrate and fat metabolism. *British Journal of Anaesthesia*, 1969;**41**:p 588.
4. Ambrisko, T.D., Hikasa, Y.. Neurohormonal and metabolic effects of medetomidine compared with xylazine in Beagle dogs. *The Canadian Journal of Veterinary Research* 2002;**66**:42-49.
5. Arndt, J.G., Freye, E.. Opiate antagonist reverses the cardiovascular effects of inhalation anaesthesia. *Nature* 1978;**277**:399-400.
6. Benson, G.J., Grubb, T.L., Neff-Davis, C., Olson, W.A., Thurmon, J.C., Lindner, D.L., Tranquilli, W.G., Vanio, O.. Perioperative stress response in the dog : Effect of Pre-emptive administration of médétomidine. *Veterinary Surgery* 2000;**29**:85-91.
7. Benson, G.J., Thurmon, J.C., Neff-Davis, C.A. et al. Effect of xylazine hydrochloride upon plasma glucose and serum insulin concentrations in adult pointer dogs. *Journal of American Animal Hospital Association* 1984;**20**:791-794.
8. Benson, G.J., Wheaton, L.G., Thurmon, J.C., Tranquilli, W.J., Olson, W.A., Davis, C.A.. Postoperative catecholamine response to onychectomy in isoflurane-anesthetized cats. *Veterinary Surgery* 1991;**20(3)**:222-225.
9. Berne, R.M., Levy, M.N.. Principles of physiology. 2<sup>ème</sup> édition. Saint Louis ; Mosby, Toronto, 1988. 1077p. 692-693.
10. Best, J.D., Taborsky, G.J. Jr, Flatness, D.E., Halter, J.B.. Effects of pentobarbital anesthesia on plasma norepinephrine kinetics in dogs. *Endocrinology* 1984;**115(3)**:853-857.
11. Biebuyck, J.F.. Alpha2-adrenoreceptor agonists: defining the role in clinical anaesthesia. *Anesthesiology* 1991;**74**:581-605.
12. Blackmore, D.K.. Differences in behaviour between sheep and cattle during slaughter. *Res Vet Sci* 1984;**37**:223-226.
13. Blunnie, W.P., McLlroy, P.D., Merrett, J.D., Dundee, J.W.. Cardiovascular and biochemical evidence of stress during major surgery associated with different techniques of anaesthesia. *British Journal of anaesthesia* 1983;**55(7)**:611-618.
14. Brandt, M.R., Korshin, J., Hansen, A.P. et al. Influence of morphine anaesthesia on the endocrine-metabolic response to open heart surgery. *Acta Anaesthesiologica Scandinavia* 1978;**22**:p 400.
15. Brealey, J.C.. Aspects of the stress response in cattle. PhD thesis. University of liverpool, 1990.
16. Burton, S., Lemke, K.A., Ihle, S.L., Mackenzie, A.L.. Effect of medetomidine on serum osmolality; urine volume, osmolality and pH; free water clearance; and fractional clearance of sodium, chloride, potassium, and glucose in dogs. *AJVR* 1998;**59(6)**:756-761.
17. Cambridge, A.J., Tobias, K.M., Newberry, R.C., Sarkar, D.K.. Subjective and objective measurements of postoperative pain in cats. *JAVMA* 2000;**217**:685-690.

18. Cannon, W.B.. Bodily changes in pain, hunger, fear and rage. New York: D. Appleton, 1932.
19. Chalifoux, A.. Médecine spéciale des animaux gériatriques. Cours magistral de 4ème année, Faculté de Médecine Vétérinaire de Saint-Hyacinthe, 2001.
20. Chambrier, C., Bouletreau, P.. Anesthésie épidurale et réponse métabolique au stress chirurgical. *Ann Fr Anesth Reanim* 1992;**11(6)**:636-643.
21. Chao, J., Chao, L.. The role of adrenomedullin in cardiovascular and renal function. *Drugs News Perspect* 2002;**15(8)**:511-518.
22. Chen, L., Reif, M.C., Schafer, J.A.. Clonidine and PGE have different effects on Na<sup>+</sup> and water transport in the rat and rabbit CCD. *Am J Physiol* 1991;**261**:F126-F136.
23. Clements, J.A., Funder, J.W., Tracy, K., Morgan, F.J., Campbell, D.J., Lewis, P., Hearn, M.T.. Adrenocorticotrophin, beta-endorphin and beta-lipotrophin in normal thyroid and lung: possible implications for ectopic hormone secretion. *Endocrinology* 1982;**111**:2097-2102.
24. Conzemius, M.G., Sammarco, J.L., Perlowski, S.Z.. Correlation between subjective and objective measures used to determine severity of postoperative pain in dogs. *JAVMA* 1997;**210**:1619-1622.
25. Coventry, T.L., Jessop, D.S., Finn, D.P., Crabb, M.D., Kinoshita, H., Harbuz, M.S.. Endomorphins and activation of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. *Journal of Endocrinology* 2001;**169**:185-193.
26. Crane, C.W., Picou, D., Smith, R., Waterlow, J.C.. Protein turnover in patients before and after elective orthopaedic operations. *British Journal of Surgery* 1977;**64**:p 129.
27. Cunningham, J.G.(1). Textbook of veterinary physiology. Second edition. Edition Saunders, 1997. p 394-402.
28. Cunningham, J.G.(2). Textbook of veterinary physiology. Second edition. Edition Saunders, 1997. p 409-410.
29. Cunningham, J.G.(3). Textbook of veterinary physiology. Second edition. Edition Saunders, 1997. p 411-424.
30. Dahl, V., Raeder, J.C..Non-opioid postoperative analgesia. *Acta anaesthesiology Scand.* 2000;**44(10)**:1191-1203.
31. Dale, G., Young, G., Latner, A.L., Goode, A., Tweedle, D., Johnston, I.D.A.. The effect of surgical operation on venous plasma free amino acids. *Surgery* 1977;**81**:p 295.
32. Day, T.K., Pepper W.T., Tobias, T.A. et al. Comparison of intraarticular and epidural morphine for anagesia following stifle arthrotomy in dogs. *Veterinary Surgery* 1995;**24**:522-530.
33. De meirlier, K., Naaktgeboren, N., Steirteghem, A. et al. Beta-endorphin and ACTH levels in peripheral blood during and after aerobic and anaerobic exercise. *Eur J Appl Physiol* 1986;**55**:5-8.
34. Desbois, C., Cuveliez, S., Coppens, P., Troncy, E., Verwaerde, P., Gogny, M., Moens, Y. , Deschamps, J.Y.. *Tour de France 4AVet* 2001, Avril 2001.
35. Drummond, G.B., Brow, D.T.. Naloxone does not influence breathing during isoflurane anaesthesia. *British J of Anaesthesia* 1987;**59**:444-448.
36. Dubois, M., Pickar, D., Cohen, M.R., Roth, Y.F., Macnamara, T., Bunney Jr, W.E.. Surgical stress in humans is accompanied by an increase in beta-endorphin immunoreactivity. *Life Science* 1981;**29**:1249-1254.
37. Duke, J.H. Jr, Jorgensen, S.B., Broell, J.R., Long, C.L., Kinney, J.M.. Contribution of protein to caloric expenditure following injury. *Surgery* 1970;**68**:168.

38. Efendic, S., Cerasi, E., Luft, R.. Trauma: Hormonal factors with special reference to diabetes mellitus. *Acta Anaesthesiologica Scandinavia Supplement* 1974;**55**:p 107.
39. Eger, E.I., Smith, N.T., Stoelting, R.K., Cullen, D.J., Kadis, L.B., Whitcher, C.E.. Cardiovascular effects of halothane in man. *Anesthesiology* 1970;**2**:396-409.
40. Farsang, C., Kapocsi, J.. Imidazoline receptors: from discovery to hypertensive therapy (facts and doubts). *Brain Res Bull* 1999;**49**:317-331.
41. Feldberg, W., Myers, R.D.. Effects on temperature of amines injected into the cerebral ventricles. A new concept of temperature regulation. *Journal of Physiology, London* 1964;**173**:226-237.
42. Flores, J., Mediavilla, A., Pazos, A. Differential effects on respiration of beta-endorphin, D-ala2-met-enkephalin and met-enkephalin. *Characteristics and Functions of Opioids*. Eds J M Van Ree L Terenius. Elsevier/North Holland Biomedical Press 1978:167-168.
43. Flores, J., Mediavilla, A., Pazos, A.. Respiratory effects of beta-endorphin, D-ala2-met-enkephalin and met-enkephalin injected into the lateral ventricle and the pontomedullary subarachnoid space. *Brain Research* 1980;**199**:197-206.
44. Fox, S.M., Mellor, D.J., Lawoko, C.R. Hodge H., Firth E.C.. Changes in plasma cortisol concentrations in bitches in response to different combinations of halothane and butorphanol, with or without ovariohysterectomy. *Research in Veterinary Science* 1998;**65(2)**:125-133.
45. Galbo, H., Hummer, L., Petersen, I.B., Chirstensen, N.J., Bie, N.. Thyroid and testicular hormone responses to graded exercise in man. *Eur J of Applied Physiol* 1977;**36**:101.
46. Galitzky, J., Carpenne, C., Bousquet-Melou, A., Berlan, M., Lafontan, M.. Differential activation of beta 1-, Beta 2- and beta 3-adrenoreceptors by catecholamines in white and brown adipocytes. *Fundam Clin Pharmacol* 1995;**9(4)**:324-331.
47. Gann, D.S., Ward, D.G., Baertschi, A.J., Carlson, D.E., Maran, J.W.. Neural control of ACTH release in response to hemorrhage. *Annals of the New York Academy of Science* 1977;**297**:477-497.
48. Gaumann, D.M., Yaksh, T.L., Tyce, G.M., Lucas, D.L.. Opioids preserve the adrenal medullary response evoked by severe hemorrhage: studies on adrenal catecholamine and met-enkephalin secretion in halothane anesthetized cats. *Anesthesiology* 1988;**68(5)**:743-753.
49. Gellai, M., Edwards, R.M.. Mechanism of  $\alpha$ 2-adrenoreceptor agonist-induced diuresis. *American Journal of Physiology* 1988;**250**:F317-F323.
50. Gerard, H., Sensky, P.L., Broom, D.S., Perremans, S., Geers, R.. Influences of type of anaesthesia on cortisol, b-endorphin, and heart rate in pigs. *Veterinary Research* 1996;**27**:219-226.
51. Ghosh, T.N., Mehrotra, A.N., Datta, P., Vaishnava, H.. Potentiation of lipogenic action of insulin by epinephrine observed in normal and maturity-onset diabetic individuals. *J Assoc Physicians India* 1970;**18(10)**:829-833.
52. Giddings, A.E.B., Mangnall, D., Rowlands, B.J., Clark, R.G.. Plasma insulin and surgery. 1.Early changes due to operation in the insulin response to glucose. *Annals of Surgery* 1977;**186**:p 681.
53. Giddings, A.E.B., O'Connor, K.J., Rowlands, B.J., Mangnall, D., Clark, R.G.. The relationship of plasma glucagon to the hyperglycemia and hyperinsulinemia of surgical operation. *British J of Surgery* 1976;**63**:p 612.
54. Giddings, A.E.B.. The control of plasma glucose in the surgical patient. *British J of Surgery* 1974;**61**:p 787.

55. Glisson, S.N.. Investigation of midazolam's influence on physiological and hormonal responses to hypotension. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 1987;**9(1)**:45-50.
56. Goldstein, A.. Enkephalins, opiate receptors, and general anesthesia (editorial). *Anesthesiology* 1978;**49**:1-2.
57. Greenblatt, E.P., Loeb, A.L., Longnecker, D.E.. Endothelium-dependent circulatory control: a mechanism for the differing peripheral vascular effects of isoflurane versus halothane. *Anesthesiology* 1992;**77(6)**:1178-1185.
58. Greer, M.A., Aleen, C.F.. The effect of pentobarbital on basal and ether-stimulated ACTH secretion in intact and adrenalectomized rats. *Neuroendocrinology* 1975;**17**:258-264.
59. Grisneaux, E., Pibarot, P., Dupuis, J., Blais, D.. Comparison of ketoprofen and carprofen administered prior to orthopedic surgery for control of postoperative pain in dogs. *JAVMA* 1999;**215(8)**:1105-1110.
60. Grossman, A., Gaillard, R.C., McCartney, P., Rees, L.H., Besser, G.M.. Opiate modulation of the pituitary-adrenal axis: Effects of stress and circadian rhythm. *Clinical Endocrinology* 1982;**17**:279-286.
61. Guo, J., Lu, S., Li, K.. Effects of different intensity endurance training on hypothalamus-pituitary regulatory function. *Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi* 1997;**13(2)**:121-3.
62. Habib, K.E., Gold, P.W., Chrousos, G.P.. Neuroendocrinology of stress. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001;**30(3)**:695-728.
63. Hall, L.W., Clarke, K.W., Trim, C.M.. *Veterinary anaesthesia*. 10<sup>é</sup>me edition. London, Toronto, Saunders, 2001. 561p. 500-505.
64. Halmi, N.S., Peterson, M.E., Colurso, G.J., Liotta, A.S., Krieger, D.T.. Pituitary intermediate lobe in the dog: Two cell types and high bioactive adrenocorticotropin content. *Science* 1981;**211**:72-74.
65. Hardman, J.G., Limbird, L.E., Molinoff, P.B., Ruddon, R.W., Goodman Gilman, A.(1). *Goodman and Gilman's: The Pharmacological basis of therapeutics*. Ninth edition. 1996:303-396.
66. Hardman, J.G., Limbird, L.E., Molinoff, P.B., Ruddon, R.W., Goodman Gilman, A.(2). *Goodman and Gilman's: The Pharmacological basis of therapeutics*. Ninth edition. 1996:411-412.
67. Haskins, S.C.. Hypothermia and its prevention during general anesthesia in cats. *American journal of veterinary research* 1981;**42(5)**:856-861.
68. Hedge, G.A., Colby, H.D., Goodman, R.L.. *Clinical Endocrine physiology*. Philadelphie: WB Saunders, 1987.
69. Hendrix, P.K., Raffe, M.R., Robinson, E.P., Felice, L.J., Randall, D.A.. Epidural administration of bupivacaine, morphine, or their combination for postoperative analgesia in dogs. *JAVMA* 1996;**209**:598-607.
70. Hirota, K.. Effects of dynorphin derivative "E2078" on hemodynamics and plasma catecholamines in dogs. *Masui* 1990;**39**:890-899.
71. Hirsch, L.J., Rooney, M.W., Mathru, M., Rao, T.L.. Effects of fentanyl on coronary blood flow distribution and myocardial oxygen consumption in the dog. *Journal of Cardiothoracic Vascular Anesthesia* 1993;**7(1)**:50-54.
72. Holdcroff, A., Sapsed-Byrne, S., Ma, D., Hammal, D., Forsling, M.L.. Sex and oestrus cycle differences in visceromotor responses and vasopressin release in response to colonic distension in male and female rats anaesthetized with halothane. *Br J Anaesth* 2000;**85(6)**:907-910.
73. Hon, W.K., Ng, T.B.. Opiate-like and adrenocorticotrophin-like materials in equine pancreas. *General pharmacology* 1986;**17**:397-404.

74. Howlett, T.A., Rees, L.H.. Endogenous opioid peptides and hypothalamo-pituitary function. Annual Review of Physiology 1986;**48**:527-536.
75. Hsu, W.H., Hummel, S.K.. Xylazine-induced hyperglycaemia in cattle: a possible involvement of  $\alpha$ -adrenergic receptors regulating insulin release. Journal of Veterinary Endocrinology 1981;**109**:825-829.
76. Hulton, N., Johnson, D.J., Smith, R.J., Wilmore, D.W.. Hormonal blockade modifies post-traumatic protein catabolism. Journal of Surgery Research 1985;**39(4)**:310-315.
77. Ikarashi, Y., Maruyama, Y., Stavinoha, W.B., Study of the use of the microwave magnetic field for the rapid inactivation of brain enzymes. Jpn J Pharmacol 1984;**35**:371-387.
78. Imurai, H., Nakai, Y.. "Endorphins" in pituitary and other tissues. A Rev Physiol 1981;**43**:265-278.
79. Jager, L.P., De Graaf, G.J., Widjaja-Greefkes, H.C.A.. Effects of atipamezole, detomidine et medetomidine on release of steroid hormones by porcine adrenocortical cells in vitro. Eur J Pharmacol 1998;**346**:71-76.
80. Jessop, D.S., Major, G.N., Coventry, T.L., Kaye, S.J., Fulford, A.J., Harbuz, M.S., De Bree, F.M.. Novel opioid peptides endomorphin-1 et endomorphin-2 are present in mammalian immune tissues. Journal of Neuroimmunology 2000;**106**:53-59.
81. John, T.M., George, J.C.. Blood levels of cyclic AMP, thyroxine, uric acid, certain metabolites and electrolytes under heat stress and dehydration in the pigeon. Archives internationales de Physiologie de biochimie 1977;**85**:571.
82. Jougasaki, M., Wei, C.M., Aarhus, L.L., Heublein, D.M., Sandberg, S.M., Burnett, J.C. Jr. Renal localization and actions of adrenomedullin : a natriuretic peptide. Am J Physiol 1995 ;**268(4 Pt 2)**:F6657-663.
83. Kabadi, U., Fragstedt, L. 2nd. Impaired TSH secretion during sustained hyperglucagonemia in anesthetized dogs. Thyroid 1995;**5(5)**:389-393.
84. Karahan, S., Kincaid, S.A., Baird, A.N. Kammermann, J.R.. Distribution of beta-endorphin and substance P in the shoulder joint of the dog before and after a low impact exercise programme. Anat Histol Embryol 2002;**31(2)**:72-77.
85. Kasner, M., Grosse, J., Krebs, M., Kaczmarczyk, G.. Methohexital impairs osmoregulation. Studies in conscious and anesthetized volume-expanded dogs. Anesthesiology 1995;**82(6)**:1396-1405.
86. Keele, C.A.C., Neil, E., Joels, N.. Samson Wright's Applied Physiology. 13th edition, Keele C.A., Neil E. et Joels N. edition, Oxford, Toronto, 1982. 613p. 356-357.
87. Kindermann, W., Schnabel, A., Schmitt, W.M., Biro, G., Cassens, J., Weber, F.. Catecholamines, growth hormone, cortisol, insulin, and sex hormones in aerobic and anaerobic exercise. Eur J Appl Physiol 1982;**49**:389-399.
88. Kjaer, A.. Neurohypophysial peptides. Histaminergic regulation and function in adenoypophysial secretion. Dan Med Bull 1996;**43(5)**:391-406.
89. Kjaer, A.. Vasopressin as a neuroendocrine regulator of anterior pituitary hormone secretion. Acta Endocrinol (Copenh) 1993;**129(6)**:489-96.
90. Knigge, U., Matzen, S., Hannibal, T., Jorgensen, H., Warberg, J.. Involvement of histamine in the mediation of the stress-induced release of alpha-melanocyte-stimulating hormone in male rats. Neuroendocrinology 1991;**54(6)**:646-52.

91. Knigge, U., Willems, E., Kjaer, A., Jorgensen, H., Warberg, J.. Histaminergic and catecholaminergic interactions in the central regulation of vasopressin and oxytocin secretion. *Endocrinology* 1999;**140**(8):3713-9.
92. Ko, J.C.H., Mandsager, R.E., Lange, D.N., Fox, S.M.. Cardiorespiratory responses and plasma cortisol concentrations in dogs treated with medetomidine before undergoing ovariohysterectomy. *JAVMA* 2000;**217**(4):509-513.
93. Komesaroff, P.A., Esler, M., Clarke, J.J., Fullerton, M.J., Funder, J.W.. Effects of estrogen and estrous cycle on glucocorticoid and catecholamine responses to stress in sheep. *Am J Physiol* 1998;**275**:E671-E678.
94. Kruse-Elliot, K.T., Swanson, C.R., Aucoin, D.P.. Effect of etomidate on adrenocortical function in canine surgical patients. *Am J Vet Res* 1987;**48**:1098-1100.
95. Lacoumenta, S., Yeo, T.H., Burrin, J.M. et al. Beta-endorphin infusion fails to modulate the hormonal and metabolic response to surgery. *Clin Endocrinol* 1987;**26**:657-666.
96. Lascelles, B.D.X., Cripps, P., Jones, A. et al. Postoperative central hypersensitivity and pain: the pre-emptive value of pethidine for ovariohysterectomy. *Pain* 1997;**36**:535-541.
97. Laubie, M., Schmitt, H., Vincent, M., Remond, G.. Central cardiovascular effects of morphinomimetic peptides in dogs. *Eur J of Pharmacol* 1977;**16**:67-71.
98. Lehtinen, A.M., Hovorka, J., Leppäluoto, J. et al. Effect of intratracheal lignocaine, halothane and thiopentone on changes in plasma beta-endorphin immunoreactivity in response to tracheal intubation. *Br J Anaesth* 1984;**56**:247-250.
99. Liddell, M.J., Daniel, A.M., MacLean, L.D., Shizgal, H.M.. The role of stress hormones in the catabolic metabolism of shock. *Surgery, Gynecology and Obstetric* 1979;**149**(6):822-830.
100. Lindsey, A., Santeusanio, F., Braaten, J., Faloona G.R., Unger, R.H.. Pancreatic alpha-cell function in trauma. *Journal of the American Medical Association* 1974;**227**:p 757.
101. Long, C.L.. Energy balance and carbohydrate metabolism in infection and sepsis. *American J of clinical Nutrition* 1977;**30**:p 1301.
102. Love, S.. Equine Cushing's Disease. *Br Vet J* 1993;**149**:139-152.
103. Luna, S.P.L., Taylor, P.M.. Pituitary-adrenal activity and opioid release in ponies during thiopentone/halothane anaesthesia. *Research in Veterinary Science* 1995;**58**:35-41.
104. Luna, S.P.L., Taylor, P.M., Wheeler, M.J.. Cardiorespiratory, endocrine and metabolic changes in ponies undergoing intravenous or inhalation anaesthesia. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapy* 1996;**19**:251-258.
105. Luna, S.P.L., Taylor, P.M.(2). Endocrine response to lactate infusion during pentobarbitone anaesthesia. *Journal of Veterinary Anaesthesia* 1996;**23**(2):60-63.
106. Luna, S.P.L., Taylor, P.M., Bloomfield, M.. Endocrine changes in cerebrospinal fluid, pituitary effluent, and peripheral plasma in anesthetized. *American Journal of Veterinary Research* 1997;**58**(7):765-770.
107. Luna, S.P.L., Taylor, P.M.. Cardiorespiratory and endocrine effects of endogenous opioids antagonism by naloxone in ponies anaesthetised with halothane. *Research in Veterinary Science* 2001;**70**:95-100.
108. Luna, S.P.L.. Equine opioid, endocrine and metabolic responses to anaesthesia, exercise, transport and acupuncture. PhD Thesis. University of Cambridge 1993.

109. Maekawa, N, Mikawa, K, Yaku, H, Nishina, K, Obara, H. Effects of 2-, 4-, and 12-hour fasting intervals on preoperative gastric fluid pH and volume, and plasma glucose and lipid homeostasis in children. *Acta Anaesthesiologia Scandinavica* 1993;**37(8)**:783-787.
110. Martinez, A., Weaver, C., Lopez, J., Bhatena, S.J., et al. Regulation of insulin secretion and blood glucose metabolism by adrenomedulline. *Endocrinology* 1996;**137(6)**:2626-2632.
111. Mason JW. A review of psycho-endocrine research on the pituitary-thyroid system. *Psychosomatic Medicine* 1968;**30**:p 666.
112. Maze, M., Virtanen, R., Daunt, D., Bank, S.J.M., Stover, E.P., Feldman, D.. Effects of dexmedetomidine, a novel imidazole sedative-anesthetic agent, on adrenal steroidogenesis: in vivo and in vitro studies. *Anesthesia and analgesia* 1991;**73**:204-208.
113. Millington, W.R., Rosenthal, D.W., Unal, C.B., Nyquist-Battie, C.. Localization of pro-opiomelanocortin mRNA transcripts and peptide immunoreactivity in rat heart. *Cardiovasc Res* 1999;**43(1)**:107-116.
114. Mitchell, P., Smythe, G., Torda, T.. Effect of the anesthetic agent propofol on hormonal responses to ECT. *Biol. Psychiatry* 1991;**29(6)**:619-620.
115. Moon, P.F.. Cortisol suppression in cats after induction of anesthesia with etomidate, compared with ketamine-diazepam combination. *American Journal of Veterinary Research* 1997;**58(8)**:868-871.
116. Moss, L.R., Scarpelli, E.M.. Beta-endorphin central depression of respiration and circulation. *J of Applied physiol* 1981;**50**:1011-1016.
117. Muir, W.W.. The equine stress response to anaesthesia. *Equine Veterinary Journal*. 1990;**22(5)**:302-303.
118. Navarro, R., Weiskopf, R.B., Moore, M.A., Lockhart, S., Eger, E.I., II, Koblin, D., Lu, G., Wilson, C.. Humans anesthetized with sevoflurane or isoflurane have similar arrhythmic response to epinephrine. *Anesthesiology* 1994;**80**:545-549.
119. Nikolarakis, K., Pfeiffer, A., Stalla, G.K., Herz, A.. The role of CRH in the release of ACTH by opiate agonists and antagonists in rats. *Brain research* 1987;**421**:373-376.
120. O'Keefe, S.J.D., Sender, P.M., James, W.P.T.. "Catabolic" loss of body nitrogen in response to surgery. *Lancet* 1974;ii:p 1035.
121. Pechnick, R.N.. Effects of opioids on the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. *Ann Rev of Pharmacol and Toxicol* 1993;**32**:353-382.
122. Perry, L.B., Van Dyke, R.A., Theye, R.A.. Sympathoadrenal and hemodynamic effects of isoflurane, halothane, and cyclopropane in dogs. *Anesthesiology* 1974;**40(5)**:465-470.
123. Peterson, M.E., Krieger, D.T., Drucker, W.D., Halmi, N.S.. Immunocytochemical study of the hypophysis in 25 dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *Acta Endocrin Copenh* 1982;**101**:15-24.
124. Petty, M.A., Jong, W.. Cardiovascular effects of beta-endorphin after microinjection into the nucleus tractus solitarius of the anaesthetised rat. *Eur J of Pharmacol* 1982;**81**:449-457.
125. Pibarot, P., Blais, D., Cuvelliez, S.. Le réveil post-anesthésique. *Point Vét* 1993;**25**:371-373.
126. Pibarot, P., Dupuis, J., Grisneaux, E., Cuvelliez, S., Planté, J., Beauregard, G., Bonneau, N., Bouffard, J, Blais D.. Comparison of ketoprofen, oxymorphone hydrochloride, and butorphanol in the treatment of postoperative pain in dogs. *JAVMA* 1997;**211(4)**:438-443.

127. Pibarot, P., Grisneaux, E.. Conséquences physiopathologiques de la douleur chirurgicale. *Pratique médicale et chirurgicale de l'animal de compagnie* 1998;**33(3)** :211-216.
128. Pibarot, P.. L'analgésie post-opératoire. *Compte rendu de la journée thématique Anesthésiologie pour l'Académie de Médecine Vétérinaire du Québec*. Dimanche 10 Mars 1996.
129. Popilskis, S., Kohn, D.E., Laurent, L. et al. Efficacy of epidural morphine versus intravenous morphine for pôtst-thoracotomy pain in dogs. *Journal of veterinary anaesthesia* 1993;**20**:21-25.
130. Reese, C.J., Trotter, E.J., Short, C.E., Erb, H.N., Barlow, L.L.. Assessing the efficacy of perioperative carprofen administration in dogs undergoing surgical repair of a ruptured cranial cruciate ligament. *J Am Anim Hosp Assoc* 2000;**36**:448-455.
131. Reid, J.L., Rubin, P.C.. Peptides and central neural regulation of the circulation. *Physiological Reviews* 1987;**67**:725-749.
132. Robertson, S.A.(1), Some metabolic and hormonal changes associated with general anaesthesia and surgery in the horse. *Equine vet. Journal*1987;**19**:288-294,.
133. Robertson, S.A.(2). Metabolic and hormonal responses to neurolepanalgesia in the horse. *Equine vet. Journal* 1987;**19**:214-217.
134. Rouby, J.J., Andreev, A., Leger, P., Arthaud, M., Landault, C., Vicault, E., Maistre, G., Eurin, J., Gandjbakch, I., Viars, P.. Peripheral vascular effects of thiopental and propofol in humans with artificial hearts. *Anesthesiology* 1991;**75**:32-42.
135. Sanhoury, A.A., Jones, R.S., Dobson, H.. Plasma concentrations of cortisol, testosterone, glucose and blood gases in male goats during anaesthesia with pentobarbitone sodium. *Br Vet J* 1990;**146**:36-42.
136. Scaccianoce, S., Muscolo, L.A., Cigliana, G. et al. Evidence for a specific role of vasopressin in sustaining pituitary-adrenocortical stress response in the rat. *Endocrinology* 1991;**128**:3138-3143.
137. Scheinin, H., Jaakola, M.L., Sjövall, S., Ali-Melkkila, T., Kaukinen, S., Turunen, J., Kanto, J.. Intramuscular dexmedetomidine as premedication for general anesthesia. A comparative multicenter study. *Anesthesiology* 1993;**78**:1065-1075.
138. Sender, P.M., Waterlow, J.C.. Protein turnover in injury. *Nutritional Aspects of Care in the Critical Ill*. Eds Richards JR and Kinney JM, Edinburgh: Churchill Livingstone 1977:177-194.
139. Sessler, D.I., Olofsson, C.I., Rubinstein, E.H., Beebe, J.J.. The thermoregulatory threshold in human during halothane anesthesia. *Anesthesiology* 1988;**68(6)**:836-42.
140. Silver, M., Taylor, P.M.. Adrenocortical response to anaesthesia in sheep. *Proc Physiol Soc* 1988;**407**:108P.
141. Smith, J.D., Allen, S.W., Quandt, J.E., Tackett, R.L.. Indicators of postoperative pain in cats and correlation with clinical criteria. *AJVR* 1996;**57**:1674-1678.
142. Smith, N.T., Calverley, R.K., Prys-Roberts, C., Eger, E.I., II, Jones, C.W.. Impact of nitrous oxide on the circulation during enflurane anesthesia in man. *Anesthesiology* 1978;**48**:345-349.
143. Smith, R., Besser, G.M., Rees, L.H.. The effects of surgery on plasma beta-endorphin and met-enkephalin. *Neuroscience letters* 1985;**55**:17-21.
144. Smythe, G.A., Grunstein, H.S., Bradshaw, J.E., Nicholson, M.V., Compton, P.J.. Relationships between brain noradrenergic activity and blood glucose. *Nature* 1984;**308**:65-67.
145. Snow, D.H.. Metabolic and physiological effects of adrenoreceptor agonists and antagonists in the horse. *Res Vet Sci* 1979;**27**:372-378.

146. Sowers, R.J., Raj, R.P., Hershman, J.M., Carslon, H.E., Mc Callum, R.W.. The effect of stressful diagnostic studies and surgery on anterior pituitary hormone release in man. *Acta Endocrinologica* 1977;**86**:p 25.
147. Steffey, E.P., Howland, D.. Cardiovascular effects of halothane in the horse. *Am J Vet Res* 1978;**39**:611-615.
148. Steffey, E.P., Howland, D.. Comparison of circulatory effects of isoflurane and halothane anaesthesia in horses. *Am J Vet Res* 1980;**41**:821-825.
149. Stevens, W.C., Cromwell, T.H., Halsey, M.J., Eger, E.I., II, Shakespeare, T.F., Bahlman, S.H.. The cardiovascular effect of a new inhalation anesthetic, Forane, in human volunteers at constant arterial carbon dioxide tension. *Anesthesiology* 1971;**35**:8-16.
150. Takahashi, K., Tokumitsu, T., Saigusa, M., Otsuka, Y., Murakami, C.. Speech in the nursing process--an observation on a nursing process record. *Kango Tenbo* 1978;**3(11)**:17-22.
151. Tammisto, T., Takki, S., Nikki, P.. Effects of operative stress on plasma catecholamine levels during neuroleptanalgesia. *Jäättelä.Anaesthesist* 1973;**22**:p 158.
152. Taylor, P.M.(2). Adrenocortical and metabolic responses to halothane and pentobarbitone anaesthesia in sheep. *Journal of Veterinary Anaesthesia* 1998;**25(1)**:62-68.
153. Taylor, P.M., Luna, S.P.L., Dye, A.. b-endorphin immunoreactivity during anaesthesia in equidae. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 2000;**27**:27-35.
154. Taylor, P.M., Luna, S.P.L., Sear, J.W., Wheeler, M.J.. Total intravenous anaesthesia in ponies using médétomidine, ketamine and quaiaphenesin : pharmacokinetics, cardiopulmonary and endocrine effects. *Research in Veterinary Science* 1995;**59**:17-23.
155. Taylor, P.M.. Adrenocortical and metabolic responses to dobutamine infusion during halothane anaesthesia in ponies. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapy* 1998;**21**:282-287.
156. Taylor, P.M.. Endocrine and metabolic effects of hypotension or halothane inhalation in sheep anaesthetized with pentobarbitone. *British Journal of Anaesthesia* 1998;**80**:208-212.
157. Taylor, P.M.. Endocrine and metabolic responses to plasma volume expansion during halothane anaesthesia in ponies. *J. vet. Pharmacology Therapy* 1998;**21**:485-490.
158. Taylor, P.M.. Some aspects of the stress response to anaesthesia and surgery in the horse. PhD Thesis. University of Cambridge 1987.
159. Taylor, P.M.. Stress response to anaesthesia. *British J of Anaesthesia* 1989;**63**:702-709.
160. Taylor, P.M.. Stress responses in ponies during halothane or isoflurane anaesthesia after induction with thiopentone or xylazine/ketamine. *J. vet. Anaesthesia* 1991;**18**:8-13.
161. Taylor, P.M.. The stress response to anaesthesia in ponies : barbiturate anaesthesia. *Equine Veterinary Journal* 1990;**22(5)**:307-312.
162. Telwani, G.A., Rattan, A.K., Mc Donald, J.S.. Role of spinal opioid receptors in the antinociceptive interactions between intrathecal morphine and bupivacaine. *Anesth Analg* 1992;**74**:726-734.
163. Thurmon, J.C., Nelson, D.R., Hartsfield, S.M., et al. Effects of xylazine hydrochloride on urine in cattle. *Acta Vet Scand* 1989;**54**:178-180.
164. Thurmon, J.C., Steffey, E.P., Zinkl, J.G., et al. Xylazine causes transient dose-related hyperglycemia and increased urine volumes in mares. *Am J Vet Res* 1984;**45**:224-227.

165. Thurmon, J.C., Tranquilli, W.J., Benson, G.J., Lumb, W.V., Jones, E.W.(1). Lumb and Jones' Veterinary Anesthesia. Third edition. Eds Thurmon JC, Tranquilli WJ, Benson GJ, 1996:186-209.
166. Thurmon, J.C., Tranquilli, W.J., Benson, G.J., Lumb, W.V., Jones, E.W.(2). Lumb and Jones' Veterinary Anesthesia. Third edition. Eds Thurmon JC, Tranquilli WJ, Benson GJ, 1996:p 863.
167. Tinsley, P.W., Fridland, G.H., Killmar, J.T., Desiderio, D.M.. Purification, characterization, and localization of neuropeptides in the cornea. *Peptides* 1988;**9(6)**:1373-1379.
168. Tranquilli, W.J., Grimm, K.A., Lamont, L.A.. Pain management, 2000:2-10.
169. Trim, C.M., Hanson, R.R.. Effects of xylazine on renal function and plasma glucose in ponies. *Vet Rec* 1986;**118**:65-67.
170. Van Giersbergen, P.L., Lang, H., De Jong, W.. Effects of dynorphin A(1-13) and of fragments of beta-endorphin on blood pressure and heart rate of anesthetized rats. *Can J Physiol Pharmacol* 1991;**69**:327-333.
171. Vermes, M., Hohenegger, M., Mauritz, W., Redl, G., Sporn, P., Eiselsberg, P.. Serum vasopressin (AVP) levels in polyuric brain-dead organ donors. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci* 1990;**239(4)**:267-9.
172. Viguier, E.. L'analgésie post-opératoire. *Point Vétérinaire* 1993;**25**:383-395.
173. Virtanen, R.. Pharmacological profiles of medetomidine and its antagonist, atipemazole. *Acta Vet Scand* 1989;**85**:29-37.
174. Viru, A.. Plasma hormones and physical exercise. *Int J Sports Med* 1992;**13(3)**:201-9.
175. Wagner, A.E.. Stress associated with anesthesia and surgery in Muir, W.W., Hubbell, J.A.E.. Equine anesthesia, monitoring and emergency therapy. Saint Louis, Mosby-Year book, Toronto, 1991. 515p. 107-108.
176. Wagner, A.E., Bednarski, R.M., Muir, W.W.. Hemodynamic effects of carbon dioxide during intermittent positive-pressure ventilation in horses. *Am J Vet Res* 1990;**51(12)**:1922-1929.
177. Wagner, A.E., Walton, J.A., Hellyer, P.W., Gaynor, J.S., Mama, K.R.. Use of low doses of ketamine administered by constant rate infusion as an adjunct for postoperative analgesia in dogs. *JAVMA* 2002;**221**:72-75.
178. Wagner, R.L., White, P.F., Kan P.B., Rosenthal, M.H., Feldman, D.. Inhibition of adrenal steroidogenesis by the anesthetic etomidate. *N Eng J Med* 1984;**310**:1415-1421.
179. Watkins, J., Salo, M.(1). Trauma, Stress and Immunity in Anaesthesia and Surgery. 1982:141-143.
180. Watkins, J., Salo, M.(2). Trauma, Stress and Immunity in Anaesthesia and Surgery. 1982:158-208.
181. Weaver, B.M., Lunn, C.E.M., Staddon, G.E.. Muscle perfusion in the horse. *Equine Vet J* 1984;**16**:66-68.
182. Woolf, L.I., Groves, A.C., Moore, J.P., Duff, J.H., Finley, R.J., Loomer, R.L.. Arterial plasma amino acids in patients with serious postoperative infection and in patients with major fractures. *Surgery* 1976;**79**:p 283
183. Woolfson, A.M.J., Heatley, R.V., Allison, S.P.. Insulin to inhibit protein catabolism after injury. *New England Journal of Medicine* 1979;**300**:p 14.
184. Wright, P.D.. Glucose homeostasis following injury. *Annals of the Royal College of Surgeons of England* 1979;**61**:427.

185. Xu, R.K., Zhou, Y.Z., Huang, M.Y., Shan, H.M., Wang, Y., Guo, C.H., Han, X.S.. Regulatory role of galanin on prolactin and beta-endorphin release from anterior pituitary lobe of rat. *Sheng Li Xue Bao* 1995;**47(1)**:65-72.
186. Zudaire, E., Cuttitta, F., Martinez, A.. Regulation of pancreatic physiology by adrenomedullin and its binding protein. *Regul Pept* 2003;**112(1-3)**:121-130.