



**HAL**  
open science

# Étude des effets cardiovasculaires liés à l'administration topique de phényléphrine collyre chez le chien anesthésié

Roxanne Villain

► **To cite this version:**

Roxanne Villain. Étude des effets cardiovasculaires liés à l'administration topique de phényléphrine collyre chez le chien anesthésié. Médecine vétérinaire et santé animale. 2023. dumas-04214922

**HAL Id: dumas-04214922**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04214922v1>**

Submitted on 22 Sep 2023

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

# ETUDE DES EFFETS CARDIOVASCULAIRES LIES A L'ADMINISTRATION TOPIQUE DE PHENYLEPHRINE COLLYRE CHEZ LE CHIEN ANESTHESIE

---

THESE D'EXERCICE

pour obtenir le titre de  
DOCTEUR VETERINAIRE

DIPLOME D'ETAT

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

*par*

**VILLAIN Roxanne, Emilie, Mireille**

**Directrice de thèse : Mme Géraldine JOURDAN**

---

## JURY

PRESIDENT :  
**M. Christian VIRENQUE**

Professeur à l'Université Paul Sabatier de TOULOUSE

ASSESEURS :  
**Mme Géraldine JOURDAN**  
**M. Jean-Yves DOUET**

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



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

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

**Directeur : Professeur Pierre SANS**

**PROFESSEURS CLASSE  
EXCEPTIONNELLE**

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

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

- Mme **BOURGES-ABELLA Nathalie**, *Histologie, anatomie pathologique*
- Mme **CADIERGUES Marie-Christine**, *Dermatologie vétérinaire*
- M. **DUCOS Alain**, *Zootecnie*
- M. **FOUCRAS Gilles**, *Pathologie des ruminants*
- M. **GUERRE Philippe**, *Pharmacie et toxicologie*
- M. **JACQUIET Philippe**, *Parasitologie et maladies parasitaires*
- Mme **LACROUX Caroline**, *Anatomie pathologique, animaux d'élevage*
- Mme **LETRON-RAYMOND Isabelle**, *Anatomie pathologique*
- M. **LEFEBVRE Hervé**, *Physiologie et thérapeutique*
- M. **MAILLARD Renaud**, *Pathologie des ruminants*
- Mme **MEYNADIER Annabelle**, *Alimentation animale*

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

- Mme **BOULLIER Séverine**, *Immunologie générale et médicale*
- Mme **CAMUS Christelle**, *Biologie cellulaire et moléculaire*
- M. **CORBIERE Fabien**, *Pathologie des ruminants*
- Mme **DIQUELOU Armelle**, *Pathologie médicale des équidés et des carnivores*
- M. **MATHON Didier**, *Pathologie chirurgicale*
- M. **MOGICATO Giovanni**, *Anatomie, imagerie médicale*
- M. **NOUVEL Laurent**, *Pathologie de la reproduction*
- Mme **PAUL Mathilde**, *Epidémiologie, gestion de la santé des élevages avicoles*
- M. **VOLMER Romain**, *Microbiologie et infectiologie*

## **MAITRES DE CONFERENCES HORS CLASSE**

- M. **BERGONIER Dominique**, *Pathologie de la reproduction*  
Mme **BIBBAL Delphine**, *Hygiène et industrie des denrées alimentaires d'origine animale*  
M. **JAEG Jean-Philippe**, *Pharmacie et toxicologie*  
M. **LYAZRHI Faouzi**, *Statistiques biologiques et mathématiques*  
Mme **PALIERNE Sophie**, *Chirurgie des animaux de compagnie*  
Mme **PRIYMENKO Nathalie**, *Alimentation*

## **MAITRES DE CONFERENCES CLASSE NORMALE**

- M. **ASIMUS Erik**, *Pathologie chirurgicale*  
Mme **BRET Lydie**, *Physique et chimie biologiques et médicales*  
Mme **BOUHSIRA Emilie**, *Parasitologie, maladies parasitaires*  
M. **CARTIAUX Benjamin**, *Anatomie, imagerie médicale*  
M. **COMBARROS Daniel**, *Dermatologie vétérinaire*  
M. **CONCHOU Fabrice**, *Imagerie médicale*  
Mme **DANIELS Hélène**, *Immunologie, bactériologie, pathologie infectieuse*  
Mme **DAVID Laure**, *Hygiène et industrie des aliments*  
M. **DIDIMO IMAZAKI Pedro**, *Hygiène et industrie des aliments*  
M. **DOUET Jean-Yves**, *Ophtalmologie vétérinaire et comparée*  
Mme **FERRAN Aude**, *Physiologie*  
M. **FUSADE-BOYER**, *Microbiologie et infectiologie*  
Mme **GRANAT Fanny**, *Biologie médicale animale*  
Mme **JOURDAN Géraldine**, *Anesthésie, analgésie*  
M. **JOUSSERAND Nicolas**, *Médecine interne des animaux de compagnie*  
Mme **LALLEMAND Elodie**, *Chirurgie des équidés*  
Mme **LAVOUE Rachel**, *Médecine Interne*  
M. **LE LOC'H Guillaume**, *Médecine zoologique et santé de la faune sauvage*  
M. **LIENARD Emmanuel**, *Parasitologie et maladies parasitaires*  
Mme **MEYNAUD-COLLARD Patricia**, *Pathologie chirurgicale*  
Mme **MILA Hanna**, *Elevage des carnivores domestiques*  
M. **VERGNE Timothée**, *Santé publique vétérinaire, maladies animales règlementées*  
Mme **WASET-SZKUTA Agnès**, *Production et pathologie porcine*

## **INGENIEURS DE RECHERCHE**

- M. **AUMANN Marcel**, *Urgences, soins intensifs*  
M. **AUVRAY Frédéric**, *Santé digestive, pathogénie et commensalisme des entérobactéries*  
M. **CASSARD Hervé**, *Pathologie des ruminants*  
M. **CROVILLE Guillaume**, *Virologie et génomique cliniques*  
Mme **DIDIER Caroline**, *Anesthésie, analgésie*  
M. **DELPONT Mattias**, *Clinique Aviaire*  
Mme **DUPOUY GUIRAUTE Véronique**, *Innovations thérapeutiques et résistances*  
Mme **GAILLARD Elodie**, *Urgences, soins intensifs*  
Mme **GEFFRE Anne**, *Biologie médicale animale et comparée*  
Mme **GRISEZ Christelle**, *Parasitologie et maladies parasitaires*  
Mme **JEUNESSE Elisabeth**, *Bonnes pratiques de laboratoire*  
Mme **LAYSSOL-LAMOUR Catherine**, *Imagerie Médicale*  
Mme **POUJADE Agnès**, *Anatomie pathologique Vétérinaire*  
Mme **PRESSANTI Charline**, *Dermatologie vétérinaire*  
M. **RAMON PORTUGAL Felipe**, *Innovations thérapeutiques et résistances*  
M. **REYNOLDS Brice**, *Médecine interne des animaux de compagnie*  
Mme **ROUCH BUCK Pétra**, *Médecine préventive*  
Mme **SAADA Chloé**, *Gestion intégrée de la santé des ruminants*

# Remerciements

Que soit ici exprimée toute ma reconnaissance à

**Monsieur le Professeur Christian VIRENQUE,**

Professeur des Universités Paul Sabatier de Toulouse, Praticien hospitalier

*Anesthésie*

Qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence du jury de cette thèse

Hommages respectueux.

**Madame le Docteur Géraldine JOURDAN,**

Maître de conférences de l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse

*Anesthésie-Réanimation*

Qui m'a proposé le sujet de cette thèse, qui m'a guidée tout au long de ce travail avec bienveillance et m'a transmis un grand intérêt pour sa discipline.

Sincères remerciements.

Enfin, j'adresse mes remerciements et toute ma sympathie à

**Monsieur le Professeur Jean-Yves DOUET,**

Maître de Conférences de l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse

*Ophtalmologie*

Qui a aimablement accepté de faire partie du jury de thèse et a pu aider à la réalisation de ce travail.

Remerciements chaleureux.



# Table des matières

<b>Table des matières</b>	<b>1</b>
<b>Table des figures</b>	<b>5</b>
<b>Table des tableaux</b>	<b>7</b>
<b>Liste des abréviations</b>	<b>9</b>
<b>Introduction</b>	<b>13</b>

## **Partie I - Synthèse bibliographique**

<b>1. Présentation de la phényléphrine</b>	<b>15</b>
1.1. Pharmacologie et mécanisme d'action de la phényléphrine	15
1.2. Pharmacocinétique de la forme collyre	17
1.3. Indications	18
1.3.1. Indications générales	18
1.3.2. Indications en ophtalmologie vétérinaire canine	18
1.3.2.1. <i>Mydriase qualitative et durable</i>	18
1.3.2.2. <i>Vasoconstriction périphérique</i>	19
1.3.2.3. Synthèse des indications ophtalmologiques de la phényléphrine collyre chez le chien	20
<b>2. Effets non recherchés de la phényléphrine collyre</b>	<b>21</b>
2.1. Effets non recherchés locaux	21
2.2. Effets non recherchés systémiques	22
2.2.1. En médecine humaine	22
2.2.2. En médecine vétérinaire	22
<b>3. La nécessité de caractériser les effets cardiovasculaires peranesthésiques de la phényléphrine collyre chez le chien</b>	<b>24</b>

## **Partie II - Etude expérimentale**

<b>1. Objectifs de l'étude</b>	<b>27</b>
<b>2. Matériels et méthodes</b>	<b>28</b>
2.1. Population	28
2.1.1. Critères d'inclusion	28
2.1.2. Critères d'exclusion	28
2.2. Design expérimental général	29
2.3. Chronologie de l'étude	30



2.4. Variables anesthésiques	34
2.4.1. Temps anesthésiques	34
2.4.2. Protocole anesthésique	34
2.5. Administration de phényléphrine collyre	35
2.5.1. Administration à visée mydriatique	35
2.5.2. Administration à visée vasoconstrictrice locale	35
2.6. Variables cardiovasculaires	36
2.6.1. Oscillométrie et pression artérielle moyenne	36
2.6.2. Electrocardiogramme et fréquence cardiaque	36
2.7. Traitement des données et statistiques	37
2.7.1. Etude de l'évolution des variables cardiovasculaire	37
2.7.2. Analyse événementielle	38
2.7.3. Analyse statistique	39
2.8. Sondages	39
<b>3. Résultats</b>	<b>40</b>
3.1. Données démographiques	40
3.1.1. Groupes et sous-groupes	40
3.1.2. Données épidémiocliniques	42
3.2. Variables anesthésiques et chirurgicales	44
3.2.1. Procédures chirurgicales	44
3.2.2. Médicaments composant le protocole anesthésique	45
3.2.3. Durée de l'anesthésie générale et de la chirurgie	47
3.3. Doses cumulées de phényléphrine	48
3.4. Evolution temporelle de la pression artérielle moyenne	50
3.4.1. Evolution de la pression artérielle moyenne au cours du temps au sein de chaque sous-groupe	50
3.4.2. Evolution temporelle moyenne de la pression artérielle moyenne comparée entre l'ensemble des sous-groupes recevant un $\alpha$ 2-agoniste	52
3.4.3. Evolution temporelle de la pression artérielle moyenne suivant l'administration de phényléphrine collyre	54
3.5. Evolution temporelle de la fréquence cardiaque	56
3.5.1. Evolution de la fréquence cardiaque au cours du temps au sein de chaque sous-groupe	56
3.5.2. Evolution temporelle moyenne de la fréquence cardiaque comparée entre l'ensemble des sous-groupes recevant un $\alpha$ 2-agoniste	58
3.5.3. Evolution temporelle de la fréquence cardiaque suivant l'administration de phényléphrine collyre	60
3.6. Evolution conjointe de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle au cours du temps	62

3.7. Analyse événementielle	64
3.7.1. Événements interventionnels	64
3.7.2. Événements cardiovasculaires	64
<b>4. Discussion</b>	<b>67</b>
<b>Bibliographie</b>	<b>77</b>
<b>Annexe 1 : Modèle du protocole expérimental utilisé lors du suivi anesthésique des chiens de l'étude</b>	<b>87</b>
<b>Annexe 2 : Réponses de l'enquête réalisée auprès des étudiants de l'ENVT portant sur leurs connaissances sur la phényléphrine (réalisée du 24/01/2023 au 16/03/2023)</b>	<b>89</b>
<b>Annexe 3 : Réponses de l'enquête réalisée auprès de vétérinaires spécialisés en ophtalmologie portant sur leur utilisation de la phényléphrine collyre dans le contexte chirurgical ophtalmologique (réalisée du 24/01/2023 au 16/03/2023)</b>	<b>93</b>



# Table des figures

<b>Figure 1</b>	Formule moléculaire semi-développée de la phényléphrine par Jü, travail personnel, d'après Gaglia (Gaglia 1974)	15
<b>Figure 2</b>	Carte mentale résumant la pharmacodynamie, la pharmacocinétique et les indications de la phényléphrine collyre chez le chien	20
<b>Figure 3</b>	Protocole expérimental de l'étude	33
<b>Figure 4</b>	Répartition de l'effectif de l'étude au sein des groupes et des sous-groupes	41
<b>Figure 5</b>	Evolution individuelle de la PAM (moyenne $\pm$ écart-type) au cours du temps au sein des sous-groupes	51
<b>Figure 6</b>	Evolution moyenne de la PAM (moyenne $\pm$ écart-type) des sous-groupes prémédiqués avec un $\alpha$ 2-agoniste (Témoin/ $\alpha$ 2, PHEperAG/ $\alpha$ 2 et PHEpréAG/ $\alpha$ 2)	53
<b>Figure 7</b>	Evolution moyenne de la PAM (moyenne $\pm$ écart-type) des groupes PHEperAG et PHEpréAG suite à l'administration topique de phényléphrine	55
<b>Figure 8</b>	Evolution individuelle de la FC (moyenne $\pm$ écart-type) au cours du temps au sein des sous-groupes	57
<b>Figure 9</b>	Evolution moyenne de la FC (moyenne $\pm$ écart-type) des sous-groupes prémédiqués avec un $\alpha$ 2-agoniste (Témoin/ $\alpha$ 2, PHEperAG/ $\alpha$ 2 et PHEpréAG/ $\alpha$ 2)	59
<b>Figure 10</b>	Evolution moyenne de la FC (moyenne $\pm$ écart-type) des groupes PHEperAG et PHEpréAG suite à l'administration topique de phényléphrine	61
<b>Figure 11</b>	Evolution individuelle de la PAM en fonction de la FC au cours des temps anesthésiques pour l'ensemble des chiens de l'étude	63
<b>Figure 12</b>	Pourcentage d'hypertension et de bradycardie modérées à sévères au cours de chaque période anesthésique au sein des sous-groupes	65
<b>Figure 13</b>	Résumé des réponses données par 203 étudiants de l'ENVT portant sur leur connaissance de la phényléphrine (Annexe 2)	91
<b>Figure 14</b>	Réponses de l'enquête réalisée auprès de vétérinaires spécialisés en ophtalmologie sur leur utilisation peropératoire de phényléphrine collyre (Annexe 3)	96



# Table des tableaux

<b>Tableau 1</b>	Plan thérapeutique local préopératoire des chiens admis pour une chirurgie de la cataracte	30
<b>Tableau 2</b>	Statut ASA (d'après McMillan, Brearley 2013)	31
<b>Tableau 3</b>	Données épidémiocliniques au sein des sous-groupes	43
<b>Tableau 4</b>	Procédures chirurgicales au sein des sous-groupes	44
<b>Tableau 5</b>	Doses (moyenne $\pm$ écart-type) et voies d'administration des médicaments constituant le protocole anesthésiques des chiens des sous-groupes	46
<b>Tableau 6</b>	Durées des procédures anesthésiques (en médiane [min; max]) allant de T0 à Text et chirurgicales au sein des sous-groupes	47
<b>Tableau 7</b>	Classement des chiens par ordre croissant de dose cumulée de phényléphrine reçue	49
<b>Tableau 8</b>	Tmax et Tmin au sein des sous-groupes ayant reçu de la phényléphrine collyre en comparaison avec la littérature	69
<b>Tableau 9</b>	Identification et classification des limites de l'étude	73



## Liste des abréviations

ACP	Acépromazine
AG	Anesthésie générale
AHAA	American Animal Hospital Association
ANOVA	Analyse de la variance (Analyse of variance)
ASA	American Society of Anesthesiologists
bpm	Battements par minute (Unité de Fréquence cardiaque)
CES	Certificat d'études supérieures
CHUVAC	Centre Hospitalier Universitaire Vétérinaire des Animaux de Compagnie
DE	Diplôme d'école
DESV	Diplôme d'études spécialisées vétérinaires
ECG	Électrocardiogramme
ECVO	European College of Veterinary Ophthalmologists
ENVT	Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
FC	Fréquence cardiaque
I	Induction (Temps anesthésique)
IM	Intramusculaire
IV	Intraveineux
M	Maintenance anesthésique (Temps anesthésique)
M1	Premier tiers de la maintenance (Temps anesthésique)
M2	Second tiers de la maintenance (Temps anesthésique)
M3	Troisième tiers de la maintenance (Temps anesthésique)
mmHg	Millimètre de mercure (Unité de Pression artérielle)
NEC	Note d'état corporelle
P	Prémédication (Temps anesthésique)
PA	Pression artérielle
PAM	Pression artérielle moyenne
PerAG	Période peranesthésique: durant l'anesthésie générale
PostAG	Période postanesthésique: après l'arrêt de l'isoflurane, le chien est en train de se réveiller



PréAG	Période préanesthésique: avant l'administration de la prémédication, le chien est encore vigile
R	Réveil (Temps anesthésique)
T <sub>0</sub>	Temps au début de l'expérience avant toute administration de médicament, le chien est vigile
T <sub>ext</sub>	Temps à l'extubation (en prenant T <sub>0</sub> = 0)
T <sub>max</sub>	Temps durant lequel la valeur de pression artérielle moyenne est maximale après l'administration topique de phényléphrine (en prenant T <sub>Phe</sub> = 0)
T <sub>min</sub>	Temps durant lequel la valeur de fréquence cardiaque est minimale après l'administration topique de phényléphrine (en prenant T <sub>Phe</sub> = 0)
T <sub>Phe</sub>	Temps à la première administration de phényléphrine collyre





# Introduction

La phényléphrine est un vasopresseur sympathomimétique d'effet adrénergique  $\alpha_1$  dominant (Long, Kirby 2008). Elle est indiquée en réanimation vétérinaire par voie intraveineuse pour lutter contre l'hypotension (Brillman et al. 1987). En ophtalmologie vétérinaire canine, elle est majoritairement utilisée par voie topique oculaire sous forme de collyre. Les effets recherchés dépendent du type de chirurgie (Heath 1936; Gelatt, Gilger, Kern 2013, p. 425-426). Elle est un dilatateur pupillaire efficace chez le chien, souvent utilisée en association avec du tropicamide. Lors d'une chirurgie de cataracte, la phényléphrine permet d'obtenir une mydriase qualitative et durable (Kovalcuka et al. 2017; Haddad, Moyer, Riley 1970; Heath 1936). Lors des autres chirurgies, elle peut servir en prophylaxie peropératoire pour limiter les saignements en provoquant une vasoconstriction périphérique (Heath 1936; Gelatt, Gilger, Kern 2013, p. 425-426). Par cette voie, elle engendre de plus des effets systémiques secondaires qui sont connus et décrits chez l'homme comme chez le chien (Heath 1936; Solosko, Smith 1972; Fraunfelder, Scafidi 1978; Kumar et al. 1985; Fraunfelder, Fraunfelder, Jensvold 2002; Herring, Jacobson, Pickett 2004; Martin-Flores et al. 2010; Baldo, Travan 2022). En 2004, Herring et al. ont étudié les effets cardiovasculaires de la phényléphrine collyre chez le chien vigile. Cette utilisation du collyre correspond à celle faite lors de la réalisation d'un examen du fond d'œil en pratique ophtalmologique courante et lors du diagnostic du syndrome de Claude Bernard-Horner. Les auteurs ont démontré sur 9 chiens sains que l'administration topique de phényléphrine s'accompagne d'une hypertension artérielle systémique associée à une bradycardie réflexe (Herring, Jacobson, Pickett 2004). En 2021, Schvitz a réalisé une étude rétrospective sur 17 chiens ayant reçu un collyre à base de phényléphrine durant une chirurgie de l'œil ou de ses annexes. Il a obtenu des effets cardiovasculaires maximums 20 minutes après l'administration du collyre, indépendamment de la dose (Schvitz 2021).

L'hypertension et la bradycardie que peut générer le collyre sont des événements majeurs lors d'une anesthésie et la stabilisation du patient peut être compliquée. Elles sont source importante de complications per et post-opératoires (Grubb et al. 2020; Aronow 2017; LeBlanc, Stepien, Bentley 2011; Tranquilli et al. 2007; O'Rourke, Bishop 1971). Les conséquences de l'application topique de phényléphrine sur la gestion anesthésique du chien sont encore mal connues.

Notre travail fait suite aux observations des vétérinaires anesthésistes du Centre Hospitalier Universitaire Vétérinaire des Animaux de Compagnie (CHUVAC) de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse (ENVT) d'événements cardiovasculaires potentiellement morbides lors d'utilisation de phényléphrine en collyre au cours de l'anesthésie générale chez le chien. Ces événements comprennent des arrêts cardiaques pour les cas les plus graves, et plus fréquemment une instabilité cardiovasculaire à savoir hypertension artérielle systémique et bradycardie.

Notre étude poursuit ainsi le travail rétrospectif effectué par Schvitz, en effectuant cette fois une étude prospective. Elle a pour objectif, d'une part, de compléter les connaissances sur les effets cardiovasculaires non recherchés de la phényléphrine collyre durant l'anesthésie générale du chien, afin de prévenir et gérer au mieux le risque anesthésique. D'autre part, elle tend à remettre d'actualité ce sujet et à sensibiliser le monde vétérinaire à savoir les étudiants, les infirmières et les praticiens aux risques systémiques liés à l'utilisation de collyres oculaires.

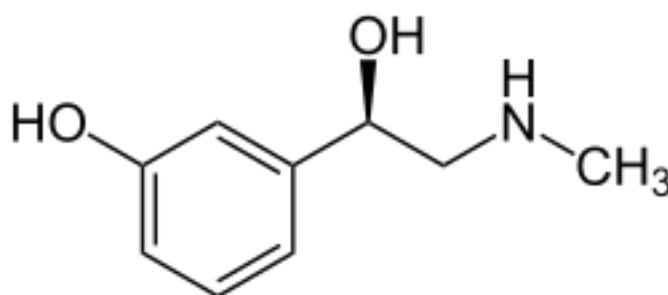
Après une étude bibliographique sur l'utilisation de la phényléphrine collyre en médecine vétérinaire canine, seront décrits puis discutés les résultats de l'étude prospective portant sur 18 chiens présentés pour chirurgie ophtalmologique au CHUVAC de l'ENVT.

# Partie I - Synthèse bibliographique

## 1. Présentation de la phényléphrine

### 1.1. Pharmacologie et mécanisme d'action de la phényléphrine

La phényléphrine ou (R)-3-[1-hydroxy-2-(méthylamino)éthyl]phénol ou 3-hydroxy- $\alpha$ -[(méthylamino)méthyl]-benzeneméthanol est une molécule de la famille des phényléthylamines. Elle possède une amine lui conférant une activité sympathomimétique non catécholaminergique (Figure 1). La phényléphrine est hydrosoluble et possède un pKa1 de 8,77 et un pKa2 de 9,84 (Gaglia 1974).



*Figure 1 : Formule moléculaire semi-développée de la phényléphrine par Jü, travail personnel, d'après Gaglia (Gaglia 1974)*

La phényléphrine agit sur des récepteurs appelés adrénorécepteurs. Ils appartiennent au système sympathique qui a notamment pour fonction de diriger l'apport sanguin dans le corps. Les adrénorécepteurs se localisent sur les muscles lisses entre autres dans la paroi des artères, veines, vaisseaux coronariens et sur le myocarde. Il existe différents types d'adrénorécepteur. La phényléphrine a une affinité forte pour les récepteurs adrénergiques  $\alpha$  et tout particulièrement  $\alpha_1$ . Une fois activé par la phényléphrine, le récepteur  $\alpha$  entraîne la libération de calcium intracellulaire par une suite de réactions métaboliques et déclenche ainsi la contraction du muscle lisse sur lequel il se trouve.

La phényléphrine agit principalement comme vasopresseur en induisant la contraction des muscles lisses vasculaires par la stimulation des adrénorécepteurs  $\alpha_1$  (Long, Kirby 2008). L'augmentation de pression artérielle (PA) qui en résulte peut être légère, modérée à sévère jusqu'à être qualifiée d'hypertension artérielle. Chez le chien anesthésié, les seuils d'hypertension sont variables mais elle peut être considérée comme modérée pour une pression artérielle moyenne (PAM) supérieure à 120 mmHg et sévère au-delà de 140 mmHg (Grubb et al. 2020; Tranquilli et al. 2007). Au niveau oculaire, l'hypertension artérielle augmente le risque de saignements périopératoires, d'hémorragie choroïdienne expulsive peropératoire (risque nettement diminué depuis l'utilisation de phacoémulsificateur) et est à l'origine d'hémorragies rétinienne et des décollements de rétine (Gelatt, Gilger, Kern 2013; LeBlanc, Stepien, Bentley 2011). De plus, la vasoconstriction périphérique provoquée par la phényléphrine peut causer une hypoxie. L'hypoxie sévère peut aboutir à une ischémie cardiaque dont la complication ultime est l'arrêt cardiaque, et conduire au niveau du cerveau à un accident vasculaire cérébral ischémique et au niveau des reins à une insuffisance rénale (Grubb et al. 2020; Aronow 2017; Tranquilli et al. 2007).

Une diminution de la fréquence cardiaque (FC) est observée suite à une élévation de PA par baroréflexe pour rétablir une pression physiologique (Cowley, Liard, Guyton 1973). Le débit cardiaque diminue, pouvant générer une hypotension et donc une hypoperfusion tissulaire (Grubb et al. 2020; Tranquilli et al. 2007; O'Rourke, Bishop 1971). La fréquence cardiaque peut diminuer légèrement, modérément ou sévèrement, jusqu'à être qualifiée de bradycardie. Chez le chien anesthésié, la bradycardie est qualifiée de modérée lorsque la FC est inférieure à 60 bpm et sévère en dessous de 40 bpm (Grubb et al. 2020; Tranquilli et al. 2007).

La phényléphrine a de plus des propriétés locales mydriatiques en induisant la contraction des fibres radiales du muscle dilatateur de la pupille possédant des récepteurs adrénergiques  $\alpha_1$  agonistes (Long, Kirby 2008). Par ailleurs, elle peut stimuler les adrénorécepteurs  $\alpha_2$  du système cardiovasculaire qui sont à l'origine principalement d'une veinoconstriction. Un effet  $\beta_1$  et  $\beta_2$  est également décrit dans la littérature lorsque la phényléphrine est administrée à forte dose par voie intraveineuse. L'effet  $\beta_1$  se traduit principalement par une augmentation de la FC et de la contractilité cardiaque. L'effet  $\beta_2$  quant à lui correspond à une bronchodilatation, une dilatation des vaisseaux sanguins et ainsi une augmentation de la perfusion cardiaque (Long, Kirby 2008).

## 1.2. Pharmacocinétique de la forme collyre

Quatre voies de passage des collyres ophtalmologiques ont été clairement identifiées : la diffusion passive transcornéenne, l'absorption par les vaisseaux conjonctivaux et épiscléaux, l'absorption naso-lacrymale et l'absorption pharyngée (Gelatt, Gilger, Kern 2013; Salminen 1990). La forme collyre la plus fréquemment utilisée de la phényléphrine, à savoir la NEOSYNEPHRINE® FAURE, est une solution aqueuse avec un pH basique de 8,75, une osmolalité de 275 mOsm/kg et une viscosité faible (Mazet 2012). Le pH du collyre et des larmes des chiens étant inférieur au pKa1 de la phényléphrine, la molécule est principalement sous forme ionique lorsqu'elle est appliquée sur la cornée (Beckwith-Cohen et al. 2014). La phényléphrine étant hydrosoluble, son passage transcellulaire est limité et la biodisponibilité oculaire est supposée faible (inférieur à 10%), mais aucune étude ne fait mention de sa valeur exacte chez le chien (Gaglia 1974).

Différents facteurs peuvent favoriser le passage systémique de la phényléphrine appliquée localement. Il a été montré chez le lapin que le passage transcornéen et le métabolisme de la phényléphrine sont diminués en l'absence de lésion cornéenne. Un ulcère ou un oedème cornéen favoriserait donc le passage transcornéen de la phényléphrine par disparition ou modification de la barrière épithéliale lipophile et par diminution du métabolisme de la phényléphrine (Antoine, Edelhauser, O'Brien 1984). L'anesthésie générale est également un élément favorisant le passage systémique des médicaments appliqués sur la cornée en réduisant la sécrétion lacrymale et ainsi en limitant la dilution des collyres (Herring et al. 2000).

Enfin, il a été montré chez l'homme qu'une partie de la phényléphrine collyre appliquée sur la cornée rejoint la circulation systémique. En effet, sur 20 patients humains admis pour chirurgie vitréo-rétinienne ayant reçu le collyre, Kumar et al. ont pu mettre en évidence la présence de la molécule dans la circulation générale par Chromatographie Liquide Haute Performance. La concentration plasmatique maximale était atteinte entre 10 et 20 minutes après l'application du collyre, et la molécule était détectable au moins 60 minutes (Kumar et al. 1985). De plus, le temps de demi-vie a été estimé à 90 minutes par dosage de la phényléphrine dans l'humeur aqueuse de lapin in vitro et in vivo (Antoine, Edelhauser, O'Brien 1984). Aucune étude ne s'est intéressée au dosage plasmatique de la phényléphrine chez le chien suite à son application topique, mais les durées citées précédemment sont cohérentes avec les observations cliniques (Kovalcuka et al. 2017; Heath 1936).



## **1.3. Indications**

### **1.3.1. Indications générales**

A ce jour la phényléphrine est commercialisée sous cinq formulations différentes, à savoir en collyre (NEOSYNEPHRINE<sup>®</sup> FAURE 10 %, 5 % ou 2,5 %), en solution injectable intracaméculaire en association avec du chlorhydrate de lidocaïne et du tropicamide (MYDRANE<sup>®</sup>), en insert ophtalmique associée avec du tropicamide (MYDRIASERT<sup>®</sup>), en solution injectable (PHENYLEPHRINE AGUETTANT<sup>®</sup>, PHENYLEPHRINE RENAUDIN<sup>®</sup>) et en solution pour instillation intranasale en association avec du Benzalkonium chlorure (HUMOXAL<sup>®</sup>). Aucune de ces formes ne possède une autorisation de mise sur le marché vétérinaire.

Initialement, la phényléphrine a été employée par voie intraveineuse pour traiter les hypotensions. Son efficacité en réanimation est comparable à celle de l'adrénaline d'après une étude prospective de cohorte réalisée sur 18 chiens (Brillman et al. 1987). Elle est aujourd'hui majoritairement utilisée pour son action locale.

### **1.3.2. Indications en ophtalmologie vétérinaire canine**

La phényléphrine sous sa forme collyre sert en ophtalmologie canine à l'obtention d'une mydriase ou d'une vasoconstriction périphérique.

#### **1.3.2.1. Mydriase qualitative et durable**

Le collyre est principalement utilisé en ophtalmologie canine pour ses propriétés mydriatiques.

En pratique courante, la mydriase facilite la réalisation d'un examen du fond d'œil dans le cadre de traumatisme oculaire, de cataracte ou lors d'hypertension artérielle systémique. Elle peut servir également lors d'examens complémentaires tels que l'électrorétinogramme et l'angiographie rétinienne (Gelatt, Gilger, Kern 2013). Lors du diagnostic d'un syndrome de Claude Bernard-Horner, l'application topique de phényléphrine chez le chien vigile permet de localiser la lésion ganglionnaire : la résolution rapide du myosis est compatible avec une lésion post-ganglionnaire, la persistance du myosis dans les 20 minutes suivant l'administration du collyre est compatibles avec une lésion pré-ganglionnaire (Simpson, Williams, Cherubini 2015).

La mydriase peut également avoir une visée thérapeutique. La phényléphrine collyre peut être administrée au cours de la période préopératoire dans le cadre de chirurgies intraoculaires nécessitant d'accéder à la chambre postérieure de l'œil, comme lors des chirurgies de cataracte. La mydriase doit ainsi être qualitative et persister sur la durée de l'intervention. De plus, elle permet de limiter le risque de développer des synéchies postérieures postopératoires (Gelatt, Gilger, Kern 2013, p. 425-426).

La mydriase provoquée par l'administration de phényléphrine collyre est durable. En effet, d'après l'étude de Heath menée en 1936, la mydriase est obtenue chez le chien dès 10 minutes après l'administration du collyre et peut durer de 90 minutes à 4,5 heures voire 6 à 8 heures suivant la sensibilité du patient (Heath 1936). Cette mydriase est de plus qualitative. En 2017, Kovalcuka et al. ont mesuré sur 40 chiens sains une augmentation maximale du diamètre pupillaire de 25,3 % enregistrée 60 minutes après l'application du collyre (Kovalcuka et al. 2017). La taille de mydriase semble corrélée positivement à la concentration du collyre en phényléphrine d'après l'étude d'Haddad et al. (Haddad, Moyer, Riley 1970). La phényléphrine collyre peut être administrée en association avec d'autres mydriatiques locaux pour augmenter la durée et la taille de la mydriase. L'association la plus fréquente fait intervenir un parasympholytique de synthèse, le tropicamide.

### **1.3.2.2. Vasoconstriction périphérique**

L'effet vasoconstricteur périphérique de la phényléphrine collyre a pour qualités de décongestionner et de limiter l'inflammation locale.

D'après l'étude de Heath réalisée en 1936, l'effet constricteur est notable 90 secondes après l'administration du collyre chez le chien et peut durer entre 2 et 6 heures (Heath 1936).

Certains ophtalmologues utilisent la phényléphrine collyre en consultation lors d'hyperhémie chez le chien afin de déterminer son origine : la disparition de la rougeur suite à l'administration du collyre signe une origine conjonctivale (Gelatt, Gilger, Kern 2013, p. 425-426).

En prophylaxie peropératoire, la vasoconstriction induite par la phényléphrine collyre peut être recherchée pour limiter les saignements peropératoires (Gelatt, Gilger, Kern 2013, p. 425-426).

### 1.3.2.3. Synthèse des indications ophtalmologiques de la phényléphrine collyre chez le chien

La Figure 2 résume à l'aide d'une carte mentale les éléments de pharmacodynamie et de pharmacocinétique de la phényléphrine évoqués dans les parties précédentes et les indications du collyre.

Cette figure a pour objectif d'aider le lecteur à relier les éléments entre eux.

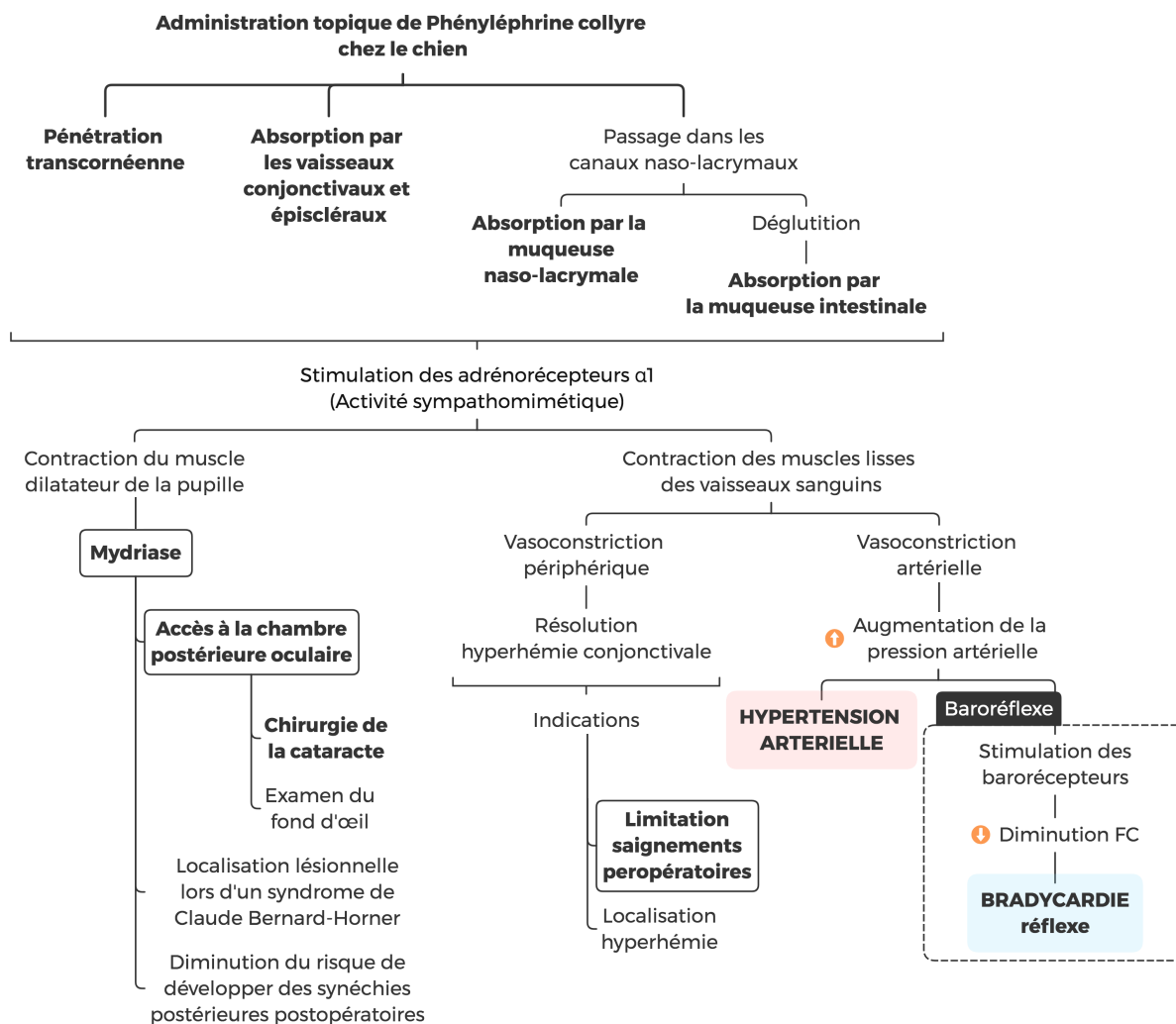


Figure 2 : Carte mentale résumant la pharmacodynamie, la pharmacocinétique et les indications de la phényléphrine collyre chez le chien

## 2. Effets non recherchés de la phényléphrine collyre

Les effets non recherchés de la phényléphrine collyre sont nombreux et bien décrits dans la littérature.

### 2.1. Effets non recherchés locaux

Localement, la phényléphrine collyre peut entraîner de nombreux effets non recherchés.

D'une part, la phényléphrine appliquée localement provoque des modifications cellulaires de la cornée. En 1979, Cohen et al. ont montré sur un modèle *in vivo* de cornée de chat préalablement désépithélialisée que l'application topique de phényléphrine provoque une vacuolisation des kératocytes et un œdème cornéen (Cohen et al. 1979). En 2019, You, Fan, Jiang ont montré sur des cornées de lapin que l'administration de phényléphrine collyre s'accompagne d'une apoptose des cellules épithéliales cornéennes. Dans la même étude, les auteurs ont observé sur des cornées humaines cultivées *in vitro* que l'administration de phényléphrine collyre induit un retard de croissance cellulaire, une vacuolisation de la cornée, une baisse de viabilité cellulaire et une augmentation de la perméabilité membranaire (You, Fan, Jiang 2019).

D'autre part, le collyre pourrait dans certaines conditions modifier la fonction visuelle. En effet, des patients humains atteints de neuropathie ischémique du nerf optique ont rapporté une aggravation de la perte visuelle suite à l'administration topique de phényléphrine (Pless, Friberg 2003).

## **2.2. Effets non recherchés systémiques**

Les quantités de phényléphrine absorbées suite à son administration locale suffisent à entraîner une réponse systémique.

### **2.2.1. En médecine humaine**

Chez l'homme adulte, les cas rapportés sont nombreux : hypertension artérielle, arythmie, bradycardie, tachycardie, voire arrêt cardiaque et infarctus ont été décrits avec ou sans anesthésie générale. Souvent, ces effets cardiovasculaires non recherchés sont obtenus 20 minutes après l'instillation du collyre (Fraunfelder, Scafidi 1978; Solosko, Smith 1972; Stavert et al. 2015). Dans l'étude de Kumar et al. incluant 20 patients humains, la hausse de PA est dose-dépendante et maximale entre 10 et 20 minutes après l'administration du collyre (Kumar et al. 1985).

Chez l'enfant, des effets indésirables similaires ont été décrits avec des faibles doses, auxquels s'ajoutent des complications tels que des œdèmes aigus du poumon ou encore une insuffisance rénale aiguë (Greher et al. 1998; Baldwin, Morley 2002; Fischer et al. 2004; Calenda, Richez, Muraine 2007; Abdelhalim et al. 2012; Shinomiya et al. 2003; Venkatakishnan, Jagadeesh, Kannan 2011). Encore très récemment, un cas de bradycardie sévère chez un prématuré après l'instillation d'une goutte d'un collyre associant phényléphrine et tropicamide dans le cadre d'une évaluation ophtalmoscopique du fond d'œil a été publié (Baldo, Travan 2022).

### **2.2.2. En médecine vétérinaire**

La première étude expérimentale montrant l'effet hypertenseur de la phényléphrine collyre date de 1936 et s'intéresse à des chiens vigiles (Heath 1936). Par la suite, les effets cardiovasculaires de la phényléphrine chez le chien ont été caractérisés pour sa forme injectable. En 1988, une étude prospective réalisée sur 110 chiens anesthésiés maintenus sous halothane a montré que la phényléphrine administrée par voie intraveineuse entraîne une augmentation de la PA corrélée positivement à la dose administrée et une baisse de fréquence cardiaque (FC) pour des doses inférieures à 50  $\mu\text{g}/\text{kg}$ . Même à forte dose, la phényléphrine n'a cependant pas entraîné de trouble du rythme cardiaque dans cette étude (Hayashi et al. 1988).

Seulement plus tard, des rapports de cas ont été publiés en médecine vétérinaire. En 1994, Pascoe et al. rapportent trois cas d'hypertension artérielle observées sur des chiens ayant reçu le collyre dans le cadre d'un protocole mydriatique en vue de chirurgie de phacoémulsification. Les chiens en question n'ont pas présenté de complication postopératoire (Pascoe et al. 1994). Egalement en médecine féline, un article de 2011 rapporte le cas d'un chat ayant présenté une hausse significative de sa PA, une bradycardie et des troubles du rythme après l'administration topique d'une goutte de phényléphrine collyre durant la période peranesthésique (Franci, Leece, McConnell 2011).

En 2004, Herring et al. ont décrit précisément les effets de la phényléphrine sous sa forme collyre sur la PA invasive et la FC obtenue par électrocardiogramme (ECG) chez 9 chiens vigiles dans une étude prospective. Dans le premier groupe, 8 chiens désignés aléatoirement ont reçu 1 goutte de phényléphrine collyre 10 % dans les deux yeux équivalent à une dose d'environ 0,5 mg de phényléphrine par kilogramme de poids vif (mg/kg). Dans le second groupe, étudié 7 jours plus tard, 8 chiens désignés aléatoirement ont reçu 3 gouttes du collyre dans les deux yeux, équivalent à une dose d'environ 1,5 mg/kg. La PA et la FC ont été relevées toutes les 5 minutes sur un total de 90 minutes. Dans les deux groupes une hausse significative de la PA invasive (systolique, moyenne et diastolique) et une baisse significative de la FC ont été enregistrées. Dans le premier groupe, une augmentation maximale de 15 % de la PAM à environ 100 mmHg a été observée 65 minutes après l'administration d'une goutte de collyre et une diminution réflexe maximale de la FC de -15 % à environ 80 bpm à 45 minutes. Dans le deuxième groupe, une augmentation maximale de 22 % de la PA a été observée 65 minutes à environ 115 mmhg après l'administration de 3 gouttes de collyre et une diminution réflexe de la FC maximale de -27 % à environ 65 bpm à 80 minutes. Un effet dose-dépendant apparaît ainsi dans cette étude. Aucune arythmie cardiaque n'a été observée (Herring, Jacobson, Pickett 2004).

### **3. La nécessité de caractériser les effets cardiovasculaires peranesthésiques de la phényléphrine collyre chez le chien**

Les effets cardiovasculaires non recherchés de la phényléphrine collyre appliquée en topique sont connus depuis longtemps et bien décrits chez le chien vigile, mais manquent de documentation chez le chien anesthésié. Or l'hypertension artérielle est délétère pour le chien anesthésié et peut être à l'origine de complications péri-anesthésiques, principalement hémodynamiques, et périopératoires, comme une augmentation des saignements.

Une étude rétrospective réalisée en 2010 par Martin et al. s'est intéressée aux effets cardiovasculaires d'un collyre associant phényléphrine et scopolamine chez 81 chiens anesthésiés pour une chirurgie ophtalmologique ayant reçu conjointement de l'atracurium par voie intraveineuse dans le cadre de leur protocole anesthésique. Soixante-six chiens de l'étude sont anesthésiés pour une chirurgie de la cataracte par phacoémulsification. Ont été administrées 1 goutte d'atropine collyre 1 % le jour précédent la chirurgie et 4 gouttes de phényléphrine collyre 10 % et de scopolamine hydrobromide collyre 0,3 % le jour de la chirurgie durant la période pré-anesthésique. Les 15 autres chiens de l'étude, anesthésiés pour une greffe cornéenne, n'ont pas reçu de collyre mydriatique, formant ainsi le groupe contrôle. La PAM invasive et la FC ont été mesurées toutes les 5 minutes sur 20 minutes autour de l'administration de l'atracurium. Les chiens ayant reçu de la phényléphrine ont présenté une PA peranesthésique supérieure et une FC inférieure à celles du groupe contrôle sur l'ensemble de valeurs relevées ( $p$ -valeurs  $\leq 0,05$ ) sans pour autant présenter d'hypertension ou de bradycardie significatives (Martin-Flores et al. 2010).

Des événements cardiovasculaires peranesthésiques majeurs ont été observés lors de chirurgies ophtalmologiques par l'équipe d'anesthésie du CHUVAC de l'ENVT suite à l'utilisation topique de phényléphrine collyre durant les périodes pré ou peranesthésiques. Ces incidents étaient principalement une bradycardie associée à une hypertension artérielle sévères. Un cas d'arrêt cardiorespiratoire a également été recensé. Afin de vérifier si l'administration topique de phényléphrine pouvait être à l'origine de ces incidents, une thèse rétrospective a été réalisée en 2021. Sur plus de 2 ans d'archives et 300 chiens ayant reçu de la phényléphrine collyre lors de chirurgie ophtalmologique, seuls 17 cas ont pu être retenus. Les sujets ont été répartis dans deux groupes en fonction de la nature de leur prémédication (Schvartz

2021). Malgré le faible effectif, cette étude confirme l'existence de modifications cardiovasculaires suite à l'administration topique de phényléphrine collyre durant la période peranesthésique, à savoir une augmentation de PAM associée à une baisse de FC pouvant être sévères chez quelques chiens. La saturation pulsée en O<sub>2</sub> ne semblait pas affectée. Enfin, compte-tenu du faible effectif retenu et de la nature rétrospective de l'étude, aucun effet-dose n'a pu être mis en évidence.





## Partie II - Etude expérimentale

### 1. Objectifs de l'étude

La phényléphrine est fréquemment utilisée sous sa forme collyre par voie topique en chirurgie ophtalmologique chez le chien pour ses propriétés mydriatique (dilatation pupillaire) et vasoconstrictrice périphérique. Les effets cardiovasculaires systémiques du collyre sont connus de longue date chez l'homme (Heath 1936; Solosko, Smith 1972; Fraunfelder, Scafidi 1978; Kumar et al. 1985; Fraunfelder, Fraunfelder, Jensvold 2002; Baldo, Travan 2022). Plus récemment ces effets ont aussi été décrits chez des chiens vigiles, comprenant une hypertension artérielle reliée à l'effet  $\alpha_1$ -adrénergique de la phényléphrine et une bradycardie réflexe. Ils apparaissent environ 20 minutes après l'instillation oculaire du collyre (Herring, Jacobson, Pickett 2004). Dans la littérature vétérinaire, chez le chien subissant une chirurgie ophtalmologique sous anesthésie générale, les effets systémiques du collyre sont décrits dans 3 cas cliniques isolés et dans une étude rétrospective étudiant une association de phényléphrine 10 % avec de la scopolamine collyre 0,3 % (Pascoe et al. 1994, Martin-Flores et al. 2010).

L'étude expérimentale rétrospective de Schvitz réalisée en 2021 à l'ENVT a confirmé l'existence d'effets cardiovasculaires systémiques associés à l'administration de phényléphrine collyre chez le chien anesthésié (Schvitz 2021). Notre étude s'inscrit dans la continuité logique de ce travail préliminaire et représente le volet prospectif que nous présentons dans ce manuscrit. L'objectif est d'étudier précisément l'évolution des paramètres cardiovasculaires de la période préanesthésique, précédant l'anesthésie générale, au réveil complet de l'animal, la phényléphrine pouvant être instillée avant la prise en charge anesthésique de l'animal et/ou durant l'anesthésie.

A partir de ces deux études conduites à l'ENVT, nous devrions pouvoir mieux évaluer le risque anesthésique associé à l'utilisation de phényléphrine collyre chez le chien et mettre en évidence l'existence d'interactions avec les médicaments anesthésiques. Cette étude cherche de plus à remettre d'actualité le sujet afin de sensibiliser les étudiants et les praticiens vétérinaires aux risques systémiques associés à l'utilisation de collyres ophtalmologiques (Czepiel, Wasserman 2021; Gelatt, Gilger, Kern 2013; Roberts et al. 1984).

## **2. Matériels et méthodes**

Ce travail correspond à une étude expérimentale prospective. L'étude est observationnelle et s'est limitée à la simple collection de données. Elle n'a entraîné aucun changement dans la prise en charge anesthésique et chirurgicale habituelle des patients et n'a donc pas nécessité de consentement éclairé spécifique ou d'approbation par un comité d'éthique.

La collecte de données a eu lieu au sein des services cliniques d'anesthésie et d'ophtalmologie du CHUVAC de l'ENVT. Elle s'est étendue sur trois mois allant du 29 août 2022 au 3 janvier 2023.

### **2.1. Population**

#### **2.1.1. Critères d'inclusion**

L'ensemble des chiens présentés au CHUVAC de l'ENVT pour une chirurgie ophtalmologique sur la période de recrutement a été inclus dans l'étude.

#### **2.1.2. Critères d'exclusion**

Aucun critère d'exclusion n'a été appliqué a priori : aucune contrainte n'a été appliquée que ce soit sur des critères épidémiocliniques (âge, poids, sexe, statut physiologique, race, antécédents) ou autres (type de chirurgie, administration de phényléphrine pré ou peranesthésique). A posteriori sont exclus les chiens dont certaines données cliniques peranesthésiques manquent.

## 2.2. Design expérimental général

Les chiens inclus dans l'étude sont admis pour différents types de chirurgie. Ceux admis pour une chirurgie de cataracte sont hospitalisés le soir précédant l'intervention et reçoivent systématiquement plusieurs gouttes de phényléphrine collyre durant la période préanesthésique (protocole mydriatique préopératoire décrit en partie 2.5.1). Les chiens admis pour d'autres chirurgies de l'œil ou de ses annexes ne reçoivent pas de phényléphrine à visée mydriatique. Il peut être décidé à la discrétion du chirurgien et en accord avec les anesthésistes d'administrer une goutte de phényléphrine collyre durant la période peranesthésique afin de limiter les saignements peropératoires (protocole de vasoconstriction périphérique décrit en partie 2.5.2.). Ainsi, trois groupes sont définis a priori, à savoir un premier groupe ne recevant pas de phényléphrine collyre (Groupe témoin), un second groupe recevant de la phényléphrine collyre en petite quantité durant la période peranesthésique (Groupe PHEperAG) et un troisième groupe recevant plusieurs gouttes du collyre durant la période préanesthésique (Groupe PHEpréAG).

A l'admission, l'anamnèse et les commémoratifs de chaque chien sont récoltés et un examen clinique est réalisé avant l'anesthésie. Le statut ASA (American Society of Anesthesiologists), indicateur du risque anesthésique du patient, est alors attribué par l'équipe d'anesthésistes de l'ENVT à chaque chien en suivant les indications de la société ASA (description du statut ASA en partie 2.3.). Un protocole anesthésique adapté à chaque chien prenant en compte le statut ASA et la nature de l'intervention chirurgicale est ensuite défini.

La procédure de prise en charge est standardisée pour chaque chien anesthésié au sein du CHUVAC de l'ENVT : pose d'une voie veineuse à la veine céphalique avant ou après la prémédication suivant la coopération du chien, induction, mise en place d'une fluidothérapie (NaCl 0,9 %, 5 mL/kg/h) et d'une pré-oxygénation en flow-by, intubation trachéale, maintenance à l'isoflurane sous 100 % d'O<sub>2</sub>. Les chiens sont ensuite opérés. L'anesthésie est surveillée par les étudiants vétérinaires et l'anesthésiste sénior responsable. Les valeurs des variables cliniques sont relevées toutes les 5 minutes et les médicaments administrés ainsi que les événements notables (changement de décubitus, nociception, réalisation d'une ventilation à pression positive) sont rapportés sur la feuille de suivi anesthésique. La surveillance instrumentale peranesthésique comprend l'oxymétrie de pouls, l'ECG, la capnographie, la PA (méthode oscillométrique) et la température.

## 2.3. Chronologie de l'étude

Les chiens inclus dans l'étude pour une chirurgie de la cataracte (réalisée par phacoémulsification) sont admis au CHUVAC de l'ENVT la veille de l'intervention. Ils reçoivent tous à leur arrivée différentes gouttes de collyre : à visée antibiotique pour la TEVEMYXINE® (Néomycine, Polymyxine B) et à visée anti-inflammatoire, analgésique et inhibitrice du myosis pour l'INDOCOLLYRE® (Indométacine) (Tableau 1). Ils sont mis à jeun à partir de 20 heures et l'eau est retirée environ 2 heures avant l'anesthésie générale. Le jour de l'intervention, les chiens reçoivent durant la période préanesthésique, donc avant la prémédication anesthésique, une alternance de gouttes de MYDRIATICUM® (Tropicamide) et de NEOSYNEPHRINE® (Phényléphrine) dans le cadre du protocole mydriatique préopératoire, décrit en partie 2.5.1. (Tableau 1). Les chiens inclus dans l'étude pour d'autres chirurgies ophtalmologiques, sont admis le matin une heure environ avant le début de l'anesthésie. Ils sont également à jeun depuis la veille au soir.

Collyre		Administration			Propriétés
Dénomination	Composition	Temps	Mode	Répétition	
TEVEMYXINE®	Néomycine, Polymyxine B	12h avant pré- médication	1 goutte  Dans l'œil d'intérêt	3 fois à 1 h d'intervalle	Antibiotique local
INDOCOLLYRE® 0,1 %	Indométacine			1 fois	- Anti- inflammatoire - Analgésie locale - Inhibition du myosis per- opératoire
MYDRIATICUM® 2 mg/0,4 ml	Tropicamide	1h avant pré- médication		4 fois à 10 min d'intervalle	Mydriatique local
NEOSYNEPHRINE® FAURE 10 %	Phényléphrine hydrochlorate			3 fois à 10 min d'intervalle	

*Tableau 1 : Plan thérapeutique local préopératoire des chiens admis pour une chirurgie de la cataracte*

Pour l'ensemble des chiens, une préconsultation est réalisée à leur admission en présence du propriétaire par des étudiants vétérinaires pour récolter l'anamnèse et les commémoratifs exhaustifs et réaliser un examen clinique. Les variables épidémiocliniques retenues dans l'étude pour chaque patient sont la race, l'âge, le sexe, le statut physiologique, le poids et la note d'état corporelle (NEC). La NEC est estimée sur une échelle allant de 1 à 9 en suivant les illustrations fournies par l'association American Animal Hospital Association (Baldwin et al. 2010).

Le statut ASA est ensuite déterminé par les anesthésistes en charge du cas à partir des données épidémiocliniques préalablement rassemblées, sur une échelle allant de I à V définie dans le Tableau 2. Cela permet alors de décider du protocole anesthésique, en prenant en plus en compte la nature de l'intervention chirurgicale.

Statut ASA	Définition
I	Chien en bonne santé
II	Chien avec une maladie systémique légère
III	Chien atteint d'une maladie systémique sévère
IV	Chien atteint d'une maladie systémique sévère qui met constamment en danger sa vie
V	Chien moribond qui ne pourrait probablement pas survivre sans l'intervention

*Tableau 2 : Statut ASA (d'après McMillan, Brearley 2013)*

Le protocole expérimental peut alors commencer (Figure 3). Avant toute administration de médicament, un premier relevé de la FC et de la PAM oscillométrique est effectué. Cela définit le début de l'étude soit  $T_0$ . Dans le groupe PHEpréAG le protocole de mydriase est réalisé, puis dans l'ensemble des groupes les agents médicamenteux de la prémédication, l'induction et de la maintenance sont succinctement administrés. Les valeurs des variables cardiovasculaires sont relevées toutes les 5 minutes, toujours par le même opérateur, de  $T_0$  à  $T_{ext}$ ,  $T_{ext}$  étant le moment de l'extubation (définition des temps anesthésiques en partie 2.4.1.).

Une antibioprofylaxie pré et per-opératoire est réalisée à l'aide de CEFAZOLINE® (Céfalexine) à 20 mg/kg par voie intraveineuse administrée moins de 30 minutes avant le début de l'intervention.

Après l'intubation et l'administration d'isoflurane, les chiens sont transférés au bloc chirurgical et préparés pour la chirurgie. Ils reçoivent systématiquement un antiseptique local à savoir de la BETADINE® diluée (Povidone iodée) et de l'analgésie locale réalisée avec l'application de trois gouttes de CEBESINE® 0,4 % Collyre (Chlorhydrate d'oxybuprocaine) dans l'œil préparé pour la chirurgie. Lors d'hyperhémie conjonctivale, le chirurgien peut décider d'appliquer une goutte de NEOSYNEPHRINE® Faure 10 % (Phényléphrine hydrochlorate) sur l'œil d'intérêt pour générer une vasoconstriction périphérique et ainsi limiter les saignements peropératoires (description du protocole de vasoconstriction périphérique en partie 2.5.2.). Cette administration de phényléphrine ne peut se faire que si le chien anesthésié est stable cardiovasculairement, c'est-à-dire qu'il ne doit présenter ni hypertension ni bradycardie significatives. La stabilité du patient est jugée par l'anesthésiste en charge du cas qui autorise ou non l'administration de la phényléphrine collyre.

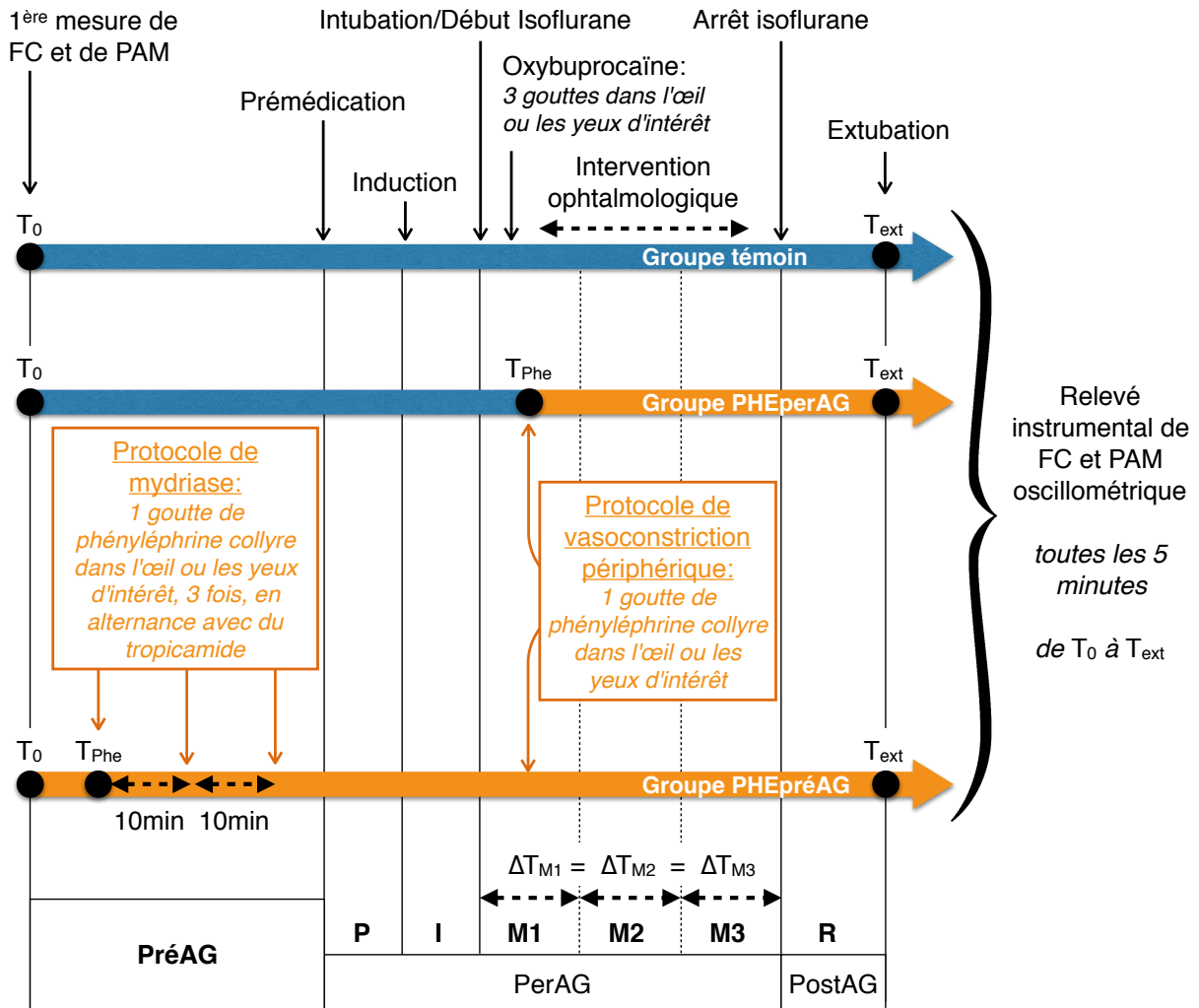


Figure 3 : Protocole expérimental de l'étude

(FC : fréquence cardiaque, I : induction, M : maintenance divisée en trois temps (M1, M2, M3) égaux en durée (classés chronologiquement avec comme durée respective  $\Delta T_{M1}$ ,  $\Delta T_{M2}$ ,  $\Delta T_{M3}$ ), P : prémédication, PAM : pression artérielle moyenne, PerAG : période peranesthésique (durant l'anesthésie générale), PréAG : période préanesthésique (avant l'administration de la prémédication, le chien est encore vigile), PostAG : période postanesthésique (après l'arrêt de l'isoflurane, le chien est en train de se réveiller), R : réveil, T<sub>0</sub> : temps au début de l'expérience avant toute administration de médicament, T<sub>ext</sub> : temps à l'extubation, T<sub>Phe</sub> : temps à la première administration de phényléphrine collyre ayant lieu durant la période peranesthésique dans le groupe PHEperAG et durant la période préanesthésique dans le groupe PHEpréAG.

Les groupes sont définis comme : Groupe témoin : absence d'administration de phényléphrine collyre ; Groupe PHEperAG : administration de phényléphrine collyre durant la période perAG ; Groupe PHEpréAG : administration de phényléphrine collyre durant la période préAG.)



## **2.4. Variables anesthésiques**

### **2.4.1. Temps anesthésiques**

Afin de comparer tous les chiens de l'étude entre eux du début de l'expérience ( $T_0$ ) à sa fin ( $T_{ext}$ ), des périodes anesthésiques ont été définies (Figure 3). Ainsi, pour chaque chien, le déroulé chronologique comprend trois grandes périodes anesthésiques à savoir la période préanesthésique (PréAG) durant laquelle le chien est vigile, la période peranesthésique (perAG) durant laquelle le chien est anesthésié puis la période postanesthésique (postAG) durant laquelle le chien se réveille.

Premièrement, la période PréAG s'étend de  $T_0$  à l'administration de la prémédication anesthésique.

Deuxièmement, la période peranesthésique est divisée en trois temps à savoir la prémédication (P), l'induction (I) et la maintenance (M). Lors de la prémédication (P), le chien est prémédiqué, et lors de l'induction (I) il est induit. La maintenance (M) est la période anesthésique allant de l'intubation, donc le début d'administration de l'isoflurane, à l'arrêt de l'isoflurane. La longueur de la maintenance a motivé la division en trois temps de durées égales M1, M2 et M3.

Troisièmement, le réveil (R) appartient à la période postanesthésique et est défini de l'arrêt de l'isoflurane à l'extubation ( $T_{ext}$ ).

### **2.4.2. Protocole anesthésique**

Tous les chiens de l'étude sont prémédiqués, induits et maintenus dans l'objectif d'obtenir une narcose, une analgésie et une myorelaxation adaptées. Les protocoles anesthésiques sont adaptés à chaque patient. En fonction de l'état cardiovasculaire peranesthésique du chien, estimé par l'intermédiaire de la clinique et du monitoring anesthésique, des médicaments supplémentaires peuvent être administrés suite à la décision de l'anesthésiste en charge du cas. Ces médicaments peuvent viser à gérer des phases de nociception, de profondeur de narcose insuffisante, d'instabilité cardiovasculaire (hypoxémie, tachycardie, bradycardie, hypotension, hypertension, arythmies) ou encore d'instabilité respiratoire (hyperventilation, hypoventilation, apnée).

## **2.5. Administration de phényléphrine collyre**

Le collyre utilisé dans notre étude est la NEOSYNEPHRINE® FAURE 10 % Collyre contenant 10 % de phényléphrine sous forme chlorhydrate, produit par le laboratoire EUROPHTA à Monaco. La dose de phényléphrine par chien est calculée en cumulant le nombre total de goutte(s) administré au chien, en prenant le volume d'une goutte de collyre à 45 µL soit 4,5 mg de chlorhydrate de phényléphrine par goutte.

### **2.5.1. Administration à visée mydriatique**

Les chiens admis pour une chirurgie de la cataracte par phacoémulsification (groupe PHEpréAG) sont traités en période préanesthésique dans le but d'obtenir une mydriase peropératoire qualitative et durable. Le protocole utilisé consiste à administrer en alternance une goutte de MYDRIATICUM® Collyre (Tropicamide) et de NEOSYNEPHRINE® FAURE 10 % Collyre (Phényléphrine) dans l'œil ou les yeux concernés par la chirurgie sept fois à 5 minutes d'intervalle (Figure 3). Ainsi les chiens reçoivent un total de 4 gouttes de collyre à base de tropicamide et 3 gouttes de collyre à base de phényléphrine par œil d'intérêt. Les quantités de collyre administrées sont donc indépendantes du poids de l'animal.

### **2.5.2. Administration à visée vasoconstrictrice locale**

En fonction de l'hyperhémie locale préopératoire voire du type de chirurgie, une vasoconstriction périphérique peut être souhaitée par le chirurgien pour limiter les risques de saignements peropératoires. Si l'état cardiovasculaire du chien est stable, avec l'accord des anesthésistes, de la phényléphrine collyre peut être appliquée localement. L'administration consiste en l'instillation d'une goutte de NEOSYNEPHRINE® FAURE 10 % Collyre (Phényléphrine Chlorhydrate) dans l'œil ou les yeux concernés par la chirurgie (Figure 3).

## **2.6. Variables cardiovasculaires**

### **2.6.1. Oscillométrie et pression artérielle moyenne**

La PA a été mesurée par méthode oscillométrique avec l'appareil de mesure (petMap graphic II, Manufacture petMap, Florida, Etats-Unis d'Amérique), en respectant une largeur de brassard comprise entre 42 et 50 % de la circonférence du membre choisi. Les mesures sont réalisées toutes les 5 minutes et répétées si la courbe oscillométrique obtenue n'est pas satisfaisante. Lorsque les animaux sont vigiles, la mesure se fait dans le calme afin de limiter le stress.

Seule la PAM a été retenue dans l'étude car jugée fiable lors d'hypertension causée par la phényléphrine chez le chien (McMurphy, Stoll, McCubrey 2006).

Les valeurs seuils d'hypertension utilisées dans l'étude sont 120 mmHg pour l'hypertension modérée et 140 mmHg pour l'hypertension sévère (Grubb et al. 2020; Tranquilli et al. 2007).

### **2.6.2. Electrocardiogramme et fréquence cardiaque**

Dans l'étude la FC a pu être obtenue cliniquement par auscultation cardiaque ou instrumentalement à partir de l'ECG. Les valeurs seuils de bradycardie utilisées dans l'étude sont 60 battements par minute (bpm) pour la bradycardie modérée et 40 bpm pour la bradycardie sévère (Grubb et al. 2020; Tranquilli et al. 2007).

## 2.7. Traitement des données et statistiques

Les graphiques sont réalisés à l'aide du logiciel Numbers® version 3.6.1.

### 2.7.1. Etude de l'évolution des variables cardiovasculaire

L'évolution temporelle de la PAM et celle de la FC ont été étudiées premièrement séparément.

D'une part, l'évolution de chaque variable cardiovasculaire a été analysée sur l'intégralité de l'anesthésie générale, au sein de chaque groupe et entre les groupes ayant reçu les mêmes médicaments de la prémédication anesthésique, en utilisant les sept temps anesthésique précédemment définis PréAG, P, I, M1, M2, M3, R. Pour chaque temps anesthésique, une seule valeur de PAM et de FC est retenue par chien. Elle est la valeur mesurée à  $T_0$  pour la période PréAG, celle mesurée 5 minutes après l'administration de la prémédication pour la période P, celle mesurée 5 minutes après l'administration de l'induction pour la période I et celle mesurée 5 minutes après l'extubation pour la période R. Lorsqu'une période anesthésique, autre que PréAG, contient plus de deux mesures donc dure plus de 10 minutes, la valeur retenue n'est pas celle citée précédemment mais est la moyenne arithmétique des trois valeurs se trouvant au premier, second et troisième tiers de la période.

D'autre part, l'évolution temporelle moyenne des variables cardiovasculaires a été étudiée suite à  $T_{Phe}$ , temps d'administration de la phényléphrine collyre, dans les groupes PHEperAG et PHEpréAG. Le délai d'échantillonnage est de 5 minutes. Cette analyse permet de déterminer le temps  $T_{max}$ , durant lequel la valeur de PAM est maximale, et le temps  $T_{min}$ , durant lequel la valeur de FC est minimale. Dans le groupe PHEperAG,  $T_{Phe}$  ayant lieu en période peranesthésique, la durée d'analyse maximale est fixée de manière à ce que l'ensemble des chiens du groupe soient en phase de maintenance anesthésique dans cette analyse. En pratique, la fin de l'analyse a été choisie dans ce groupe 5 minutes avant l'arrêt de l'isoflurane chez le chien ayant la durée la plus courte entre  $T_{Phe}$  et l'arrêt de l'isoflurane. Dans le groupe PHEpréAG,  $T_{Phe}$  ayant lieu lors de la période préanesthésique, la durée d'analyse maximale est fixée de manière à ce que l'ensemble des chiens du groupe soient vigiles dans cette analyse. En pratique, la fin de l'analyse dans ce groupe a été choisie 5 minutes avant l'administration de la prémédication chez le chien ayant la durée la plus courte entre  $T_{Phe}$  et la prémédication.

Deuxièmement, afin d'étudier conjointement la PA et la FC, des graphiques rassemblant les deux variables ont été réalisés : pour un temps anesthésique donné, la valeur de PAM initialement retenue pour chaque chien est représentée en fonction de sa FC conjointe.

### **2.7.2. Analyse événementielle**

Une analyse événementielle a été de plus réalisée pour la PAM et la FC. Elle se décompose en deux parties.

D'une part, a été défini comme événement interventionnel l'administration de médicaments au cours de l'anesthésie générale à but de résoudre une instabilité cardiovasculaire peranesthésique de type hypertension artérielle ou bradycardie. Sont ainsi considérés comme événements l'administration d'acépromazine (ACP), médicament adrénolytique anticholinergique, pour lutter contre une hypertension artérielle peranesthésique, l'administration d'un antagoniste  $\alpha 2$ -sélectif en période peranesthésique sur des chiens prémédiqués avec des  $\alpha 2$ -agonistes et l'administration de catécholamine (atropine, dopamine, noradrénaline) pour résoudre une bradycardie peranesthésique. L'utilisation de ces médicaments pour d'autres raisons, à savoir améliorer la qualité du réveil, pour l'ACP en limitant le stress et pour les antagonistes  $\alpha 2$ -sélectif en levant les effets des  $\alpha 2$ -agonistes, n'est pas considéré comme un événement dans cette étude.

D'autre part, des événements cardiovasculaires ont été définis. Individuellement, sur l'intégralité des mesures relevées de  $T_0$  à  $T_{ext}$ , a été décompté pour chaque temps anesthésique le nombre de fois où la PAM est supérieure à 120 mmHg et le nombre de fois où la FC est inférieure à 60 bpm. Le nombre d'événements obtenu est rapporté à la durée du temps anesthésique en question pour obtenir un pourcentage, puis une moyenne est calculée par groupe.

### **2.7.3. Analyse statistique**

Les données épidémiocliniques sont exprimées en médiane [minimum; maximum]. Les doses des médicaments administrés au sein de chaque groupe sont présentées sous la forme moyenne  $\pm$  écart-type.

L'ensemble des tests statistiques de l'étude a été effectué sur le logiciel R<sup>®</sup> version 3.5.2. Un résultat associé à une p-valeur inférieure ou égale à 0,05 est considéré comme statistiquement significatif. Les doses de phényléphrine ont été comparées entre deux groupes à l'aide d'un test statistique de Wilcoxon-Mann-Whitney. Dans le cadre de la comparaison des valeurs de PAM et de FC moyennes obtenues entre les groupes, une analyse de variance (ANOVA) multifactorielle a été réalisée. Le modèle linéaire utilisé fait intervenir la variable réponse quantitative PAM ou FC, en fonction des facteurs d'étude qualitatifs groupe, temps anesthésique, chien dans le groupe et interaction entre groupe et temps anesthésique.

## **2.8. Sondages**

Des enquêtes ont été réalisées auprès des étudiants de l'ENVT et des praticiens ophtalmologues spécialistes français afin de pouvoir discuter de l'intérêt de notre étude. Le premier questionnaire s'adressant aux étudiants vétérinaires porte sur leur niveau de connaissance sur la phényléphrine et les risques associés aux collyres ophtalmologiques en général. La seconde enquête s'intéresse à l'utilisation de la phényléphrine en période pré et per-anesthésique par les vétérinaires ophtalmologues spécialistes français.

Les questionnaires ont été réalisés sur le logiciel en ligne Google Forms. Les étudiants ont été contactés par mail et les praticiens par mail et/ou téléphone. Il a été décidé de mettre les résultats seulement en Annexe et de les discuter dans la partie discussion.

## **3. Résultats**

### **3.1. Données démographiques**

A l'issue des 3 mois de collecte des données, 19 ont été inclus dans l'étude. Un chien a été exclu a posteriori à cause de données cliniques manquantes. Finalement, 18 cas ont été retenus.

#### **3.1.1. Groupes et sous-groupes**

La population initiale a été divisée en 3 groupes par modalités d'administration de la phényléphrine. Puis chaque groupe a été subdivisé en 2 sous-groupes en fonction de la nature du protocole de prémédication anesthésique (présence ou absence d'alpha2-agonistes) (Figure 4).

14 chiens (78 %), soit la majorité de nos cas, ont reçu une prémédication comprenant un  $\alpha$ 2-agonistes. 8 chiens (44 %) ont reçu de la phényléphrine en période pré ou peranesthésique.

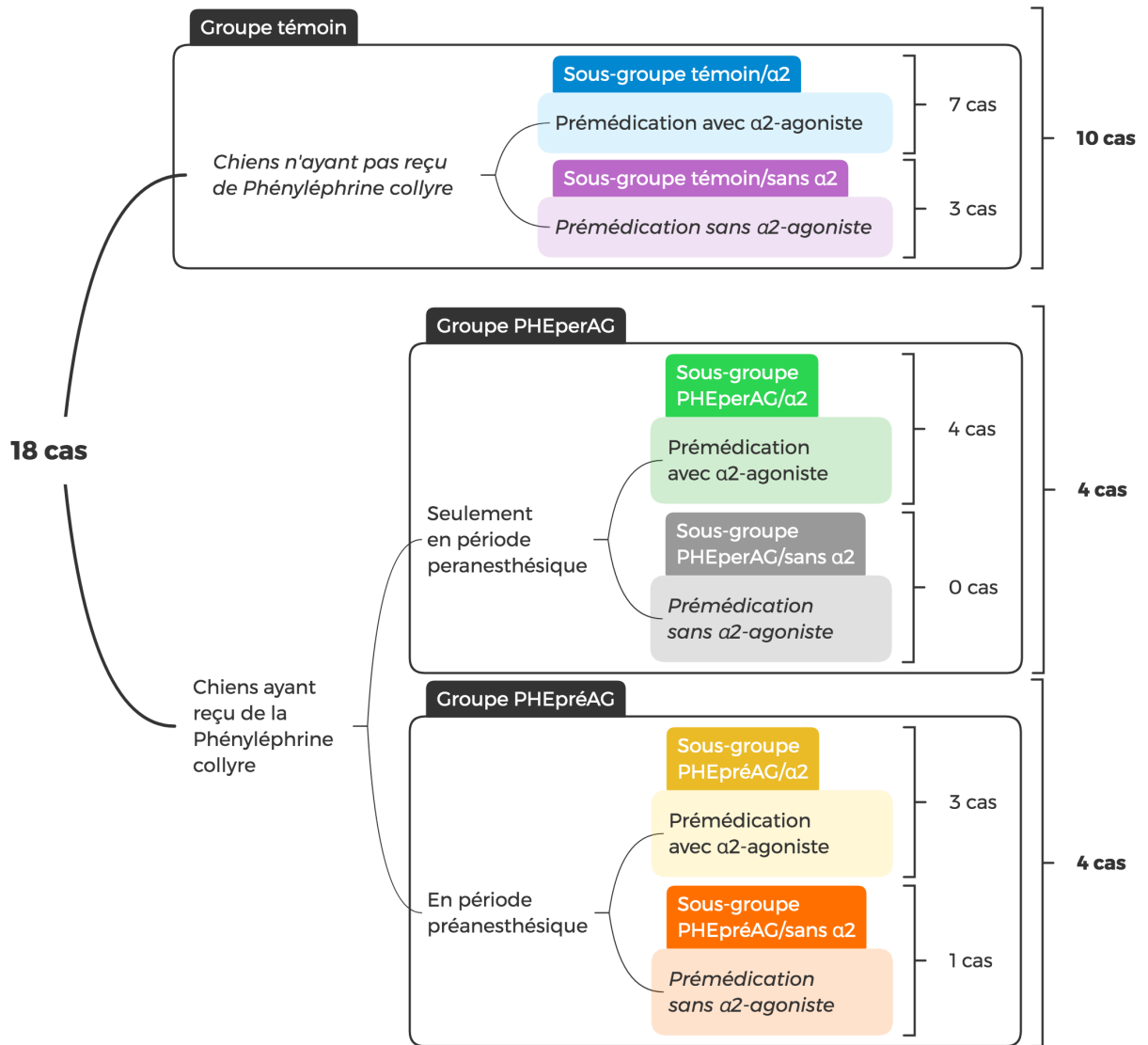


Figure 4 : Répartition de l'effectif de l'étude au sein des groupes et des sous-groupes



### 3.1.2. Données épidémiocliniques

Les données épidémiocliniques de chaque sous-groupe sont regroupées dans le Tableau 3.

Les chiens admis dans l'étude sont tous adultes mais d'âge non-uniforme, allant de 1 an à 12 ans. La moyenne d'âge est plus élevée dans les sous-groupes PHEperAG/ $\alpha$ 2 et PHEpréAG/sansa2.

Le poids des sujets de l'étude est également variable allant de 3,6 à 55 kg. Les chiens des sous-groupes Témoin/sansa2 et PHEpréAG/ $\alpha$ 2 sont moyennement de gros gabarit autour de 30 kg, ceux des sous-groupes Témoin/ $\alpha$ 2 et PHEperAG/ $\alpha$ 2 sont de gabarit moyen autour de 15 kg et le chien du sous-groupe PHEpréAG/sansa2 est de petit gabarit inférieur à 10 kg.

La NEC est uniforme et majoritairement inférieure ou égale à 5 sur 9.

Le risque anesthésique des chiens de l'étude est faible à modérée avec un statut ASA allant de 2 à 3 (sur 5).

De plus, la population de l'étude est constituée d'une majorité de mâles (11 chiens (61 %)) et de chiens stérilisés (11 chiens (61 %)). Les races sont variées et seuls deux brachycéphales sont inclus dans l'étude (11 %) et se trouvent dans le sous-groupe Témoin/ $\alpha$ 2.

Variable épidémioclinique	Sous-groupe				
	Témoin/a2 (n=7)	Témoin/sansa2 (n=3)	PHEperAG/a2 (n=4)	PHEpréAG/a2 (n=3)	PHEpréAG/sansa2 (n=1)
Âge (ans)	7,0 [1,0; 12,0]	3,1 [3,0; 9,1]	9,1 [2,0; 12,0]	4,0 [1,1; 6,1]	9,0
Poids (kg)	13,3 [7,2; 26,0]	53,5 [7,2; 55,0]	7,8 [3,6; 40,7]	28,3 [22,7; 34,3]	5,6
NEC (/9)	5 [4; 7]	3 [3; 4]	4 [4; 5]	5 [3; 5]	5
Statut ASA (/5)	2 [2; 3]	3 [3; 3]	2 [2; 3]	2 [2; 2]	2
Sexe	- Mâle : 6 chiens (86%) - Femelle : 1 chien (14%)	Femelle : 3 chiens (100%)	- Mâle : 3 chiens (75%) - Femelle : 1 chien (25%)	- Mâle : 2 chiens (67%) - Femelle : 1 chien (33%)	Femelle
Statut physiologique	- Mâle stérilisé : 4 chiens (57%) - Mâle entier : 2 chiens (29%) - Femelle entière : 1 chien (14%)	Femelle stérilisée : 3 chiens (100%)	- Mâle stérilisé : 2 chiens (50%) - Mâle entier : 1 chien (25%) - Femelle entière : 1 chien (25%)	- Mâle entier : 2 chiens (67%) - Femelle stérilisée : 1 chien (33%)	Femelle stérilisée
Race	- 1 Croisé de berger allemand - 1 Bouledogue français - 1 Croisé de border collie - 1 Fox terrier - 1 Sharpei - 1 Teckel - 1 Croisé de yorkshire terrier	- 2 Dogues allemands - 1 Caniche	- 2 Croisés de bichon maltais - 1 Berger allemand - 1 Chihuahua	- 1 Husky sibérien - 1 Golden retriever - 1 Pointer anglais	Jack russel terrier
Races brachycéphales	2 chiens (29%)	0 chien (0%)	0 chien (0%)	0 chien (0%)	0 chien (0%)

Tableau 3 : Données épidémiocliniques au sein des sous-groupes

(L'âge, le poids, la NEC et le statut ASA sont exprimés en médiane [minimum; maximum] .

Les groupes et sous-groupes sont définis comme : Groupe témoin : absence d'administration de phényléphrine collyre, Sous-groupe Témoin/a2 : prémédication avec un  $\alpha$ 2-agoniste, Sous-groupe Témoin/sansa2 : prémédication sans  $\alpha$ 2-agoniste ; Groupe PHEperAG : administration de phényléphrine collyre durant la période peranesthésique, Sous-groupe PHEperAG/a2 : prémédication avec un  $\alpha$ 2-agoniste, Sous-groupe PHEperAG/sansa2 (n=0) : prémédication sans  $\alpha$ 2-agoniste ; Groupe PHEpréAG : administration de phényléphrine collyre durant la période préanesthésique, Sous-groupe PHEpréAG/a2 : prémédication avec un  $\alpha$ 2-agoniste, Sous-groupe PHEpréAG/sansa2 : prémédication sans  $\alpha$ 2-agoniste.)

## 3.2. Variables anesthésiques et chirurgicales

### 3.2.1. Procédures chirurgicales

Les procédures chirurgicales ophtalmologiques réalisées dans l'étude sont résumées au sein de chaque sous-groupe dans le Tableau 4.

Les chirurgies concernent principalement les annexes de l'œil dans les sous-groupes Témoin/sansa $\alpha$ 2 et PHEperAG/ $\alpha$ 2 et touchent équitablement soit l'œil soit ses annexes dans le groupe Témoin. Elles sont exclusivement des chirurgies de la cataracte par phacoémulsification dans le groupe PHEpréAG.

Sous-groupe	Chirurgies de l'œil	Chirurgies des annexes de l'œil
<b>Témoin/<math>\alpha</math>2</b> (n=7)	57 % des chirurgies du sous-groupe Témoin/ $\alpha$ 2 : - 1 Enucléation - 1 Exérèse sous-capsulaire - 1 Iridotomie avec cyclodestruction - 1 retrait de corps étranger cornéen	43 % des chirurgies du sous-groupe Témoin/ $\alpha$ 2 : - 1 Dacryocystorhinostomie - 1 Reprise de chirurgie d'entropion - 1 Retrait d'une masse palpébrale
<b>Témoin/sansa<math>\alpha</math>2</b> (n=3)	—	100 % des chirurgies du sous-groupe Témoin/sansa $\alpha$ 2 : - 1 Injection d'activateur tissulaire du plasminogène - 2 Reprises de chirurgie d'entropion
<b>PHEperAG/<math>\alpha</math>2</b> (n=4)	25 % des chirurgies du sous-groupe PHEperAG/ $\alpha$ 2 : - 1 Exérèse de nodule cornéen	75 % des chirurgies du sous-groupe PHEperAG/ $\alpha$ 2 : - 2 Plasties palpébrales - 1 Reprise de chirurgie d'entropion
<b>PHEpréAG/<math>\alpha</math>2</b> (n=3)	100 % des chirurgies du sous-groupe PHEpréAG/ $\alpha$ 2 : - 3 Phacoémulsifications	—
<b>PHEpréAG/sansa<math>\alpha</math>2</b> (n=1)	100 % des chirurgies du sous-groupe PHEpréAG/sansa $\alpha$ 2 : - 1 Phacoémulsification	—

Tableau 4 : Procédures chirurgicales au sein des sous-groupes

(Les groupes et sous-groupes sont définis comme : Groupe témoin : absence d'administration de phényléphrine collyre, Sous-groupe Témoin/ $\alpha$ 2 : prémédication avec un  $\alpha$ 2-agoniste, Sous-groupe Témoin/sansa $\alpha$ 2 : prémédication sans  $\alpha$ 2-agoniste ; Groupe PHEperAG : administration de phényléphrine collyre durant la période peranesthésique, Sous-groupe PHEperAG/ $\alpha$ 2 : prémédication avec un  $\alpha$ 2-agoniste, Sous-groupe PHEperAG/sansa $\alpha$ 2 (n=0) : prémédication sans  $\alpha$ 2-agoniste ; Groupe PHEpréAG : administration de phényléphrine collyre durant la période préanesthésique, Sous-groupe PHEpréAG/ $\alpha$ 2 : prémédication avec un  $\alpha$ 2-agoniste, Sous-groupe PHEpréAG/sansa $\alpha$ 2 : prémédication sans  $\alpha$ 2-agoniste.)

### 3.2.2. Médicaments composant le protocole anesthésique

Les médicaments employés pour la prémédication et l'induction des chiens de l'étude sont répertoriés avec leur dose au sein de chaque sous-groupe dans le Tableau 5.

Tous les chiens de l'étude hormis un individu du sous-groupe Témoin/sans $\alpha$ 2 ont reçu en prémédication de la méthadone intraveineuse en association avec un autre anesthésique.

Les chiens des sous-groupes Témoin/ $\alpha$ 2, PHEperAG/ $\alpha$ 2 et PHEpréAG/ $\alpha$ 2 ont tous reçu en prémédication des  $\alpha$ 2-agonistes (médétomidine ou dexmédétomidine) contrairement aux sous-groupes Témoin/sans $\alpha$ 2 et PHEpréAG/sans $\alpha$ 2.

L'induction a majoritairement été réalisée avec du propofol en titration, sauf dans le sous-groupe Témoin/sans $\alpha$ 2 dans lequel une association midazolam et alfaxalone a été choisie pour l'ensemble des chiens.

Période	Médicament	Sous-groupe				
		Témoin/ $\alpha$ 2 (n=7)	Témoin/ sans $\alpha$ 2 (n=3)	PHEperAG/ $\alpha$ 2 (n=4)	PHEpréAG/ $\alpha$ 2 (n=3)	PHEpréA G/sans $\alpha$ 2 (n=1)
P	Méthadone	0,2 mg/kg IV (7 chiens)	0,2 mg/kg IV (2 chiens)	0,2 $\pm$ 0,0 mg/kg IV (8 chiens)		
	Médétomidine	5,0 $\mu$ g/kg IV (1 chien)	0	2,5 $\mu$ g/kg IV (1 chien)	3,0 $\mu$ g/kg IV (1 chien)	0
	Dex-médétomidine	1,9 $\pm$ 0,5 $\mu$ g/kg IV (6 chiens)	0	2,0 $\pm$ 0,0 $\mu$ g/kg IV (2 chiens) 7 $\mu$ g/kg IM (1 chien)	1,3 $\pm$ 1,0 $\mu$ g/kg IV (2 chiens)	0
	Acépromazine	0	0	0	15 $\mu$ g/kg IV (1 chien)	20 $\mu$ g/kg IV
	Butorphanol	0	0,3 mg/kg IV (1 chien)	0	0	0
I	Propofol	1,7 $\pm$ 1,5 mg/kg IV (7 chiens)	0	1,4 $\pm$ 1,0 mg/kg IV (4 chiens)	1,5 $\pm$ 0,5 mg/kg IV (3 chiens)	5,4 mg/kg IV
	Midazolam	0	0,2 $\pm$ 0,0 mg/kg IV (3 chiens)	0	0	0,2 mg/kg IV
	Fentanyl	0	2,0 $\pm$ 0,0 $\mu$ g/kg IV (2 chiens)	0	0	0
	Alfaxalone	0	1,5 $\pm$ 0,9 mg/kg IV (3 chiens)	0	0	0

Tableau 5 : Doses (moyenne  $\pm$  écart-type) et voies d'administration des médicaments constituant le protocole anesthésiques des chiens des sous-groupes

(I : Induction IM : Intramusculaire IV : Intraveineux P: prémédication.  
 Les groupes et sous-groupes sont définis comme : Groupe témoin : absence d'administration de phényléphrine collyre, Sous-groupe Témoin/ $\alpha$ 2 : prémédication avec un  $\alpha$ 2-agoniste, Sous-groupe Témoin/sans $\alpha$ 2 : prémédication sans  $\alpha$ 2-agoniste ; Groupe PHEperAG : administration de phényléphrine collyre durant la période peranesthésique, Sous-groupe PHEperAG/ $\alpha$ 2 : prémédication avec un  $\alpha$ 2-agoniste, Sous-groupe PHEperAG/sans $\alpha$ 2 (n=0) : prémédication sans  $\alpha$ 2-agoniste ; Groupe PHEpréAG : administration de phényléphrine collyre durant la période préanesthésique, Sous-groupe PHEpréAG/ $\alpha$ 2 : prémédication avec un  $\alpha$ 2-agoniste, Sous-groupe PHEpréAG/sans $\alpha$ 2 : prémédication sans  $\alpha$ 2-agoniste.)

### 3.2.3. Durée de l'anesthésie générale et de la chirurgie

La durée moyenne des procédures anesthésique et chirurgicale est précisée au sein de chaque sous-groupe dans le tableau 6.

La durée de collecte de données allant de la première valeur mesurée ( $T_0$ ) à la valeur mesurée à l'extubation ( $T_{ext}$ ), est comprise entre 1 et 4 heures et est plus longue dans le groupe PHEpréAG. Les procédures chirurgicales ont duré plus d'une heure dans les sous-groupes Témoin/ $\alpha_2$ , PHEperAG/ $\alpha_2$  et PHEpréAG/ $\alpha_2$ .

Sous-groupe	Durée collecte de données (de $T_0$ à $T_{ext}$ )	Durée procédure chirurgicale
Témoin/ $\alpha_2$ (n=7)	140 [90; 255] minutes	35 [25; 135] minutes
Témoin/sans $\alpha_2$ (n=3)	90 [50; 110] minutes	30 [25; 35] minutes
PHEperAG/ $\alpha_2$ (n=4)	165 [85; 205] minutes	75 [15; 115] minutes
PHEpréAG/ $\alpha_2$ (n=3)	225 [220; 265] minutes	85 [65; 85] minutes
PHEpréAG/sans $\alpha_2$ (n=1)	240 minutes	50 minutes

Tableau 6 : Durées des procédures anesthésiques et chirurgicales (en médiane [min; max]) au sein des sous-groupes

( $T_0$  : temps au début de l'expérience avant toute administration de médicament,  $T_{ext}$  : temps à l'extubation.)

La durée de la procédure anesthésique est définie comme la différence entre  $T_{ext}$  et  $T_0$ .

Les groupes et sous-groupes sont définis comme : Groupe témoin : absence d'administration de phényléphrine collyre, Sous-groupe Témoin/ $\alpha_2$  : prémédication avec un  $\alpha_2$ -agoniste, Sous-groupe Témoin/sans $\alpha_2$  : prémédication sans  $\alpha_2$ -agoniste ; Groupe PHEperAG : administration de phényléphrine collyre durant la période peranesthésique, Sous-groupe PHEperAG/ $\alpha_2$  : prémédication avec un  $\alpha_2$ -agoniste, Sous-groupe PHEperAG/sans $\alpha_2$  (n=0) : prémédication sans  $\alpha_2$ -agoniste ; Groupe PHEpréAG : administration de phényléphrine collyre durant la période préanesthésique, Sous-groupe PHEpréAG/ $\alpha_2$  : prémédication avec un  $\alpha_2$ -agoniste, Sous-groupe PHEpréAG/sans $\alpha_2$  : prémédication sans  $\alpha_2$ -agoniste.)

### 3.3. Doses cumulées de phényléphrine

Afin de faciliter la lecture des résultats, les chiens ont été classés par dose cumulée croissante de phényléphrine (Tableau 7).

Dans le sous-groupe PHEperAG/ $\alpha$ 2, les chiens ont reçu en topique  $0,34 \pm 0,21$  mg/kg de phényléphrine contre  $0,5 \pm 0,2$  mg/kg dans le sous-groupe PHEpréAG/ $\alpha$ 2. Les différences de dose entre ces deux sous-groupes ne sont pas statistiquement différentes d'après le test de Wilcoxon-Mann-Whitney (p-valeur = 0,6285). Le chien du sous-groupe PHEpréAG/sans $\alpha$ 2 a reçu la plus grande dose à savoir 2,86 mg/kg, soit plus de 5 fois la moyenne des autres sous-groupes. Le test statistique de Wilcoxon-Mann-Whitney n'est pas réalisable pour ce dernier sous-groupe car il ne contient qu'un seul chien.

Chien	Date de l'AG	Nombre de goutte(s) de phényléphrine collyre administrée(s)		Dose cumulée de phényléphrine (mg/kg)	Sous-groupe
		PréAG	PerAG		
1	29/09/2022	0	0	—	Témoin/ $\alpha$ 2 (n=7)
2	10/10/2022	0	0	—	
3	28/10/2022	0	0	—	
4	10/11/2022	0	0	—	
5	29/11/2022	0	0	—	
6	01/12/2022	0	0	—	
7	08/12/2022	0	0	—	
8	25/10/2022	0	0	—	Témoin/sansa2 (n=3)
9	25/10/2022	0	0	—	
10	31/10/2022	0	0	—	
11	30/09/2022	0	1	0,11	PHEperAG/ $\alpha$ 2 (n=4)
12	14/10/2022	0	1	0,25	
13	15/11/2022	3	0	0,39	PHEpréAG/ $\alpha$ 2 (n=3)
14	06/12/2022	3	0	0,48	
15	21/10/2022	0	1	0,56	PHEperAG/ $\alpha$ 2 (n=4)
16	18/11/2022	0	1	0,60	
17	17/11/2022	3	1	0,79	PHEpréAG/ $\alpha$ 2 (n=3)
18	03/01/2023	3	1	3,21	
					PHEpréAG/ sans $\alpha$ 2 (n=1)

Tableau 7 : Classement des chiens par ordre croissant de dose cumulée de phényléphrine reçue

(AG: anesthésie générale, PerAG: période peranesthésique, PréAG: période préanesthésique.  
 Les groupes et sous-groupes sont définis comme : Groupe témoin : absence d'administration de phényléphrine collyre, Sous-groupe Témoin/ $\alpha$ 2 : prémédication avec un  $\alpha$ 2-agoniste, Sous-groupe Témoin/sansa2 : prémédication sans  $\alpha$ 2-agoniste ; Groupe PHEperAG : administration de phényléphrine collyre durant la période peranesthésique, Sous-groupe PHEperAG/ $\alpha$ 2 : prémédication avec un  $\alpha$ 2-agoniste, Sous-groupe PHEperAG/sansa2 (n=0) : prémédication sans  $\alpha$ 2-agoniste ; Groupe PHEpréAG : administration de phényléphrine collyre durant la période préanesthésique, Sous-groupe PHEpréAG/ $\alpha$ 2 : prémédication avec un  $\alpha$ 2-agoniste, Sous-groupe PHEpréAG/sansa2 : prémédication sans  $\alpha$ 2-agoniste.)



### **3.4. Evolution temporelle de la pression artérielle moyenne**

La première variable étudiée est la PAM, afin de tester si l'application topique de phényléphrine entraîne une hypertension au cours de l'anesthésie du chien.

#### **3.4.1. Evolution de la pression artérielle moyenne au cours du temps au sein de chaque sous-groupe**

La Figure 5 présente l'évolution de la PAM au cours des temps anesthésiques pour tous les chiens de tous les sous-groupes.

En début d'anesthésie, dans le sous-groupe Témoin/ $\alpha 2$  la PAM diminue pour la majorité des chiens (5 chiens, 71 %) après l'administration d'un  $\alpha 2$ -agoniste. La PAM augmente chez les chiens 4 et 7 lors de la prémédication (P) et chez le chien 1 à l'induction (I). Cette hausse de PAM se traduit par une hypertension modérée ( $\geq 120$  mmHg) pour les chiens 1 et 7 et sévère ( $\geq 140$  mmHg) pour le chien 4. Dans le sous-groupe PHEpréAG/ $\alpha 2$ , la PAM augmente uniquement chez le chien 17 (33 %) après l'administration préanesthésique de phényléphrine collyre et la prémédication avec un  $\alpha 2$ -agoniste, au-delà de 140 mmHg. Chez le chien 18 du sous-groupe PHEpréAG/sans $\alpha 2$ , une hypertension modérée s'observe après l'administration préanesthésique de phényléphrine. Ainsi, une hypertension artérielle modérée à sévère est observée chez quelques chiens après l'administration de phényléphrine collyre avec ou sans  $\alpha 2$ -agoniste.

Ensuite, dès l'administration de l'isoflurane, la PAM continue de diminuer pour la majorité du sous-groupe Témoin/ $\alpha 2$  (4 chiens, 57 %). La PAM augmente légèrement en M2 pour le chien 5 et en M3 pour les chiens 1 et 7, sans dépasser 120 mmHg. Dans le sous-groupe PHEperAG/ $\alpha 2$ , la PAM augmente légèrement lors de la maintenance anesthésique chez les chiens 11, 15 et 16 (75 %) après l'administration peranesthésique de phényléphrine collyre. L'augmentation de PAM se traduit par une hypertension modérée chez le chien 16 et sévère chez le chien 15. Le chien 17 du sous-groupe PHEpréAG/ $\alpha 2$  présente également une hausse de la PAM en M2 au-delà de 140 mmHg suite à l'administration d'une goutte supplémentaire de phényléphrine collyre peranesthésique, mais pas le chien 18 du sous-groupe PHEpréAG/sans $\alpha 2$ . Ainsi, dans notre étude lors de la maintenance, l'hypertension artérielle modérée à sévère est majoritairement observée après l'administration de phényléphrine collyre peranesthésique.

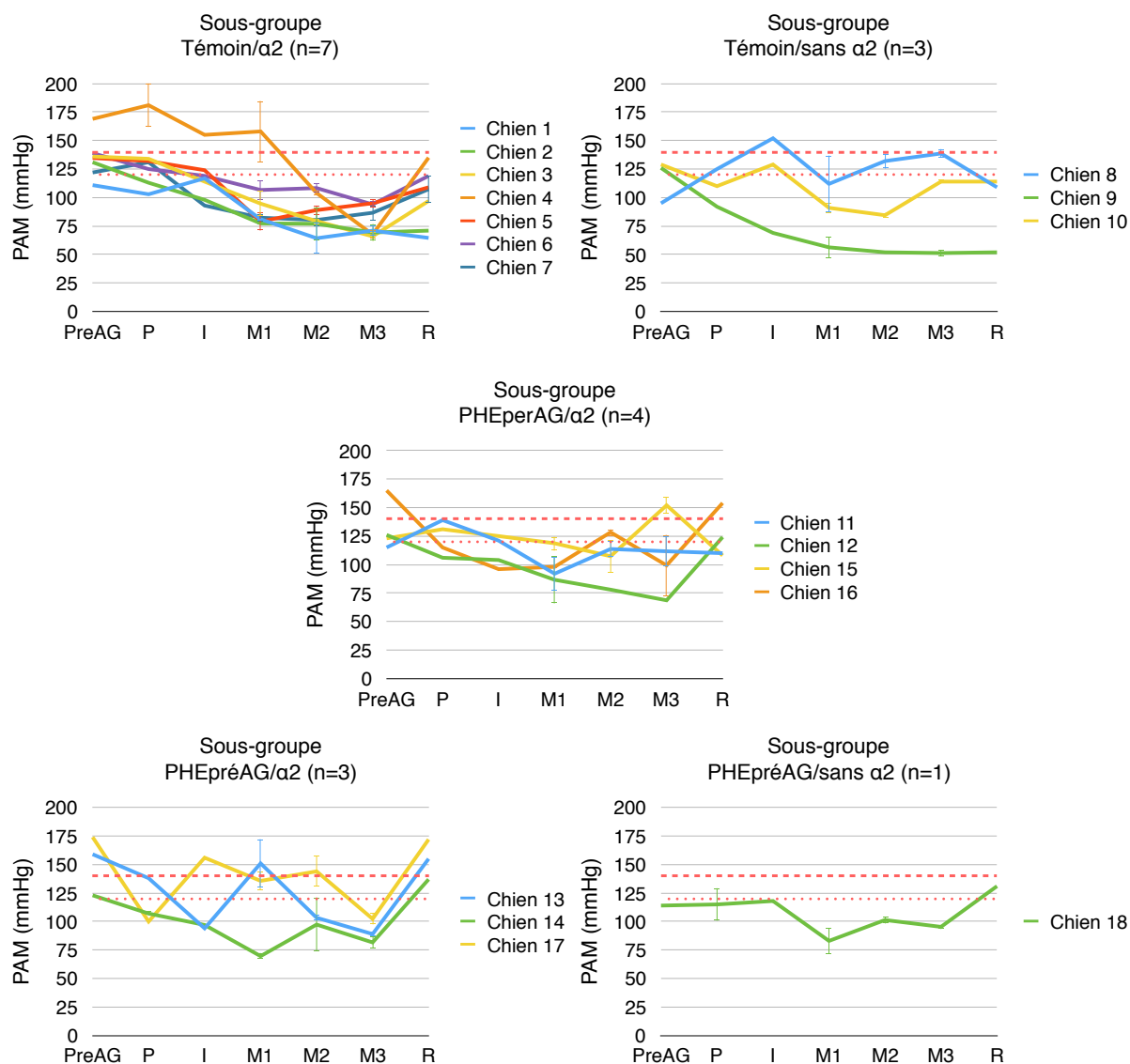


Figure 5 : Evolution individuelle de la PAM (moyenne  $\pm$  écart-type) au cours du temps au sein des sous-groupes

(I : induction, M : maintenance divisée en trois temps successifs (M1, M2, M3) égaux en durée, P : prémédication, PAM : pression artérielle moyenne, PréAG : période préanesthésique, R : réveil.

Les lignes de référence fixent les seuils d'hypertension modérée ( $\geq 120$  mmHg) en pointillés et d'hypertension sévère ( $\geq 140$  mmHg) en tirets.

Lorsqu'une période anesthésique autre que PréAG dure plus de 10 minutes, la valeur de PAM retenue est la moyenne (moyenne  $\pm$  écart-type) des 3 valeurs se trouvant au 1<sup>er</sup>, 2<sup>nd</sup> et 3<sup>ème</sup> tiers de la période.

Les groupes et sous-groupes sont définis comme : Groupe témoin : absence d'administration de phényléphrine collyre, Sous-groupe Témoin/ $\alpha 2$  : prémédication avec un  $\alpha 2$ -agoniste, Sous-groupe Témoin/sans $\alpha 2$  : prémédication sans  $\alpha 2$ -agoniste ; Groupe PHEperAG : administration de phényléphrine collyre durant la période peranesthésique, Sous-groupe PHEperAG/ $\alpha 2$  : prémédication avec un  $\alpha 2$ -agoniste ; Groupe PHEpréAG : administration de phényléphrine collyre durant la période préanesthésique, Sous-groupe PHEpréAG/ $\alpha 2$  : prémédication avec un  $\alpha 2$ -agoniste, Sous-groupe PHEpréAG/sans $\alpha 2$  : prémédication sans  $\alpha 2$ -agoniste.)

### **3.4.2. Evolution temporelle moyenne de la pression artérielle moyenne comparée entre l'ensemble des sous-groupes recevant un $\alpha$ 2-agoniste**

La Figure 6 présente l'évolution au cours des temps anesthésiques de la moyenne de PAM des sous-groupes Témoin/ $\alpha$ 2, PHEperAG/ $\alpha$ 2 et PHEpréAG/ $\alpha$ 2, recevant tous un  $\alpha$ 2-agoniste lors de la prémédication.

Dans le sous-groupe Témoin/ $\alpha$ 2, la PAM diminue significativement après l'administration d'un  $\alpha$ 2-agoniste lors de la prémédication (P). La moyenne de PAM continue de baisser significativement jusqu'au dernier tiers de la maintenance (M3).

Egalement dans le sous-groupe PHEperAG/ $\alpha$ 2, la PAM diminue significativement de la prémédication jusqu'au premier tiers de la maintenance (M1). Ensuite, après l'administration peranesthésique de phényléphrine collyre, la PAM augmente dès le second tiers de la maintenance (M2), sans jamais atteindre le seuil d'hypertension modérée ( $\geq 120$  mmHg).

Dans le sous-groupe PHEpréAG/ $\alpha$ 2, la PAM diminue significativement lors de la prémédication, mais augmente significativement jusqu'à environ 120 mmHg dès l'induction. L'augmentation de PAM a donc lieu après l'administration préanesthésique de phényléphrine collyre et fait également suite à la prémédication avec un  $\alpha$ 2-agoniste.

Ainsi, la moyenne de PAM de chaque groupe diminue initialement. Toutefois, après l'administration de phényléphrine collyre dans les groupes concernés, une augmentation légère de PAM est observée, sans dépasser le seuil d'hypertension artérielle modérée ( $\geq 120$  mmHg).

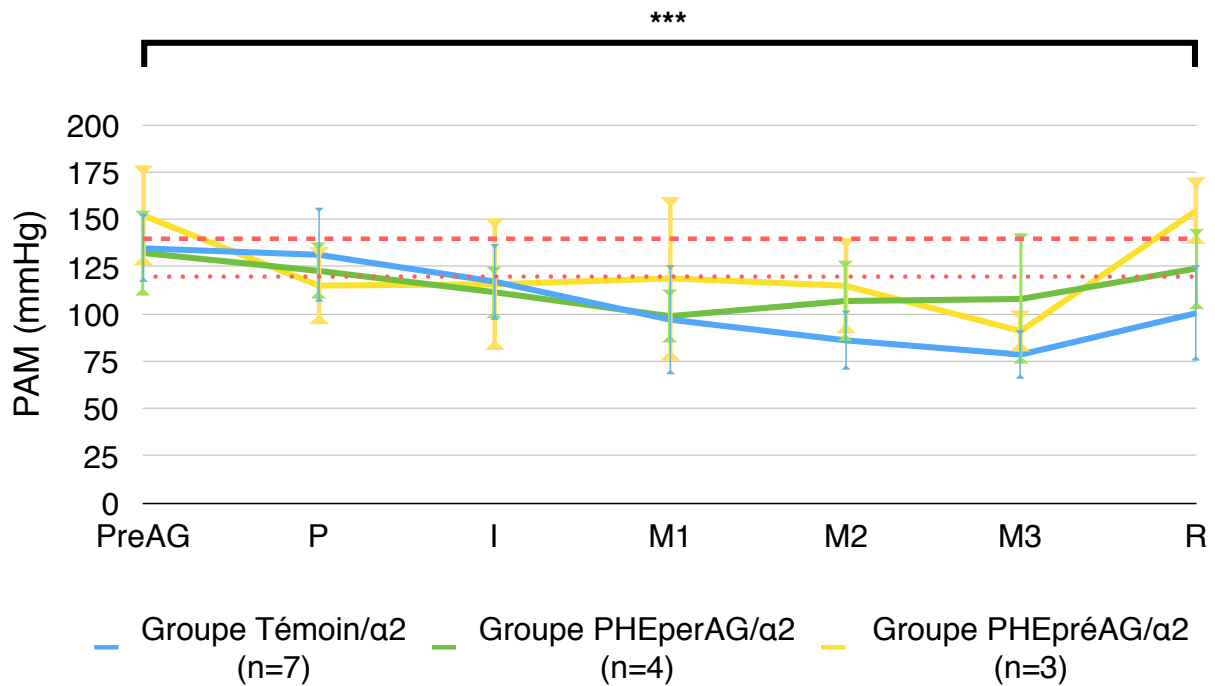


Figure 6 : Evolution moyenne de la PAM (moyenne  $\pm$  écart-type) des sous-groupes prémédiqués avec un  $\alpha$ 2-agoniste (Témoin/ $\alpha$ 2, PHEperAG/ $\alpha$ 2 et PHEpréAG/ $\alpha$ 2)

(I : induction, M : maintenance divisée en trois temps successifs (M1, M2, M3) égaux en durée, P : prémédication, PAM : pression artérielle moyenne, PréAG : période préanesthésique, R : réveil.

Les lignes de référence fixent les seuils d'hypertension modérée ( $\geq 120$  mmHg) en pointillés et d'hypertension sévère ( $\geq 140$  mmHg) en tirets.

La PAM des trois sous-groupes étudiés dans cette analyse a une évolution significative de la période PréAG au réveil (\*\*\*\* $P < 0.0001$ ). Il n'y a pas de différence significative entre les PAM moyennes des sous-groupes Témoin/ $\alpha$ 2 et PHEperAG/ $\alpha$ 2 ( $P = 0,4057$ ). Il n'y a pas de différence significative non plus entre les PAM moyennes des sous-groupes Témoin/ $\alpha$ 2 et PHEpréAG/ $\alpha$ 2 ( $P = 0,2122$ ). Les données ont été comparées à l'aide d'une ANOVA multifactorielle.

Les sous-groupes représentés dans cette analyse sont définis comme : Sous-groupe Témoin/ $\alpha$ 2 : absence d'administration de phényléphrine collyre, prémédication avec  $\alpha$ 2-agoniste ; Sous-groupe PHEperAG/ $\alpha$ 2 : administration de phényléphrine collyre durant la période peranesthésique, prémédication avec  $\alpha$ 2-agoniste ; Sous-groupe PHEpréAG/ $\alpha$ 2 : administration de phényléphrine collyre durant la période préanesthésique, prémédication avec  $\alpha$ 2-agoniste.)

### **3.4.3. Evolution temporelle de la pression artérielle moyenne suivant l'administration de phényléphrine collyre**

La Figure 7 représente l'évolution moyenne de la PAM des groupes PHEperAG et PHEpréAG suite à l'administration de la première goutte de phényléphrine collyre ( $T_{Phe}$ ).

La PAM augmente significativement pour les groupes PHEperAG et PHEpréAG respectivement à partir 5 et 10 minutes après l'administration de phényléphrine collyre. Dans le groupe PHEperAG, le seuil d'hypertension modérée ( $\geq 120$  mmHg) est atteint dès 20 minutes et le maximum de PAM est observé au bout de 30 minutes après l'administration topique de phényléphrine à une valeur de 129 mmHg. Dans le groupe PHEpréAG, le seuil d'hypertension sévère ( $\geq 140$  mmHg) est franchi au bout de 10 minutes et le maximum de PAM est observé 20 minutes après l'administration topique de phényléphrine à une valeur de 164 mmHg.

Ainsi, une hausse de PAM rapide avec l'apparition d'une hypertension modérée à sévère est observée suite à l'administration topique de phényléphrine dans les deux groupes. L'augmentation de PAM semble d'autant plus importante lorsque l'administration de la phényléphrine est réalisée lors de la période préanesthésique sur des chiens vigiles.

En conclusion, pour reprendre les trois résultats précédemment décrits, l'administration topique de phényléphrine est associée dans notre étude à de l'hypertension artérielle peranesthésique plus fréquente. Sur les 40 minutes suivant l'administration de phényléphrine, la PAM est maximale au bout de 30 minutes si les chiens sont anesthésiés et au bout de 20 minutes s'ils sont vigiles.

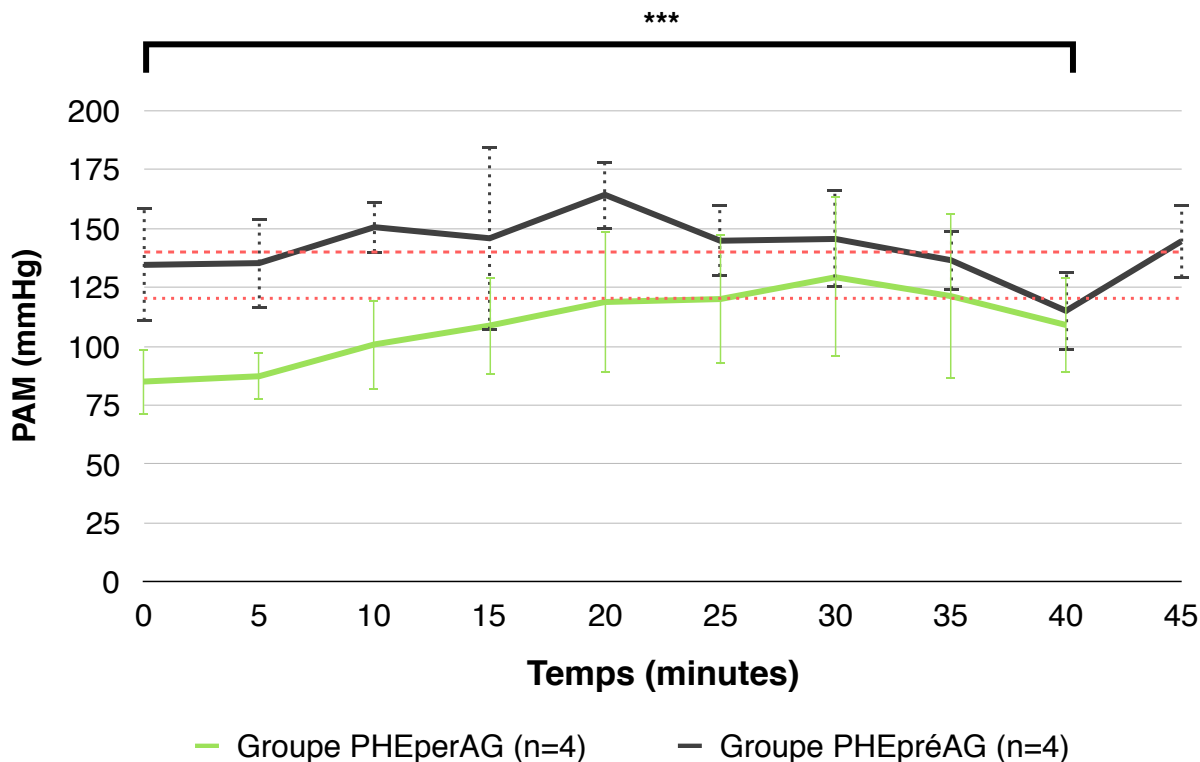


Figure 7 : Evolution moyenne de la PAM (moyenne  $\pm$  écart-type) des groupes PHEperAG et PHEpréAG suite à l'administration topique de phényléphrine

(PAM : pression artérielle moyenne.

Les lignes de référence fixent les seuils d'hypertension modérée ( $\geq 120$  mmHg) en pointillés et d'hypertension sévère ( $\geq 140$  mmHg) en tirets.

La PAM des deux groupes étudiés a une évolution significative de la période PréAG au réveil (\*\*\*\* $P < 0.0001$ ). Les données ont été comparées à l'aide d'une ANOVA multifactorielle.

Les groupes représentés dans cette analyse sont définis comme : Groupe PHEperAG : administration de phényléphrine collyre durant la période peranesthésique ; Groupe PHEpréAG : administration de phényléphrine collyre durant la période préanesthésique.

Dans le groupe PHEperAG,  $T_{Phe}$  ayant lieu en période peranesthésique, la durée d'analyse maximale est fixée de manière à ce que l'ensemble des chiens du groupe soient en phase de maintenance anesthésique. Concrètement, l'isoflurane est arrêté dès 45 minutes après  $T_{Phe}$  donc la durée d'analyse choisie pour ce groupe est de 40 minutes.

Dans le groupe PHEpréAG,  $T_{Phe}$  ayant lieu lors de la période préanesthésique, la durée d'analyse maximale est fixée de manière à ce que l'ensemble des chiens du groupe soient vigiles. Concrètement, la prémédication a lieu dès 50 minutes après  $T_{Phe}$ , donc la durée d'analyse choisie pour ce groupe est de 45 minutes.)

### **3.5. Evolution temporelle de la fréquence cardiaque**

La deuxième variable étudiée est la FC afin de tester si l'application topique de phényléphrine entraîne une bradycardie au cours de l'anesthésie du chien.

#### **3.5.1. Evolution de la fréquence cardiaque au cours du temps au sein de chaque sous-groupe**

La Figure 8 présente l'évolution de la FC au cours des temps anesthésiques pour tous les individus de tous les sous-groupes.

En début d'anesthésie, pour la totalité des chiens du sous-groupe Témoin/ $\alpha$ 2, la FC diminue lors de la prémédication (P) après l'administration d'un  $\alpha$ 2-agoniste. La baisse de FC se traduit par une bradycardie sévère ( $\leq 40$  bpm) pour les chiens 2, 5 et 6. De même, dans le sous-groupe PHEpréAG/ $\alpha$ 2, la FC devient inférieure à 40 bpm dans l'intégralité du groupe lors de l'induction après l'administration préanesthésique de phényléphrine collyre et la prémédication avec un  $\alpha$ 2-agoniste. Chez le chien 18 du sous-groupe PHEpréAG/sans $\alpha$ 2, la baisse de FC est légère et continue après l'administration préanesthésique de phényléphrine. Ainsi, la totalité des chiens ayant reçu un  $\alpha$ 2-agoniste et/ou de la phényléphrine collyre préanesthésique présentent une baisse de FC dès la prémédication. Le seuil de bradycardie n'est dépassé en début d'anesthésie que chez les chiens prémédiqués avec un  $\alpha$ 2-agoniste.

Ensuite, à partir de l'intubation et du début d'administration de l'isoflurane, la FC augmente pour la majorité des chiens du sous-groupe Témoin/ $\alpha$ 2 (4 chiens, 57 %) dès le premier tiers de la maintenance (M1). La FC diminue légèrement chez les individus 1, 3 et 4, sans dépasser le seuil de bradycardie modérée (60 bpm). Dans le sous-groupe PHEperAG/ $\alpha$ 2, la FC diminue de M1 à M2 pour les chiens 11 et 12 et de M2 à M3 chez le chien 15 (75 %) après l'administration peranesthésique de phényléphrine. La baisse de FC se traduit par une bradycardie modérée pour les chiens 11 et 15, et une bradycardie sévère chez le chien 12. Le chien 17 du sous-groupe PHEpréAG/ $\alpha$ 2 et le chien 18 du sous-groupe PHEpréAG/sans $\alpha$ 2 présentent également, suite à l'administration d'une goutte supplémentaire de phényléphrine collyre peranesthésique, une baisse marquée de la FC sous 40 bpm respectivement en M1 et M3. Ainsi, dans notre étude, la bradycardie est majoritaire lors de la maintenance les chiens recevant de la phényléphrine collyre peranesthésique.

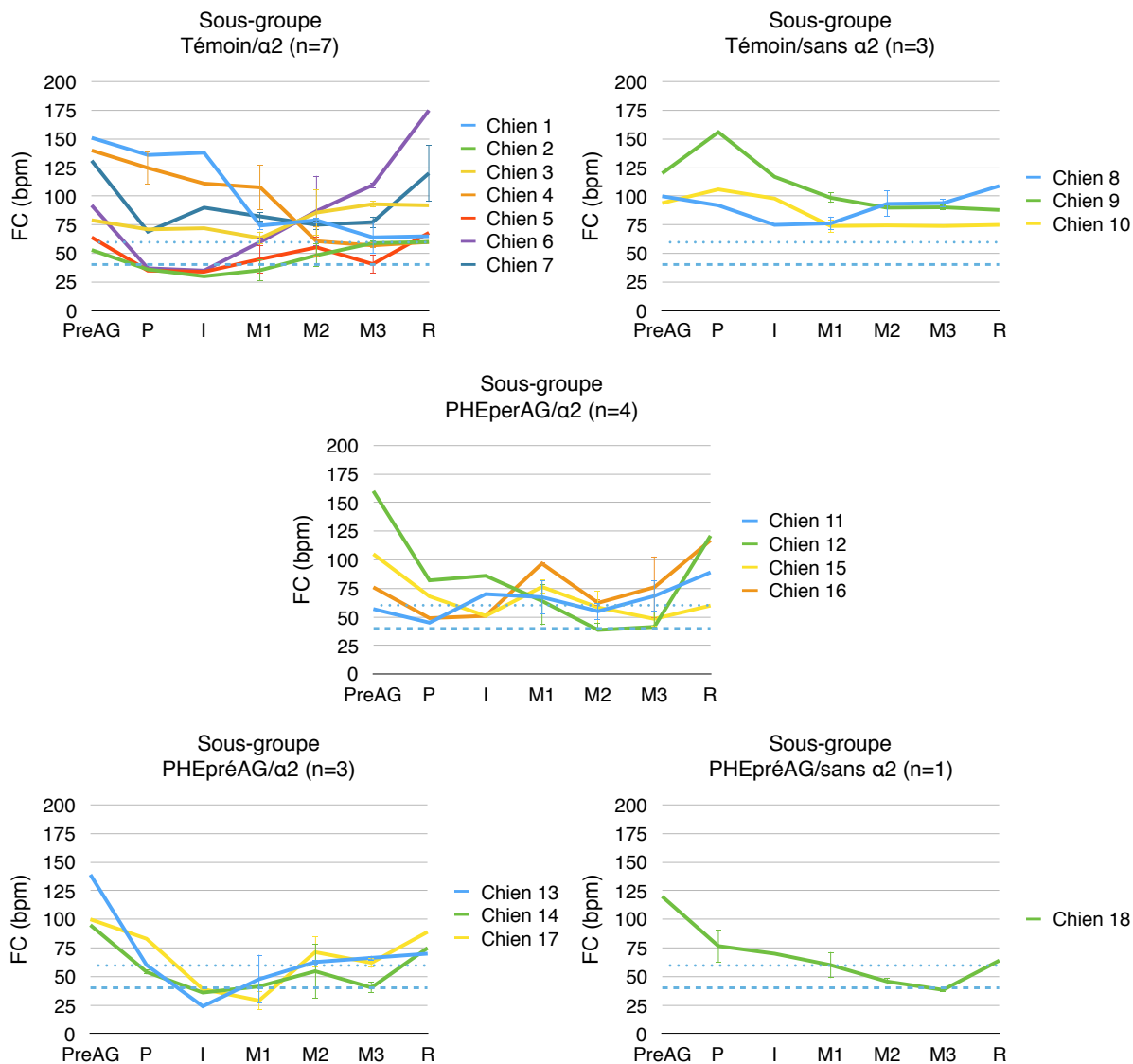


Figure 8 : Evolution individuelle de la FC (moyenne ± écart-type) au cours du temps au sein des sous-groupes

(I : induction, M : maintenance divisée en trois temps successifs (M1, M2, M3) égaux en durée, FC : fréquence cardiaque, P : prémédication, PréAG : période préanesthésique, R : réveil.

Les lignes de référence fixent les seuils de bradycardie modérée ( $\leq 60$  bpm) en pointillés et de bradycardie sévère ( $\leq 40$  bpm) en tirets.

Lorsqu'une période anesthésique autre que PréAG dure plus de 10 minutes, la valeur de FC retenue est la moyenne (moyenne ± écart-type) des 3 valeurs se trouvant au 1<sup>er</sup>, 2<sup>nd</sup> et 3<sup>ème</sup> tiers de la période.

Les groupes et sous-groupes sont définis comme : Groupe témoin : absence d'administration de phényléphrine collyre, Sous-groupe Témoin/α2 : prémédication avec un α2-agoniste, Sous-groupe Témoin/sansα2 : prémédication sans α2-agoniste ; Groupe PHEperAG : administration de phényléphrine collyre durant la période peranesthésique, Sous-groupe PHEperAG/α2 : prémédication avec un α2-agoniste ; Groupe PHEpréAG : administration de phényléphrine collyre durant la période préanesthésique, Sous-groupe PHEpréAG/α2 : prémédication avec un α2-agoniste, Sous-groupe PHEpréAG/sansα2 : prémédication sans α2-agoniste.)



### **3.5.2. Evolution temporelle moyenne de la fréquence cardiaque comparée entre l'ensemble des sous-groupes recevant un $\alpha$ 2-agoniste**

La Figure 9 présente l'évolution au cours des temps anesthésiques de la moyenne de FC des sous-groupes Témoin/ $\alpha$ 2, PHEperAG/ $\alpha$ 2 et PHEpréAG/ $\alpha$ 2, recevant tous un  $\alpha$ 2-agoniste lors de la prémédication.

Dans le sous-groupe Témoin/ $\alpha$ 2, la FC moyenne diminue significativement après l'administration d'un  $\alpha$ 2-agoniste lors de la prémédication (P), puis reste stable au-dessus de 60 bpm jusqu'au dernier tiers de la maintenance (M3).

Dans le sous-groupe PHEperAG/ $\alpha$ 2, la FC moyenne diminue significativement à partir du second tiers de la maintenance (M2) après l'administration peranesthésique de phényléphrine collyre, et est à l'origine d'une bradycardie modérée ( $\leq$  60 bpm).

Dans le sous-groupe PHEpréAG/ $\alpha$ 2, la FC moyenne diminue significativement à l'induction (I) et est à l'origine d'une bradycardie sévère ( $\leq$  40 bpm). Cette bradycardie est donc observée après l'administration préanesthésique de phényléphrine collyre et fait également suite à la prémédication avec un  $\alpha$ 2-agoniste. Ainsi, la FC moyenne diminue significativement dans cette analyse après l'administration topique de phényléphrine et/ou après l'administration d'un  $\alpha$ 2-agoniste. La baisse moyenne de FC se traduit en bradycardie seulement dans les sous-groupes recevant un collyre à base de phényléphrine.

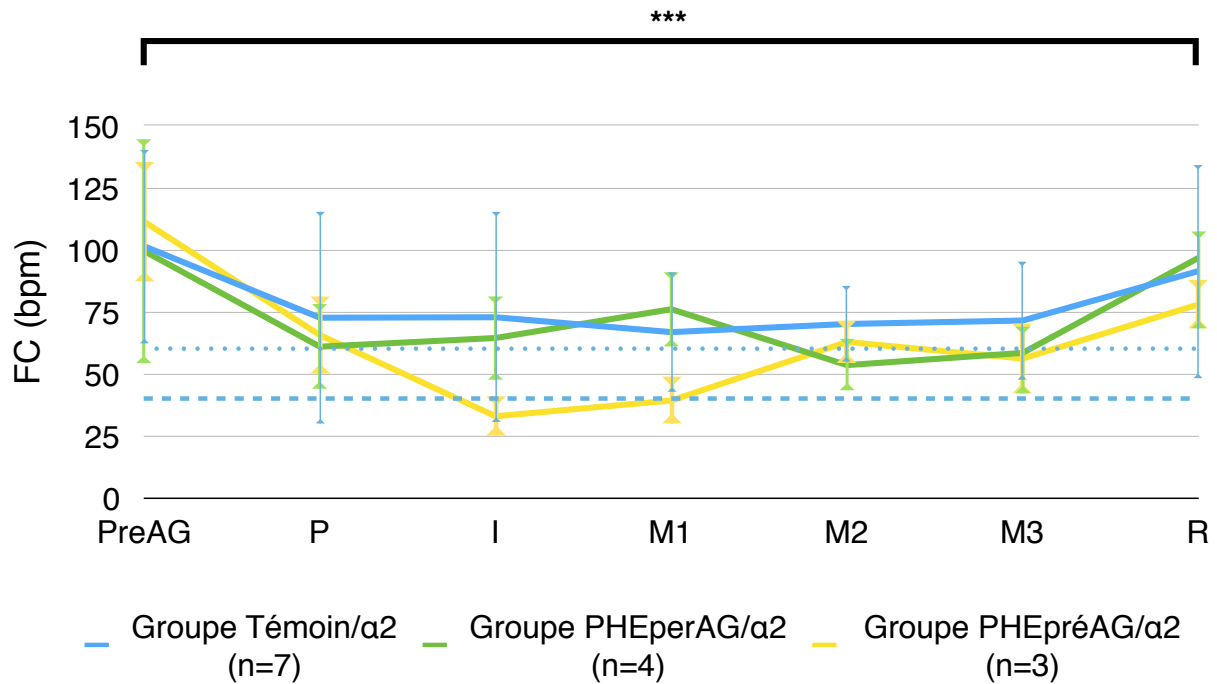


Figure 9 : Evolution moyenne de la FC (moyenne  $\pm$  écart-type) des sous-groupes prémédiqués avec un  $\alpha_2$ -agoniste (Témoin/ $\alpha_2$ , PHEperAG/ $\alpha_2$  et PHEpréAG/ $\alpha_2$ )

(I : induction, M : maintenance divisée en trois temps successifs (M1, M2, M3) égaux en durée, FC : fréquence cardiaque, P : prémédication, PréAG : période préanesthésique, R : réveil.

Les lignes de référence fixent les seuils de bradycardie modérée ( $\leq 60$  bpm) en pointillés et de bradycardie sévère ( $\leq 40$  bpm) en tirets.

La FC moyenne présente une évolution significative de la période PréAG au réveil (\*\*\*\* $P < 0.0001$ ). Il n'y a pas de différence significative entre les FC moyennes des sous-groupes Témoin/ $\alpha_2$  et PHEperAG/ $\alpha_2$  ( $P = 0,6619$ ). Il n'y a pas de différence significative non plus entre les PAM moyennes des sous-groupes Témoin/ $\alpha_2$  et PHEpréAG/ $\alpha_2$  ( $P = 0,3144$ ). Les données ont été comparées à l'aide d'une ANOVA multifactorielle.

Les sous-groupes représentés dans cette analyse sont définis comme : Sous-groupe Témoin/ $\alpha_2$  : absence d'administration de phényléphrine collyre, prémédication avec  $\alpha_2$ -agoniste ; Sous-groupe PHEperAG/ $\alpha_2$  : administration de phényléphrine collyre durant la période peranesthésique, prémédication avec  $\alpha_2$ -agoniste ; Sous-groupe PHEpréAG/ $\alpha_2$  : administration de phényléphrine collyre durant la période préanesthésique, prémédication avec  $\alpha_2$ -agoniste.)

### **3.5.3. Evolution temporelle de la fréquence cardiaque suivant l'administration de phényléphrine collyre**

La Figure 10 représente l'évolution moyenne de la FC des groupes PHEperAG et PHEpréAG suite à l'administration de la première goutte de phényléphrine collyre ( $T_{Phe}$ ).

La FC diminue significativement dans les deux groupes dès 5 minutes après l'administration de phényléphrine collyre. Dans le groupe PHEperAG, le seuil de bradycardie modérée ( $\leq 60$  bpm) est franchi dès 10 minutes et le minimum de FC est observé au bout de 15 minutes après l'administration de phényléphrine à une valeur de 47 bpm. Dans le groupe PHEpréAG, le seuil de bradycardie n'est pas dépassé et le minimum de FC est observé 25 minutes après l'administration de phényléphrine à une valeur de 67 mmHg.

Ainsi, une baisse de FC est observée rapidement suite à l'administration topique de phényléphrine dans les deux groupes. Le seuil de bradycardie est dépassé seulement lorsque l'administration de la phényléphrine est réalisée sur des chiens anesthésiés.

En conclusion, pour reprendre les trois résultats précédemment décrits, l'administration topique de phényléphrine est associée dans notre étude à une baisse de FC et une bradycardie modérée à sévère plus fréquente, d'autant plus lorsque la prémédication fait intervenir un  $\alpha 2$ -agoniste. Sur les 40 minutes suivant l'administration de phényléphrine, la FC est minimale au bout de 15 minutes si les chiens sont anesthésiés et au bout de 25 minutes s'ils sont vigiles.

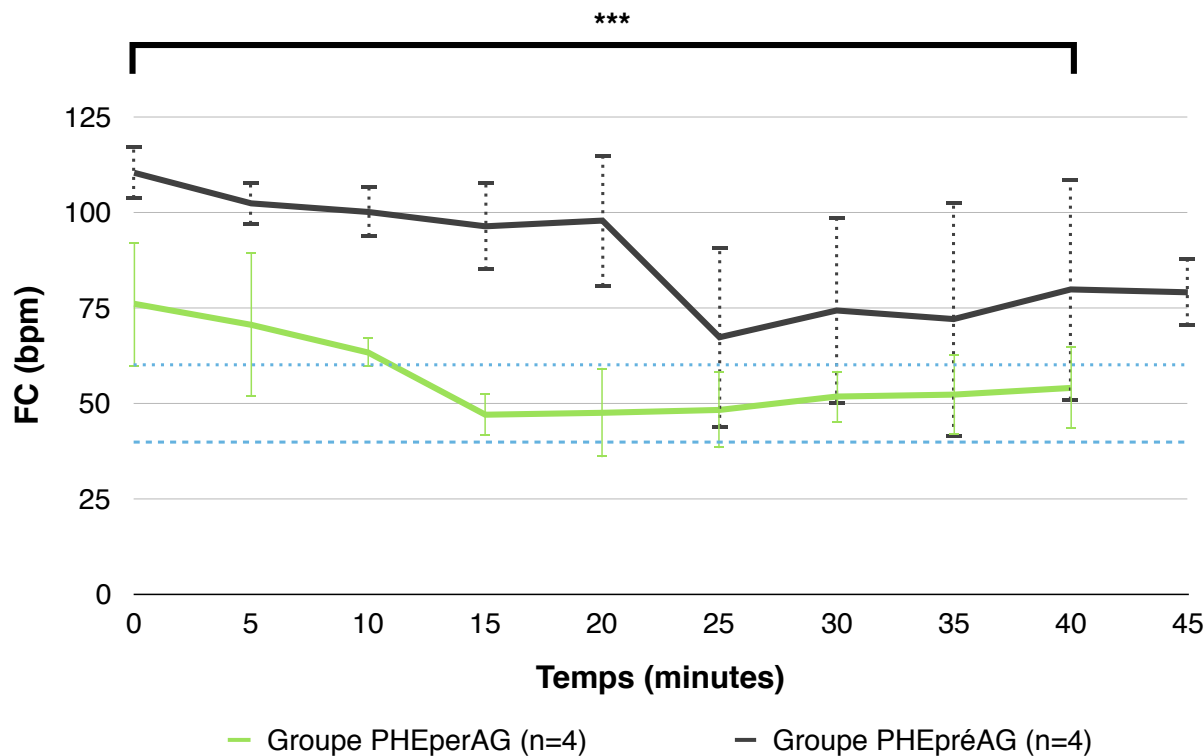


Figure 10 : Evolution moyenne de la FC (moyenne  $\pm$  écart-type) des groupes PHEperAG et PHEpréAG suite à l'administration topique de phényléphrine

(FC : Fréquence cardiaque.

Les lignes de référence fixent les seuils de bradycardie modérée ( $\leq 60$  bpm) en pointillés et de bradycardie sévère ( $\leq 40$  bpm) en tirets.

La FC des deux groupes étudiés dans l'analyse a une évolution significative de la période PréAG au réveil ( $****P < 0.0001$ ). Les données ont été comparées à l'aide d'une ANOVA multifactorielle.

Les groupes représentés dans cette analyse sont définis comme : Groupe PHEperAG : administration de phényléphrine collyre durant la période peranesthésique ; Groupe PHEpréAG/a2 : administration de phényléphrine collyre durant la période préanesthésique.

Dans le groupe PHEperAG,  $T_{Phe}$  ayant lieu en période peranesthésique, la durée d'analyse maximale est fixée de manière à ce que l'ensemble des chiens du groupe soient en phase de maintenance anesthésique dans cette analyse. Concrètement, l'isoflurane est arrêté dès 45 minutes après  $T_{Phe}$  donc la durée d'analyse choisie pour ce groupe est de 40 minutes.

Dans le groupe PHEpréAG,  $T_{Phe}$  ayant lieu lors de la période préanesthésique, la durée d'analyse maximale est fixée de manière à ce que l'ensemble des chiens du groupe soient vigiles dans cette analyse. Concrètement, la prémédication a lieu dès 50 minutes après  $T_{Phe}$ , donc la durée d'analyse choisie pour ce groupe est de 45 minutes.)

### 3.6. Evolution conjointe de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle au cours du temps

La Figure 11 représente la valeur de PAM associée à la valeur de FC conjointe retenues par temps anesthésique par chien de l'étude.

En début d'anesthésie, au sein du sous-groupe Témoin/ $\alpha 2$ , seuls les chiens 5 et 6 (29%) présentent une hypertension artérielle modérée ( $\geq 120$  mmHg) et une bradycardie sévère ( $\leq 40$  bpm) conjointe après l'administration de la prémédication à base d' $\alpha 2$ -agoniste. Au sein du sous-groupe PHEpréAG/ $\alpha 2$ , le chien 13 présente une hypertension artérielle et une bradycardie modérées (PAM  $\geq 120$  mmHg et FC  $\leq 60$  bpm) après l'administration d' $\alpha 2$ -agoniste. Et le chien 17 présente une hypertension et une bradycardie sévères (PAM  $\geq 140$  mmHg et FC  $\leq 40$  bpm) dès l'induction, après l'administration préanesthésique de phényléphrine collyre. Le chien 18 du sous-groupe PHEpréAG/sans $\alpha 2$  ne présente pas d'hypertension artérielle en association avec une bradycardie. Ainsi, en début d'anesthésie, l'association d'hypertension artérielle et de bradycardie est plus fréquente lors de l'administration de phényléphrine collyre préanesthésique.

Ensuite, à partir de l'intubation et du début d'administration de l'isoflurane, l'association d'hypertension et de bradycardie modérées à sévères n'est plus observée dans le sous-groupe Témoin/ $\alpha 2$ . Au sein du sous-groupe PHEperAG/ $\alpha 2$ , le chien 15 présente au troisième tiers de la maintenance (M3) une hypertension sévère ( $\geq 140$  mmHg) et une bradycardie modérée. Le chien 17 du sous-groupe PHEpréAG/ $\alpha 2$  présente une hypertension modérée et une bradycardie sévère au premier tiers de la maintenance (M1) suite à l'administration d'une goutte supplémentaire peranesthésique de phényléphrine collyre. Le chien 18 du sous-groupe PHEpréAG/sans $\alpha 2$  ne présente toujours pas d'hypertension artérielle en association avec une bradycardie. Ainsi, l'association hypertension artérielle et bradycardie peranesthésique est plus fréquente lors de l'administration de phényléphrine collyre peranesthésique.

Finalement, l'hypertension artérielle en association avec de la bradycardie est plus fréquemment observée après l'administration topique de phényléphrine chez les chiens prémédiqués avec un  $\alpha 2$ -agoniste.

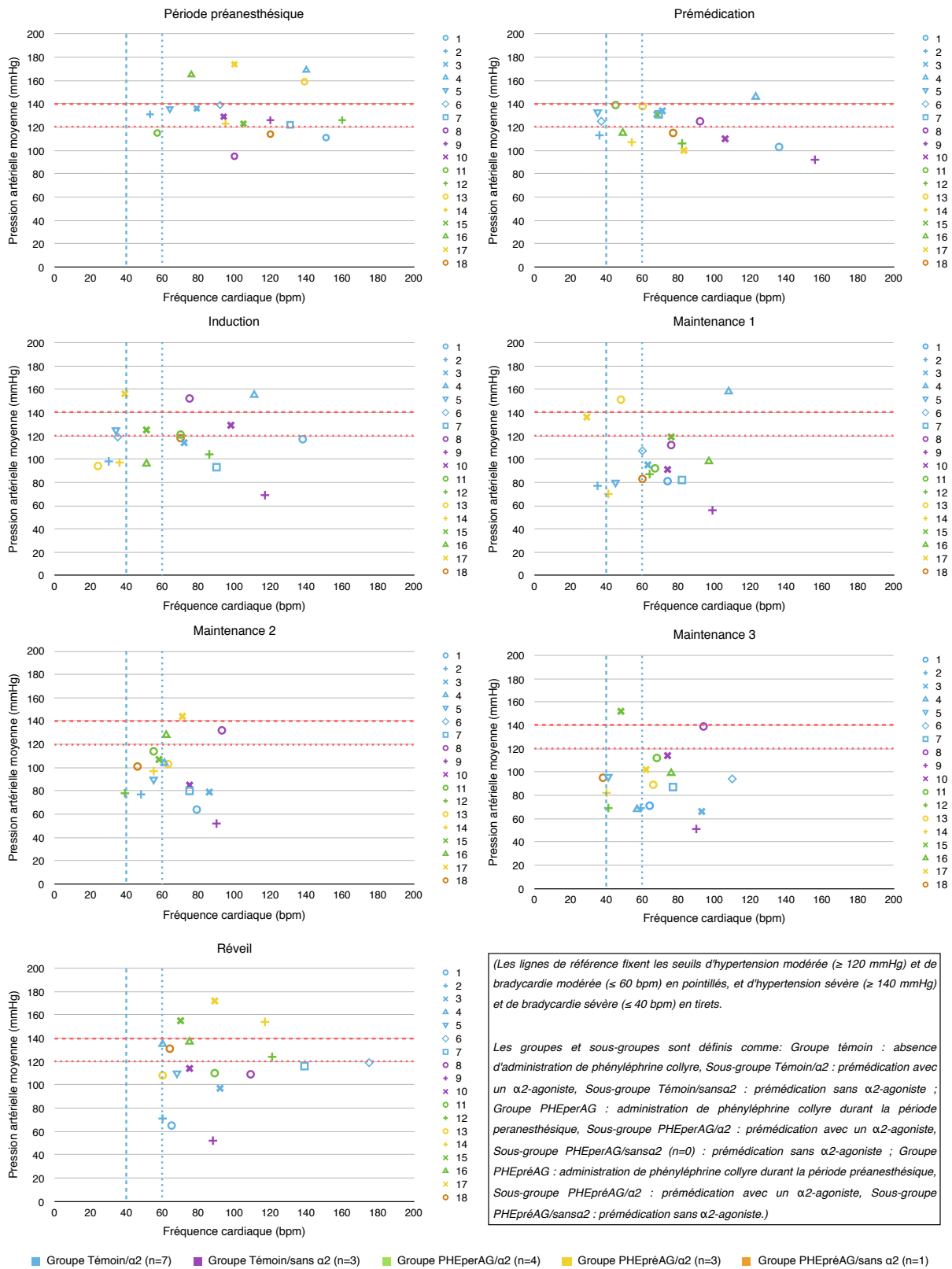


Figure 11 : Evolution individuelle de la PAM en fonction de la FC au cours des temps anesthésiques pour l'ensemble des chiens de l'étude

## 3.7. Analyse événementielle

### 3.7.1. Événements interventionnels

Deux chiens ont nécessité l'administration de médicaments pour stabiliser leur fonction cardiovasculaire. Dans le sous-groupe PHEperAG/ $\alpha$ 2, le chien 12 (25 %) a nécessité lors de la maintenance anesthésique une administration de chlorhydrate d'atipamézole (7  $\mu$ g/kg, IM) pour résoudre une bradycardie sévère apparue suite à l'administration de phényléphrine collyre peranesthésique et de dexmédétomidine. Dans le sous-groupe PHEpréAG/ $\alpha$ 2, suite à l'administration de phényléphrine collyre préanesthésique et de médétomidine, le chien 17 (33 %) a dû recevoir lors de la maintenance de l'ACP (5  $\mu$ g/kg, IV) pour stabiliser la PA ainsi que du chlorhydrate d'atipamézole (7  $\mu$ g/kg, IM, répété deux fois) et de l'atropine (0,01 mg/kg, IV) afin de stabiliser la FC

### 3.7.2. Événements cardiovasculaires

La Figure 12 présente le pourcentage d'hypertension modérée à sévère ( $\geq$  120 mmHg) et bradycardie modérée à sévère ( $\leq$  60 bpm) rencontrées par temps anesthésique pour l'ensemble des sous-groupes de l'étude.

D'une part, dans le sous-groupe Témoin/ $\alpha$ 2, le pourcentage d'hypertension modérée à sévère diminue au cours de l'anesthésie, avec un passage sous 50% dès l'induction et un passage sous 25% pour atteindre 5% au second tiers de la maintenance (M2). Au sein du sous-groupe PHEperAG/ $\alpha$ 2, le pourcentage d'hypertension artérielle augmente jusque 25% en M2 après l'administration peranesthésique de phényléphrine collyre. Au sein du sous-groupe PHEpréAG/ $\alpha$ 2, le pourcentage d'hypertension diminue en début d'anesthésie malgré l'administration de phényléphrine préanesthésique. Enfin, dans le sous-groupe PHEpréAG/sans $\alpha$ 2, le pourcentage d'hypertension devient nul dès l'induction. Ainsi, le pourcentage d'hypertension artérielle modérée à sévère augmente principalement suite à l'administration topique de phényléphrine peranesthésique.

D'autre part, dans le sous-groupe Témoin/ $\alpha_2$ , le pourcentage de bradycardie modérée à sévère augmente au-delà de 25% à la prémédication et se rapproche de 50% au premier tiers de la maintenance (M1). Au sein du sous-groupe PHEperAG/ $\alpha_2$ , le pourcentage de bradycardie augmente au-delà de 75% en M2 après l'administration peranesthésique de phényléphrine collyre. Au sein du sous-groupe PHEpréAG/ $\alpha_2$ , le pourcentage de bradycardie augmente en début d'anesthésie jusqu'à atteindre 100% lors de l'induction, après l'administration préanesthésique de phényléphrine collyre. Enfin, dans le sous-groupe PHEpréAG/sans $\alpha_2$ , le pourcentage d'hypertension est nul puis atteint 100% à partir de M2, après l'administration d'une nouvelle goutte de phényléphrine collyre en M1. Ainsi, le pourcentage de bradycardie modérée à sévère est plus important suite à l'administration topique de phényléphrine.

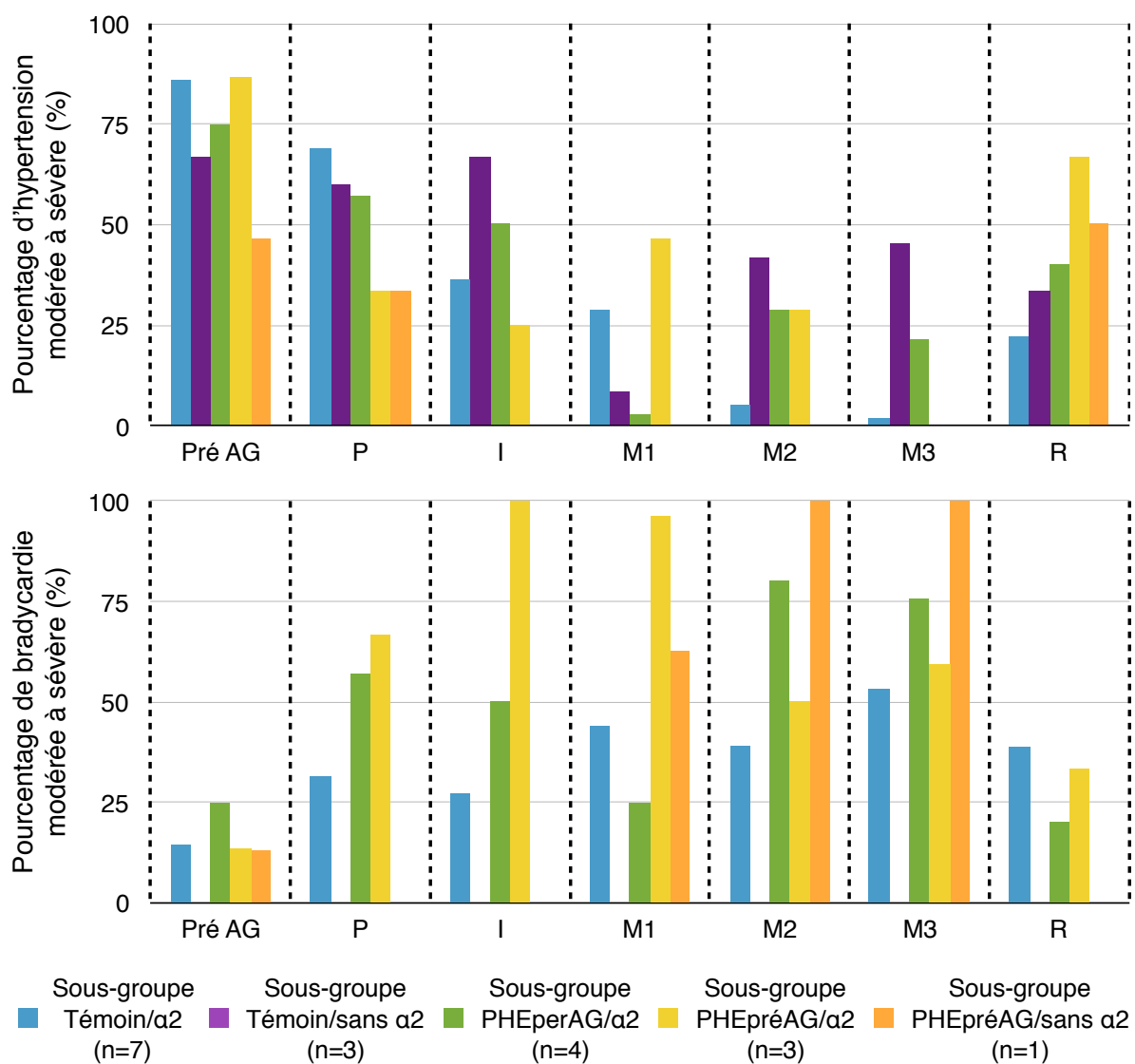


Figure 12 : Pourcentage d'hypertension et de bradycardie modérées à sévères au cours de chaque période anesthésique au sein des sous-groupes



*(I : induction, M : maintenance divisée en trois temps successifs (M1, M2, M3) égaux en durée, PréAG : période préanesthésique, P : prémédication, R : réveil.*

*Le seuil d'hypertension artérielle modérée choisi est de 120 mmHg et celui de bradycardie modérée est de 60 bpm.*

*Les groupes et sous-groupes sont définis comme : Groupe témoin : absence d'administration de phényléphrine collyre, Sous-groupe Témoin/ $\alpha$ 2 : prémédication avec un  $\alpha$ 2-agoniste, Sous-groupe Témoin/sans $\alpha$ 2 : prémédication sans  $\alpha$ 2-agoniste ; Groupe PHEperAG : administration de phényléphrine collyre durant la période peranesthésique, Sous-groupe PHEperAG/ $\alpha$ 2 : prémédication avec un  $\alpha$ 2-agoniste, Sous-groupe PHEperAG/sans $\alpha$ 2 (n=0) : prémédication sans  $\alpha$ 2-agoniste ; Groupe PHEpréAG : administration de phényléphrine collyre durant la période préanesthésique, Sous-groupe PHEpréAG/ $\alpha$ 2 : prémédication avec un  $\alpha$ 2-agoniste, Sous-groupe PHEpréAG/sans $\alpha$ 2 : prémédication sans  $\alpha$ 2-agoniste.)*

## 4. Discussion

Les résultats de cette étude prospective observationnelle semblent confirmer l'existence d'événements cardiovasculaires peranesthésiques liés à l'administration topique de phényléphrine collyre chez le chien. Ces événements comprennent une hypertension artérielle et une bradycardie réflexe qui nécessitent parfois l'administration de médicament pour les résoudre.

Les effets hypertenseur et bradycardisant de la phényléphrine utilisée en collyre sont connus et documentés chez l'homme et le chien vigiles depuis longtemps (Herring, Jacobson, Pickett 2004; Heath 1936). Mais peu de données sont disponibles sur ses effets cardiovasculaires durant une anesthésie générale dans l'espèce canine (Schvartz 2021; Martin-Flores 2010; Pascoe et al. 1994).

Conformément à notre hypothèse initiale, durant la période peranesthésique, certains chiens de l'étude ont présenté une hausse de pression artérielle moyenne significative qui s'est traduite par une hypertension artérielle modérée à sévère ponctuelle, suite à l'administration de phényléphrine collyre, certainement imputable à son effet vasoconstricteur  $\alpha_1$ -adrénergique (Long, Kirby 2008). De même, l'administration topique de phényléphrine s'est souvent accompagnée d'une bradycardie modérée à sévère dans notre étude. Or, à faible dose, la phényléphrine n'a pas d'effet chronotrope sur le nœud sino-atrial, la bradycardie observée dans notre étude n'est donc probablement pas due à une action directe de la phényléphrine mais à une activation du baroréflexe suite à l'élévation de pression artérielle (Cowley, Liard, Guyton 1973; James et al. 1968). Le faible effectif de chiens présents dans notre étude n'a malheureusement pas permis de montrer l'imputabilité exclusive de la phényléphrine dans la survenue de ces hypertensions et de ces bradycardies. La bradycardie est d'ailleurs plus fréquente et marquée lorsqu'un médicament  $\alpha_2$ -agoniste est administré lors de la prémédication. En effet, d'autres facteurs peuvent expliquer la bradycardie à savoir très probablement les  $\alpha_2$ -agonistes et peu probablement le réflexe oculocardiaque (Grubb et al. 2020; Tranquilli et al. 2007). De plus, il est possible que les effets systémiques non recherchés des  $\alpha_2$ -agonistes et de la phényléphrine se cumulent, pouvant être d'autant plus délétères.

Ainsi, l'association d'hypertension et de bradycardie modérées à sévères a été observée majoritairement chez les chiens ayant reçu conjointement de la phényléphrine collyre et des  $\alpha_2$ -agonistes. Dans notre étude, un chien a présenté des complications modérées à sévères (soit 13 % des chiens ayant reçu le collyre) et a nécessité une stabilisation cardiovasculaire. Le patient en question est le chien 17, un pointer anglais mâle entier de 6 ans, pesant 22,7 kg avec un score corporel de 3/9, de statut ASA II, anesthésié pour une chirurgie de phacoémulsification unilatérale. Il a reçu 3 gouttes de phényléphrine collyre en période préanesthésique et 1 goutte lors de la maintenance, soit un total de 0,79 mg/kg de phényléphrine. Seuls lui et le chien 18 ont reçu de la phényléphrine collyre à la fois durant les périodes préanesthésique et peranesthésique. Sa prémédication fait intervenir conjointement de la médétomidine ( $3\mu\text{g}/\text{kg}$ , IV). Le chien 17 est, parmi les chiens prémédiqués avec un  $\alpha_2$ -agoniste, celui ayant reçu la plus forte dose topique cumulée de phényléphrine. Il a présenté une hypertension artérielle et une bradycardie très sévères jusqu'à atteindre 198 mmHg et 21 bpm respectivement au cours de son anesthésie générale ayant nécessité une injection intraveineuse d'ACP ( $5\mu\text{g}/\text{kg}$ ), deux injections intramusculaires de chlorhydrate d'atipamézole ( $7\mu\text{g}/\text{kg}$ ) et une injection intraveineuse d'atropine ( $0,01\text{ mg}/\text{kg}$ ).

Aucun effet dose-dépendant n'a pu être mis en évidence dans cette étude que ce soit entre les groupes ou les individus. Et malgré un nombre différent de gouttes de collyre appliqué entre les sous-groupes PHEperAG/ $\alpha_2$  et PHEpréAG/ $\alpha_2$ , les moyennes des doses cumulées de phényléphrine topique par sous-groupe ne sont pas statistiquement différentes. De plus, le calcul des doses appliquées localement est sûrement peu représentatif de la concentration plasmatique en phényléphrine et il nous manque de la littérature sur la pharmacocinétique de la phényléphrine administrée en voie topique chez le chien. La mesure de la concentration plasmatique en phényléphrine, bien que peu accessible, serait le meilleur moyen de caractériser un effet dose-dépendant (Chien, Schoenwald 1985).

Par ailleurs, nous avons cherché en plus à caractériser la durée d'apparition des effets cardiovasculaires de la phényléphrine collyre. Les temps aux valeurs extrêmes de pression artérielle et de fréquence cardiaque ont été comparés à ceux obtenus expérimentalement dans la littérature (Tableau 8). Les  $T_{max}$  et  $T_{min}$  obtenus sont proche de ceux de l'étude Schvartz (Schvartz 2021). Cependant les durées d'analyse sont hétérogènes entre les différentes études : 40 minutes dans notre étude contre 100 minutes dans l'étude d'Herring et al. et 60 minutes dans l'étude de Schvartz (Herring, Jacobson, Pickett 2004, Schvartz 2021). Les extremums n'ont pas été retenus dans l'étude de Martin-Flores et al. en raison de la faible durée de collecte de données de seulement 20 minutes (Martin-Flores et al. 2010).

Etudes	Groupes et sous-groupes	Volume de phényléphrine collyre administré (goutte)	$T_{max}$	$T_{min}$
Villain 2023	Groupe PHEperAG (n=4)	1	30	15
	Groupe PHEpréAG (n=4)	3 à 4	20	25
Herring, Jacobson, Pickett 2004	Petite dose (n=8)	1	65	45
	Grande dose (n=8)	3	65	80
Schvartz 2021	$\alpha 2$ (n=6)	1	20	20
	ACP (n=11)	1	60	10

Tableau 8 :  $T_{max}$  et  $T_{min}$  au sein des sous-groupes ayant reçu de la phényléphrine collyre en comparaison avec la littérature

(ACP : acépromazine, FC : fréquence cardiaque, PAM : pression artérielle moyenne,  $T_{max}$  : temps durant lequel la valeur de PAM est maximale après l'administration topique de phényléphrine,  $T_{min}$  : temps durant lequel la valeur de FC est minimale après l'administration topique de phényléphrine.)

Les sous-groupes de notre étude sont définis comme : Sous-groupe PHEperAG/ $\alpha 2$  : administration de phényléphrine collyre durant la période peranesthésique, prémédication avec un  $\alpha 2$ -agoniste ; Groupe PHEpréAG : administration de phényléphrine collyre durant la période préanesthésique, Sous-groupe PHEpréAG/ $\alpha 2$  : prémédication avec un  $\alpha 2$ -agoniste, Sous-groupe PHEpréAG/sansa2 : prémédication sans  $\alpha 2$ -agoniste.

Les groupes de l'étude de Herring et al. sont définis comme : Groupe petite dose : chiens ne recevant qu'une goutte de phényléphrine collyre dans les deux yeux ; Groupe grande dose : chiens recevant trois gouttes de phényléphrine collyre dans les deux yeux.

Les groupes de l'étude de Schvartz sont définis comme : Groupe  $\alpha 2$  : chiens prémédiqués avec des  $\alpha 2$ -agonistes recevant une goutte de phényléphrine peranesthésique ; Groupe ACP : chiens prémédiqués avec de l'ACP recevant une goutte de phényléphrine peranesthésique.)

En outre, il a été observé chez plusieurs chiens de l'étude une diminution de la pression artérielle moyenne intervenant dès le début de l'anesthésie générale malgré l'administration de phényléphrine collyre. Cette baisse peut trouver son origine dans les médicaments de l'anesthésie, et en particulier l'isoflurane qui est à l'origine d'une vasodilatation importante (Grubb et al. 2020; Tranquilli et al. 2007, p. 355-393). De plus, il a été également démontré que les  $\alpha_2$ -agonistes peuvent avoir un effet anti- $\alpha_1$  et diminuer la vasoconstriction provoquée par la phényléphrine (Yildiz et al. 2007). L'effet  $\beta_2$  de la phényléphrine décrit dans la bibliographie pour des fortes doses administrées par voie veineuse ( $3\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ), à savoir l'obtention d'une vasodilatation par stimulation des adrénorécepteurs  $\beta_2$ , est peu probable comme la baisse de pression artérielle semble indépendante du temps d'administration du collyre (Long, Kirby 2008). En revanche, cet effet ne peut être totalement exclu tant que la biodisponibilité de la phényléphrine collyre n'est pas connue précisément chez le chien.

En définitive, l'administration de phényléphrine collyre est associée à l'observation d'hypertensions artérielles et des bradycardies peranesthésiques modérées à sévères dans notre étude. Cependant, le faible effectif de l'étude n'a pas permis de prouver que la phényléphrine en était la cause directe et d'autres facteurs additionnels comme les  $\alpha_2$ -agonistes doivent être fortement envisagés.

Par ailleurs, une enquête a été réalisée auprès des étudiants de l'ENVT afin d'évaluer leurs connaissances sur la phényléphrine. Deux cent trois réponses ont été obtenues. Le questionnaire, composé de huit questions successives, a été réalisé sur le logiciel en ligne Google Forms et diffusé par mail. Les résultats sont présentés en Annexe 2. Il apparaît très clairement que la phényléphrine, en particulier sous sa forme collyre, est plutôt méconnue des répondants : seulement 28 % et 25 % des étudiants ont déjà entendu parler respectivement de la phényléphrine et de la NEOSYNEPHRINE®. Plus important encore, les potentiels effets systémiques non recherchés associés à l'utilisation des collyres sont mal maîtrisés. Or plusieurs collyres sont connus pour leurs effets systémiques indésirables. Par exemple, les glucocorticoïdes locaux peuvent inhiber l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien chez le chien et il a été prouvé chez le chat que le dorzolamide collyre favorise les hypokaliémies (Czepiel, Wasserman 2021; Gelatt, Gilger, Kern 2013; Roberts et al. 1984). Il ressort ainsi de ce sondage l'importance de sensibiliser le monde vétérinaire à l'utilisation précautionneuse des collyres.

Une seconde enquête a été réalisée auprès des spécialistes ophtalmologues vétérinaires. Le questionnaire, composé de 14 questions successives, a également été réalisé sur le logiciel en ligne Google Forms. Les sondés ont été sélectionnés à partir de deux annuaires en ligne regroupant les vétérinaires spécialisés en ophtalmologie exerçant en France. Ils ont été contactés par téléphone et/ou par mail. Les résultats sont présentés en Annexe 3. Seize réponses sur trente des vétérinaires contactés ont été obtenues (53 %) entre le 24/01/2023 et le 16/03/2023. Il est intéressant de voir que seulement la moitié des sondés utilisent la phényléphrine dans leur pratique chirurgicale. Pour obtenir une mydriase, 47 % préfèrent l'utilisation seule de tropicamide. De même, lorsque la mydriase n'est pas suffisante, certains utilisent des alternatives comme l'administration intracaméculaire d'adrénaline (24 % des sondés) ou l'emploi de crochets rétracteurs à iris (18 % des sondés).

En outre, notre protocole expérimental a porté sur une rigueur méthodologique d'acquisition des données cardiovasculaires allant de la période préanesthésique à l'extubation des patients.

Dans cette étude, les variables étudiées sont la pression artérielle et la fréquence cardiaque. Bien que mesurée en continu lors des anesthésies générales réalisées au sein du CHUVAC de l'ENVT, il a été décidé de ne pas étudier la saturation pulsée en oxygène dans notre étude comme elle n'est pas modifiée par l'administration de phényléphrine dans la littérature (Schvitz 2021). La mesure de pression artérielle n'ayant pas pu se faire par mesure invasive (gold standard), il a été choisi de la faire par méthode oscillométrique et de ne garder que la valeur de pression artérielle moyenne. La méthode oscillométrique est facile à mettre en œuvre, fiable et peu onéreuse. L'étude comparative de McMurphy et al. a montré sur 16 chiens sains anesthésiés ayant reçu une injection intraveineuse de phényléphrine que la mesure de pression artérielle moyenne par méthode oscillométrique est une approche fiable de la valeur de la pression artérielle moyenne invasive (McMurphy, Stoll, McCubrey 2006).

Par ailleurs, il a été choisi de représenter l'évolution des variables cardiovasculaires au cours de périodes anesthésiques préalablement définies plutôt que sur une échelle de temps continue. Ces périodes offrent la possibilité de comparer les chiens ayant eu des anesthésies générales de durées différentes et dont l'administration de phényléphrine n'a pas été réalisée au même moment. Afin d'obtenir la valeur la plus représentative de chaque temps anesthésique, une moyenne de 3 valeurs a été réalisée lorsque la durée de la période anesthésique dépassait 10 minutes.

Le pourcentage d'isoflurane administré au cours de l'anesthésie étant très variable, car modulé en direct et en continu, en fonction de la profondeur de narcose et de la pression artérielle, il a été décidé de ne pas l'inclure dans les analyses de cette étude.

Les biais identifiés dans l'étude sont regroupés dans le Tableau 9. La plupart des biais de l'étude sont imputables au caractère observationnel de l'étude et ont des effets mixtes. Certains biais sous-estiment systématiquement les effets non recherchés de la phényléphrine collyre comme l'administration de médicaments pour stabiliser la pression artérielle moyenne et la fréquence cardiaque, et d'autres les surestiment comme l'utilisation d' $\alpha$ 2-agonistes en prémédication qui majorent la bradycardie peranesthésique. L'étude n'étant pas réalisée à l'aveugle, il n'est de plus pas exclu que l'équipe d'anesthésistes, sensibilisée aux effets cardiovasculaires indésirables de la phényléphrine, peut avoir décidé d'une correction plus rapide des modifications cardiovasculaires observées chez les chiens ayant reçu la phényléphrine en collyre que chez les autres. D'autres biais sont liés à l'équipement. Notamment, le petMap utilisé dans l'étude n'ayant pas l'autonomie suffisante pour couvrir la totalité de l'anesthésie générale en étant allumé en continu, il n'a pas été possible de répéter les mesures de pression artérielle moyenne en dehors des mesures uniques réalisées toutes les 5 minutes. En outre, un effort a été mis en place pour limiter les biais différentiels par l'utilisation des mêmes instruments de mesure entre les différents chiens de l'étude, et la réalisation des mesures toujours par le même opérateur.

Biais		Sources de biais	Direction biais
Biais de sélection		<b>Echantillon non représentatif</b> - Faible effectif total de l'étude - Effectifs hétérogènes entre sous-groupes	Effets mixtes
Biais de mesure	Différentiels	—	
	Non différentiels	Absence de <b>répétition</b> de la mesure de pression artérielle au petMap graphic II en dehors de l'échantillonnage réalisé toutes les 5 minutes	Effets mixtes
Biais de confusion		<b>Variabilité individuelle</b>	Effets mixtes
		<b>Données épidémiocliniques</b> différentes et déséquilibrées entre les sous-groupes - Âges et poids hétérogènes entre les sous-groupes - Races différentes entre les sous-groupes - Proportion des sexes et des statuts physiologiques différents entre les sous-groupes - Sur-représentation des races brachycéphales dans le sous-groupe Témoin/ $\alpha 2$ (recevant des $\alpha 2$ -agonistes mais pas de phényléphrine)	
		<b>Non-uniformisation</b> du protocole anesthésique, de la dose de phényléphrine administrée, du type de chirurgie (nociception, durée) et de la durée totale de l'anesthésie générale	
		Variabilité de la <b>concentration plasmatique de la phényléphrine</b> : variabilité d'absorption, non-uniformisation de la dose administrée	
		<b>Effet opérateur</b> : changement du personnel d'anesthésie entre les chiens de l'étude	
		<b>Sensibilisation</b> des anesthésistes aux effets cardiovasculaires indésirables de la phényléphrine collyre chez le chien : correction plus rapide des modifications cardiovasculaires observées que chez des patients ne recevant pas de phényléphrine	Sous-estimation des effets cardiovasculaire de la phényléphrine collyre
		<b>Stabilisation des patients</b> : utilisation de médicaments pour lutter contre l'hypertension artérielle (acépromazine) ou la bradycardie (antagoniste $\alpha 2$ -sélectif, catécholamines)	Sur-estimation des effets cardio-vasculaire de la phényléphrine collyre
		<b>Interaction</b> avec des médicaments anesthésiques hypotenseurs (isoflurane, acépromazine)	
		<b>Interaction</b> avec des médicaments anesthésiques bradycardisants ( $\alpha 2$ -agonistes, opioïdes) et hypertenseurs ( $\alpha 2$ -agonistes)	

Tableau 9 : Identification et classification des limites de l'étude



Finalement, dans le monde vétérinaire non spécialisé, les collyres peuvent être considérés dénués d'effets non recherchés systémiques et locaux par les praticiens. En effet, ils sont connus pour leur action locale mais leur action systémique est parfois ignorée comme en témoigne l'enquête menée auprès des étudiants de l'ENVT (Annexe 2). Or de nombreux collyres utilisés en pratique courante chez le chien peuvent entraîner des effets généraux indésirables (Czepiel, Wasserman 2021; Gelatt, Gilger, Kern 2013; Roberts et al. 1984). La littérature portant sur les effets délétères de la phényléphrine collyre est riche, étendue dans le temps et des articles continuent d'être publiés encore très récemment (Baldo, Travan 2022).

Il est important de prescrire et d'administrer avec précaution la phényléphrine collyre chez le chien, notamment lors de l'administration conjointe d'une molécule  $\alpha$ 2-agoniste. Néanmoins, sur des individus sujets à l'hypotension, l'utilisation de la phényléphrine collyre semble moins risquée, tant que les désordres hémodynamiques qu'elle engendre ne sont pas excessifs (Tranquilli et al. 2007). Un guide de conduite a été publié chez l'homme adulte et chez l'enfant en 2000. Trois bonnes pratiques en ressortent : vérifier la sphère cardiovasculaire du patient avant l'administration du collyre, adapter la dose au gabarit du patient et utiliser des alternatives lorsque cela est possible (Groudine et al. 2000). Il peut être intéressant de diminuer la dose administrée par dilution du collyre, car même si notre étude et celle de Schvitz ne mettent pas en évidence d'effet-dose, elles ne permettent pas de l'exclure (Schvitz 2021). De plus, une méta-analyse portant sur 34 ans d'articles en médecine humaine, mais n'ayant retenu que 8 articles, conclut sur la diminution des effets cardiovasculaires de la phényléphrine collyre 2,5 % chez l'homme en comparaison avec le collyre concentré à 10 % de phényléphrine (Stavert et al. 2015). De nombreuses alternatives à l'utilisation de la phényléphrine collyre existent pour obtenir une mydriase qualitative et durable comme en témoigne l'enquête menée auprès des ophtalmologues vétérinaires (Annexe 3). En médecine humaine, la phényléphrine existe sous forme d'insert ophtalmique associée avec du tropicamide (MYDRIASERT®) commercialisée depuis mars 2000, et sous forme injectable intracaméculaire en association avec du tropicamide et de la lidocaïne (MYDRANE®) commercialisée depuis 2016. Dans les deux formulations, des études ont montré chez l'homme que la qualité et la durée de la mydriase sont comparables à celles du collyre et que le passage systémique de phényléphrine est nettement diminué voire négligeable (Caruba et al. 2006; Nazim-Lipski et al. 2020). En 2011, Douet et al. ont

montré sur 13 beagles sains que le MYDRIASERT® permet d'obtenir une mydriase maximale proche de celle obtenue avec une alternance de tropicamide et de phényléphrine collyres. Cependant, la mydriase en question met plus de temps à s'installer, et il a été montré sur 17 beagles sains que l'insert doit être gardé en place au moins 45 minutes pour obtenir une mydriase satisfaisante. De plus, la dose de phényléphrine et de tropicamide étant bien moindre que dans les collyres, il n'est pas assuré que la mydriase dure aussi longtemps. Enfin, dans l'étude l'insert a bien tenu mais il n'est pas prouvé que ce soit le cas sur toutes les races de chien (Douet, Bal, Régnier 2011). Une autre possibilité existe en humaine avec l'utilisation de crochets à iris. Une étude chez l'homme a prouvé lors de l'utilisation des crochets une qualité de mydriase pré et per-opératoire comparable à celle de la phényléphrine collyre (Balal et al. 2021). Cependant, les chiens étant très sensibles aux uvéites post-traumatiques, leur recours doit se faire uniquement en cas de mydriase réfractaire au traitement mydriatique médicamenteux (Gelatt, Gilger, Kern 2013).

En conclusion, notre étude expérimentale prospective montre que les incidents peranesthésiques liés à l'utilisation de la phényléphrine collyre chez le chien, à savoir hypertension artérielle et bradycardie, existent. Le faible effectif de l'étude n'a toutefois pas permis que la phényléphrine en était à elle seule la cause. Les événements ont eu lieu au sein d'un service anesthésique structuré, bien équipé, avec une équipe spécifiquement formée en anesthésie et sensibilisée aux effets cardiovasculaires secondaires de la phényléphrine topique. La probabilité d'observer des incidents peranesthésiques suite à l'administration du collyre dans une clinique non spécialisée et non sensibilisée est donc majorée. L'utilisation du collyre n'est pas à proscrire mais doit se faire de manière encadrée et précautionneuse, d'autant plus si l'animal doit recevoir une molécule bradycardisante telle que les  $\alpha$ 2-agonistes utilisés en prémédication anesthésique. De plus des alternatives doivent être envisagées chez les patients présentant des comorbidités cardiovasculaires, cérébrovasculaires et rénales notamment.



## Bibliographie

ABDELHALIM, Ashraf A., MOSTAFA, Mohamed, ABDULMOMEN, Ahmed et OTHMAN, Essam A., 2012. Severe hypertension and pulmonary edema associated with systemic absorption of topical phenylephrine in a child during retinal surgery. *Saudi Journal of Anaesthesia* [en ligne]. juillet 2012. Vol. 6, n° 3, pp. 285-287. [Consulté le 15 avril 2022]. DOI 10.4103/1658-354X.101224. Disponible à l'adresse : <http://www.saudija.org/text.asp?2012/6/3/285/101224>

ANTOINE, Marianne E., EDELHAUSER, Henry F. et O'BRIEN, William J., 1984. Pharmacokinetics of topical ocular phenylephrine HCl. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. janvier 1984. Vol. 25, n° 1, pp. 48-54.

ARONOW, Wilbert S., 2017. Management of hypertension in patients undergoing surgery. *Annals of Translational Medicine* [en ligne]. mai 2017. Vol. 5, n° 10, pp. 227-227. [Consulté le 3 septembre 2023]. DOI 10.21037/atm.2017.03.54. Disponible à l'adresse : <http://atm.amegroups.com/article/view/13994/15105>

BALAL, Shafi, JBARI, Ahmed Said, NITIAHPAPAND, Rynda, COOK, Erica, AKHTAR, Wasim, DIN, Nizar et SHARMA, Anant, 2021. Management and outcomes of the small pupil in cataract surgery : iris hooks, Malyugin ring or phenylephrine? *Eye* [en ligne]. octobre 2021. Vol. 35, n° 10, pp. 2714-2718. [Consulté le 4 avril 2023]. DOI 10.1038/s41433-020-01277-0. Disponible à l'adresse : <https://www.nature.com/articles/s41433-020-01277-0>

BALDO, Francesco et TRAVAN, Laura, 2022. Acute drug reaction to phenylephrine and tropicamide collyrium in a late-preterm newborn : a case report. *BMC Pediatrics* [en ligne]. décembre 2022. Vol. 22, n° 1, pp. 398. [Consulté le 9 octobre 2022]. DOI 10.1186/s12887-022-03459-z. Disponible à l'adresse : <https://bmcpediatr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12887-022-03459-z>

BALDWIN, F.J. et MORLEY, A.P., 2002. Intraoperative pulmonary oedema in a child following systemic absorption of phenylephrine eyedrops. *British Journal of Anaesthesia* [en ligne]. mars 2002. Vol. 88, n° 3, pp. 440-442. [Consulté le 19 octobre 2022]. DOI 10.1093/bja/88.3.440. Disponible à l'adresse : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0007091217365194>

BALDWIN, Kimberly, BARTGES, Joe, BUFFINGTON, Tony, FREEMAN, Lisa M., GRABOW, Mary, LEGRED, Julie et OSTWALD, Donald, 2010. AAHA Nutritional Assessment Guidelines for Dogs and Cats. *Journal of the American Animal Hospital Association* [en ligne]. 1 juillet 2010. Vol. 46, n° 4, pp. 285-296. [Consulté le 5 avril 2023]. DOI 10.5326/0460285. Disponible à l'adresse : <https://meridian.allenpress.com/jaaha/article/46/4/285/176638/AAHA-Nutritional-Assessment-Guidelines-for-Dogs>

BECKWITH-COHEN, Billie, ELAD, Daniel, BDOLAH-ABRAM, Tali et OFRI, Ron, 2014. Comparison of tear pH in dogs, horses, and cattle. *American Journal of Veterinary Research* [en ligne]. mai 2014. Vol. 75, n° 5, pp. 494-499. [Consulté le 1 septembre 2023]. DOI 10.2460/ajvr.75.5.494. Disponible à l'adresse : <https://avmajournals.avma.org/view/journals/ajvr/75/5/ajvr.75.5.494.xml>

BRILLMAN, Judith, SANDERS, Arthur, OTTO, Charles W, FAHMY, Hisham, BRAGG, Steven et EWY, Gordon A, 1987. Comparison of epinephrine and phenylephrine for resuscitation and neurologic outcome of cardiac arrest in dogs. *Annals of Emergency Medicine* [en ligne]. janvier 1987. Vol. 16, n° 1, pp. 11-17. [Consulté le 15 avril 2022]. DOI 10.1016/S0196-0644(87)80278-0. Disponible à l'adresse : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0196064487802780>

CALENDA, Emile, RICHEZ, Florine et MURAINÉ, Marc, 2007. Acute hypertension due to phenylephrine eyedrops in a newborn. *Canadian Journal of Ophthalmology* [en ligne]. 2007. Vol. 42, n° 3, pp. 486. [Consulté le 15 avril 2022]. DOI 10.3129/can.j.ophtalmol.i07-060. Disponible à l'adresse : <http://article.pubs.nrc-cnrc.gc.ca/RPAS/rpv?hm=HInit&calyLang=eng&journal=cjo&volume=42&afpf=i07-060.pdf>

CARUBA, T., COUFFON-PARTANT, C., OLIARY, J., TADAYONI, R., LIMELETTE, N. et GAUDRIC, A., 2006. Mydriase préopératoire obtenue par insert ophtalmique versus collyres. *Journal Français d'Ophtalmologie* [en ligne]. septembre 2006. Vol. 29, n° 7, pp. 789-795. [Consulté le 4 avril 2023]. DOI 10.1016/S0181-5512(06)73848-7. Disponible à l'adresse : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0181551206738487>

CHIEN, Du-Shieng et SCHOENWALD, Ronald D., 1985. Fluorometric Determination of Phenylephrine Hydrochloride by Liquid Chromatography in Human Plasma. *Journal of Pharmaceutical Sciences* [en ligne]. mai 1985. Vol. 74, n° 5, pp. 562-564. [Consulté le 5 avril 2023]. DOI 10.1002/jps.2600740515. Disponible à l'adresse : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022354915466948>

COHEN, Kenneth L., VAN HORN, Diane L., EDELHAUSER, Henry F. et SCHULTZ, Richard O., 1979. Effect of phenylephrine on normal and regenerated endothelial cells in cat cornea. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. mars 1979. Vol. 18, n° 3, pp. 242-249.

COWLEY, Allen W., LIARD, Jean Francois et GUYTON, Arthur C., 1973. Role of the Baroreceptor Reflex in Daily Control of Arterial Blood Pressure and Other Variables in Dogs. *Circulation Research* [en ligne]. mai 1973. Vol. 32, n° 5, pp. 564-576. [Consulté le 17 février 2023]. DOI 10.1161/01.RES.32.5.564. Disponible à l'adresse : <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.RES.32.5.564>

CZEPIEL, Tara M. et WASSERMAN, Neal T, 2021. Hypokalemia associated with topical administration of dorzolamide 2% ophthalmic solution in cats. *Veterinary Ophthalmology* [en ligne]. janvier 2021. Vol. 24, n° 1, pp. 12-19. [Consulté le 6 septembre 2023]. DOI 10.1111/vop.12773. Disponible à l'adresse : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/vop.12773>

DOUET, J.-Y., BAL, P. et RÉGNIER, A., 2011. Evaluation of the ocular effects of a non-erodible ophthalmic insert containing tropicamide and phenylephrine (Mydriaserit ND) in the healthy dog. *Veterinary Ophthalmology* [en ligne]. juillet 2011. Vol. 14, n°4, pp. 275-283. [Consulté le 6 septembre 2023]. DOI 10.1111/j.1463-5224.2011.00924.x. Disponible à l'adresse : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1463-5224.2011.00924.x>

FISCHER, Maria de Fátima Savioli, MORO, Eduardo Toshiyuki, GUASTI, Válder Moreno, COSTA, Clóvis Tadeu B da, SOEIRO, Fábio Scalet, SANTOS, Luiz Carlos Bevilacqua dos et SWENSSON FILHO, Renato, 2004. Edema pulmonar após absorção sistêmica de fenilefrina tópica durante cirurgia oftalmológica em criança : relato de caso. *Revista Brasileira de Anestesiologia* [en ligne]. décembre 2004. Vol. 54, n° 6, pp. 815-820. [Consulté le 9 octobre 2022]. DOI 10.1590/S0034-70942004000600011. Disponible à l'adresse : [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-70942004000600011&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-70942004000600011&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt)

FRANCI, Paolo, LEECE, Elizabeth A et MCCONNELL, J Fraser, 2011. Arrhythmias and transient changes in cardiac function after topical administration of one drop of phenylephrine 10% in an adult cat undergoing conjunctival graft. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* [en ligne]. 2011. Vol. 38, n° 3, pp. 208-212. [Consulté le 15 avril 2022]. DOI 10.1111/j.1467-2995.2011.00607.x. Disponible à l'adresse : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1467298716306511>

FRAUNFELDER, Frederick W, FRAUNFELDER, Frederick T et JENSVOLD, Bree, 2002. Adverse systemic effects from pledgets of topical ocular phenylephrine 10%. *American Journal of Ophthalmology* [en ligne]. octobre 2002. Vol. 134, n° 4, pp. 624-625. [Consulté le 19 octobre 2022]. DOI 10.1016/S0002-9394(02)01591-X. Disponible à l'adresse : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S000293940201591X>

FRAUNFELDER, F.T. et SCAFIDI, Arnauld F., 1978. Possible Adverse Effects From Topical Ocular 10% Phenylephrine. *American Journal of Ophthalmology* [en ligne]. avril 1978. Vol. 85, n° 4, pp. 447-453. [Consulté le 15 avril 2022]. DOI 10.1016/S0002-9394(14)75239-0. Disponible à l'adresse : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002939414752390>

GAGLIA, Charles A., 1974. Phenylephrine Hydrochloride. In : Analytical Profiles of Drug Substances [en ligne]. Elsevier. pp. 483-512. [Consulté le 1 septembre 2023]. ISBN 978-0-12-260803-2. Disponible à l'adresse : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0099542808600775>

GELATT, Kirk N., GILGER, Brian C. et KERN, Thomas J. (éd.), 2013. *Veterinary ophthalmology*. 5th ed. Ames, Iowa : Wiley-Blackwell. ISBN 978-0-470-96040-0. SF891 .V48 2013

GREHER, Manfred, HARTMANN, Thomas, WINKLER, Marianne, ZIMPFER, Michael et CRABNOR, Claudia M., 1998. Hypertension and Pulmonary Edema Associated with Subconjunctival Phenylephrine in a 2-month-old Child during Cataract Extraction. *Anesthesiology*. mai 1998. Vol. 88, n° 5, pp. 3.

GROUDINE, Scott B., HOLLINGER, Ingrid, JONES, Jacqueline et DEBOUNO, Barbara A., 2000. New York State Guidelines on the Topical Use of Phenylephrine in the Operating Room. *Anesthesiology* [en ligne]. mars 2000. Vol. 92, n° 3, pp. 859-864. [Consulté le 18 octobre 2022]. DOI 10.1097/00000542-200003000-00030. Disponible à l'adresse : <https://pubs.asahq.org/anesthesiology/article/92/3/859/39767/New-York-State-Guidelines-on-the-Topical-Use-of>

GRUBB, Tamara, SAGER, Jennifer, GAYNOR, James S., MONTGOMERY, Elizabeth, PARKER, Judith A., SHAFFORD, Heidi et TEARNEY, Caitlin, 2020. 2020 AAHA Anesthesia and Monitoring Guidelines for Dogs and Cats\*. *Journal of the American Animal Hospital Association* [en ligne]. mars 2020. Vol. 56, n° 2, pp. 59-82. [Consulté le 8 octobre 2022]. DOI 10.5326/JAAHA-MS-7055. Disponible à l'adresse : <https://meridian.allenpress.com/jaaha/article/56/2/59/435292/2020-AAHA-Anesthesia-and-Monitoring-Guidelines-for>

HADDAD, Nickie J., MOYER, Norma J. et RILEY, Fenwick C., 1970. Mydriatic Effect of Phenylephrine Hydrochloride. *American Journal of Ophthalmology* [en ligne]. novembre 1970. Vol. 70, n° 5, pp. 729-733. [Consulté le 18 octobre 2022]. DOI 10.1016/0002-9394(70)90490-3. Disponible à l'adresse : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0002939470904903>



HAYASHI, Yukio, SURNIKAWA, Koji, TASHIRO, Chikara et YOSHIYA, Ikuto, 1988. Synergistic Interaction of  $\alpha$ 1- and  $\beta$ -Adrenoceptor Agonists on Induction Arrhythmias during Halothane Anesthesia in Dogs. *Anesthesiology* [en ligne]. juin 1988. Vol. 68, n° 6, pp. 902-907. [Consulté le 15 avril 2022]. DOI 10.1097/00000542-198806000-00011. Disponible à l'adresse : <https://pubs.asahq.org/anesthesiology/article/68/6/902/30447/Synergistic-Interaction-of-%CE%B1and-%CE%B2Adrenoceptor>

HEATH, Parker, 1936. Neo-Synephrin : Some Uses and Effects in Ophthalmology. *Transactions of the American Ophthalmological Society*. 1936. Vol. 34, pp. 231-235.

HERRING, I. P., JACOBSON, J. D. et PICKETT, J. P., 2004. Cardiovascular effects of topical ophthalmic 10% phenylephrine in dogs. *Veterinary Ophthalmology* [en ligne]. janvier 2004. Vol. 7, n° 1, pp. 41-46. [Consulté le 9 octobre 2022]. DOI 10.1111/j.1463-5224.2004.00321.x. Disponible à l'adresse : [https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1463-5224.2004.00321.x\(540\) 231-4621](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1463-5224.2004.00321.x(540) 231-4621)

HERRING, Ip, PICKETT, Jp, CHAMPAGNE, Es et MARINI, M, 2000. Evaluation of aqueous tear production in dogs following general anesthesia. *Journal of the American Animal Hospital Association* [en ligne]. 1 septembre 2000. Vol. 36, n° 5, pp. 427-430. [Consulté le 7 avril 2023]. DOI 10.5326/15473317-36-5-427. Disponible à l'adresse : <https://meridian.allenpress.com/jaaha/article/36/5/427/175463/Evaluation-of-aqueous-tear-production-in-dogs>

JAMES, Tn, BEAR, Es, LANG, Kf et GREEN, Ew, 1968. Evidence for adrenergic alpha receptor depressant activity in the heart. *American Journal of Physiology-Legacy Content* [en ligne]. 1 décembre 1968. Vol. 215, n° 6, pp. 1366-1375. [Consulté le 5 avril 2023]. DOI 10.1152/ajplegacy.1968.215.6.1366. Disponible à l'adresse : <https://www.physiology.org/doi/10.1152/ajplegacy.1968.215.6.1366>

KOVALCUKA, Liga, ILGAZS, Agris, BANDERE, Dace et WILLIAMS, David L., 2017. Changes in intraocular pressure and horizontal pupil diameter during use of topical mydriatics in the canine eye. *Open Veterinary Journal* [en ligne]. février 2017. Vol. 7, n° 1, pp. 16-22. [Consulté le 9 octobre 2022]. DOI 10.4314/ovj.v7i1.3. Disponible à l'adresse : <https://www.ajol.info/index.php/ovj/article/view/151069>

KUMAR, V., SCHOENWALD, R. D., CHIEN, D.S., PACKER, A. J. et CHOI, Won W., 1985. Systemic Absorption and Cardiovascular Effects of Phenylephrine Eyedrops. *American Journal of Ophthalmology* [en ligne]. février 1985. Vol. 99, n° 2, pp. 180-184. [Consulté le 3 mai 2022]. DOI 10.1016/0002-9394(85)90229-6. Disponible à l'adresse: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0002939485902296>

LEBLANC, Nicole L., STEPIEN, Rebecca L. et BENTLEY, Ellison, 2011. Ocular lesions associated with systemic hypertension in dogs: 65 cases (2005–2007). *Journal of the American Veterinary Medical Association* [en ligne]. 1 avril 2011. Vol. 238, n° 7, pp. 915-921. [Consulté le 2 septembre 2023]. DOI 10.2460/javma.238.7.915. Disponible à l'adresse : <https://avmajournals.avma.org/view/journals/javma/238/7/javma.238.7.915.xml>

LONG, Kathryn M. et KIRBY, Rebecca, 2008. An update on cardiovascular adrenergic receptor physiology and potential pharmacological applications in veterinary critical care. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* [en ligne]. février 2008. Vol. 18, n° 1, pp. 2-25. [Consulté le 9 octobre 2022]. DOI 10.1111/j.1476-4431.2007.00266.x. Disponible à l'adresse : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1476-4431.2007.00266.x>

MARTIN-FLORES, Manuel, MERCURE-MCKENZIE, Tara M., CAMPOY, Luis, ERB, Hollis N., LUDDERS, John W. et GLEED, Robin D., 2010. Controlled retrospective study of the effects of eyedrops containing phenylephrine hydrochloride and scopolamine hydrobromide on mean arterial blood pressure in anesthetized dogs. *American Journal of Veterinary Research* [en ligne]. décembre 2010. Vol. 71, n° 12, pp. 1407-1412. [Consulté le 7 avril 2023]. DOI 10.2460/ajvr.71.12.1407. Disponible à l'adresse : <https://avmajournals.avma.org/view/journals/ajvr/71/12/ajvr.71.12.1407.xml>

MAZET, Roseline, 2012. Étude de faisabilité de préparations ophtalmiques au Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble. Faculté de Pharmacie de Grenoble : Université Joseph Fourier.

MCMILLAN, Matthew et BREARLEY, Jacqueline, 2013. Assessment of the variation in American Society of Anaesthesiologists Physical Status Classification assignment in small animal anaesthesia. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* [en ligne]. mai 2013. Vol. 40, n° 3, pp. 229-236. [Consulté le 27 juillet 2023]. DOI 10.1111/vaa.12007. Disponible à l'adresse: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1467298716302276>

MCMURPHY, Rose M., STOLL, Melissa R. et MCCUBREY, Raymond, 2006. Accuracy of an oscillometric blood pressure monitor during phenylephrine-induced hypertension in dogs. *American Journal of Veterinary Research* [en ligne]. septembre 2006. Vol. 67, n° 9, pp. 1541-1545. [Consulté le 4 avril 2023]. DOI 10.2460/ajvr.67.9.1541. Disponible à l'adresse : <https://avmajournals.avma.org/view/journals/ajvr/67/9/ajvr.67.9.1541.xml>

NAZIM-LIPSKI, G., BOLSEGA-PACUD, J., KUBICKA-TRZASKA, A., MARKIEWICZ, A. et ROMANOWSKA-DIXON, B., 2020. Mydrane intracameral injection can be an alternative to mydriatic drops instillation in cataract surgery. *Journal of Physiology and Pharmacology* [en ligne]. avril 2020. Vol. 71, n° 2, pp. 243-248. [Consulté le 9 octobre 2022]. DOI 10.26402/jpp.2020.2.08. Disponible à l'adresse : <https://doi.org/10.26402/jpp.2020.2.08>

PASCOE, P. J., ILKIW, J. E., STILES, J. et SMITH, E. M., 1994. Arterial hypertension associated with topical ocular use of phenylephrine in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1 décembre 1994. Vol. 205, n° 11, pp. 1562-1564.

PLESS, Misha et FRIBERG, Thomas, 2003. Topical phenylephrine may result in worsening of visual loss when used to dilate pupils in patients with vaso-occlusive disease of the optic nerve. *Seminars in Ophthalmology* [en ligne]. janvier 2003. Vol. 18, n° 4, pp. 218-221. [Consulté le 7 avril 2023]. DOI 10.1080/08820530390895235. Disponible à l'adresse : <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/08820530390895235>

ROBERTS, S. M., LAVACH, J. D., MACY, D. W. et SEVERIN, G. A., 1984. Effect of ophthalmic prednisolone acetate on the canine adrenal gland and hepatic function. *American Journal of Veterinary Research*. septembre 1984. Vol. 45, n° 9, pp. 1711-1714.

SALMINEN, Lotta, 1990. Review : Systemic Absorption of Topically Applied Ocular Drugs in Humans. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics* [en ligne]. janvier 1990. Vol. 6, n° 3, pp. 243-249. [Consulté le 19 octobre 2022]. DOI 10.1089/jop.1990.6.243. Disponible à l'adresse : <http://www.liebertpub.com/doi/10.1089/jop.1990.6.243>

SCHVIRTZ, Aymeric, 2021. Étude expérimentale rétrospective de l'utilisation de la phényléphrine (néosynéphrine) dans un contexte chirurgical ophtalmologique : Etude des interactions avec l'anesthésie générale chez le chien. Retrospective. Toulouse : Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse.

SHINOMIYA, Kayo, KAJIMA, Makoto, TAJIKA, Hiroko, SHIOTA, Hiroshi, NAKAGAWA, Ryuji et SAIJYOU, Takahiko, 2003. Renal failure caused by eyedrops containing phenylephrine in a case of retinopathy of prematurity. *The journal of medical investigation : JMI*. août 2003. Vol. 50, n° 3-4, pp. 203-206.

SIMPSON, Katherine M., WILLIAMS, David L. et CHERUBINI, Giunio B., 2015. Neuropharmacological lesion localization in idiopathic Horner's syndrome in Golden Retrievers and dogs of other breeds. *Veterinary Ophthalmology* [en ligne]. janvier 2015. Vol. 18, n° 1, pp. 1-5. [Consulté le 7 avril 2023]. DOI 10.1111/vop.12096. Disponible à l'adresse : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/vop.12096>

SOLOSKO, David et SMITH, R. Brian, 1972. Hypertension Following 10 Per Cent Phenylephrine Ophthalmic. *Anesthesiology* [en ligne]. février 1972. Vol. 36, n° 2, pp. 187-189. [Consulté le 15 avril 2022]. DOI 10.1097/00000542-197202000-00026. Disponible à l'adresse : <https://pubs.asahq.org/anesthesiology/article/36/2/187/21720/Hypertension-Following-10-Per-Cent-Phenylephrine>

STAVERT, Bethany, MCGUINNESS, Myra B., HARPER, C. Alex, GUYMER, Robyn H. et FINGER, Robert P., 2015. Cardiovascular Adverse Effects of Phenylephrine Eyedrops : A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Ophthalmology* [en ligne]. 1 juin 2015. Vol. 133, n° 6, pp. 647. [Consulté le 5 avril 2023]. DOI 10.1001/jamaophthalmol.2015.0325. Disponible à l'adresse : <http://archophth.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamaophthalmol.2015.0325>

TRANQUILLI, William J., THURMON, John C., GRIMM, Kurt A. et LUMB, William V. (éd.), 2007. *Lumb & Jones' veterinary anesthesia and analgesia*. 4th ed. Ames, Iowa : Blackwell Pub. ISBN 978-0-7817-5471-2. SF914 .L82 2007

VENKATAKRISHNAN, Jaichandran, JAGADEESH, Viswanathan et KANNAN, Rajagopal, 2011. Pulmonary Edema following Instillation of Topical Phenylephrine Eyedrops in a Child under General Anesthesia. *European Journal of Ophthalmology* [en ligne]. janvier 2011. Vol. 21, n° 1, pp. 115-117. [Consulté le 19 octobre 2022]. DOI 10.5301/EJO.2010.561. Disponible à l'adresse : <http://journals.sagepub.com/doi/10.5301/EJO.2010.561>

YILDIZ, Oguzhan, ULUSOY, Hasan B., SEYREK, Melik, GUL, Husamettin et YILDIRIM, Vedat, 2007. Dexmedetomidine Produces Dual  $\alpha$ 2-Adrenergic Agonist and  $\alpha$ 1-Adrenergic Antagonist Actions on Human Isolated Internal Mammary Artery. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* [en ligne]. octobre 2007. Vol. 21, n° 5, pp. 696-700. [Consulté le 5 avril 2023]. DOI 10.1053/j.jvca.2006.11.005. Disponible à l'adresse : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1053077006004319>

YOU, Xin-Guo, FAN, Ting-Jun et JIANG, Guo-Jian, 2019. Phenylephrine induces necroptosis and apoptosis in corneal epithelial cells dose- and time-dependently. *Toxicology* [en ligne]. décembre 2019. Vol. 428, pp. 152305. [Consulté le 7 avril 2023]. DOI 10.1016/j.tox.2019.152305. Disponible à l'adresse : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0300483X19302628>

# Annexe 1 : Modèle du protocole expérimental utilisé lors du suivi anesthésique des chiens de l'étude

CAS

Thèse Anesthésie/Ophthalmologie - Roxanne Villain

Date: / /	Cas n°	N° Clovis: T -
Intervention(s):		Oeil concerné: G D

## ANIMAL

Nom:	Race:	<input type="checkbox"/> Brachycéphale	Age: / / ( A)
Sexe: <input type="checkbox"/> Stérilisé	Poids: kg	Antécédent: <input type="checkbox"/> HTA <input type="checkbox"/> ♥	Stade ASA:
<input type="checkbox"/> Photo	Hyperhémie:	OG: /3	OD: /3

## PROPRIETAIRE

Nom:	Tel:	Mail: @
------	------	---------

## TOPIQUES

Dénomination	Volume	T	Oeil	Dénomination	Volume	T	Oeil
	goutte(s)	h				h	
	goutte(s)	h				h	
	goutte(s)	h				h	
	goutte(s)	h				h	

## PROTOCOLE ANESTHÉSIQUE 1 - PREMEDICATION

## PROTOCOLE ANESTHÉSIQUE 2 - INDUCTION

Dénomination	Dose (/kg)	Voie	T	Dénomination	Dose (/kg)	Voie	T
			h				h
			h				h
			h				h
			h				h
			h				h

## PROTOCOLE ANESTHÉSIQUE - AUTRES

Dénomination	Dose (/kg)	Voie	T	Dénomination	Dose (/kg)	Voie	T
			h				h
			h				h
			h				h
			h				h

## Notes 1 (cf suite)

To	1ère administration de Néosynéphrine	Ti	Fin des mesures
	Intubation		Extubation

Feuille /

Heure	30	35	40	45	50	55
Minutes						
Notes						
O <sub>2</sub>						
Isoflurane						
FC						
Oscillométrie (mmHg)						
Membre:						
Circonférence :						
Largeur :						

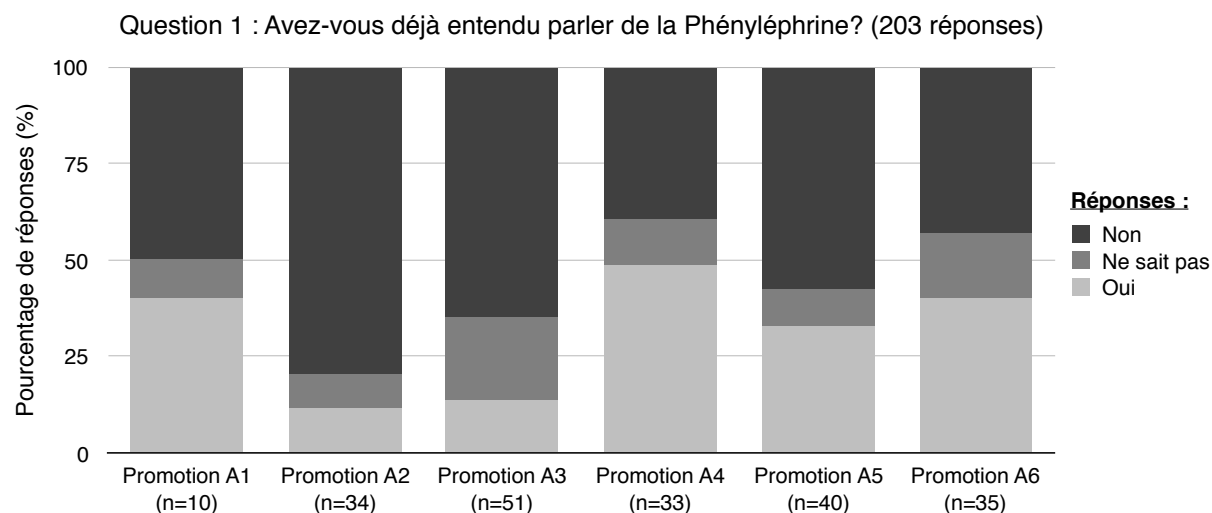
Heure	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55
Minutes												
Notes (cf recto et ci-dessous)												
O <sub>2</sub>												
Isoflurane												
FC												
Oscillométrie (mmHg)												
Membre:												
Circonférence :												
Largeur :												

Cas :

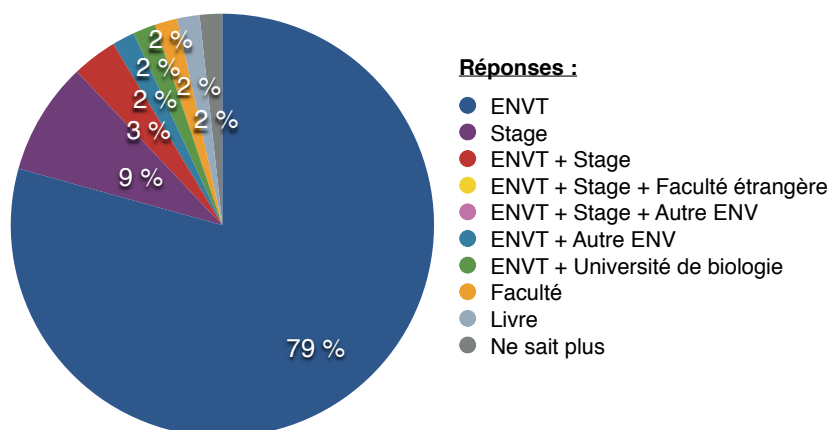
Notes: Etapes chirurgicales et observations	
▲ Début intervention	a
▼ Fin intervention	b
↑ Transfert au bloc opératoire	c
↓ Transfert en salle de préparation	d
	e
	f
	g
	h

Début	h
Fin	h
Durée	h

## Annexe 2 : Réponses de l'enquête réalisée auprès des étudiants de l'ENVT portant sur leurs connaissances sur la phényléphrine (réalisée du 24/01/2023 au 16/03/2023)



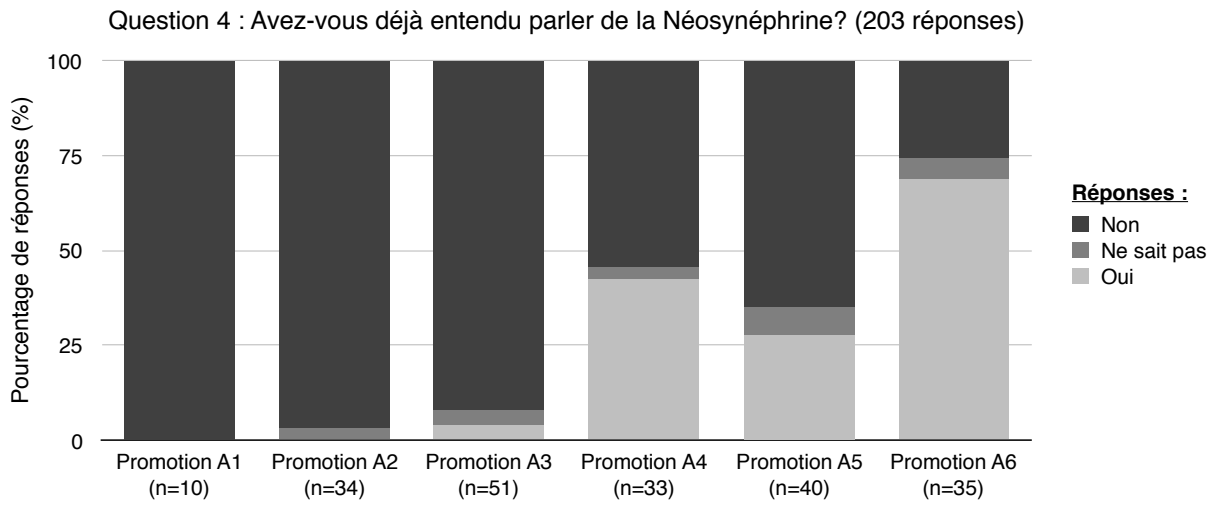
Question 2 : Où avez-vous entendu parler de la phényléphrine? (58 réponses)



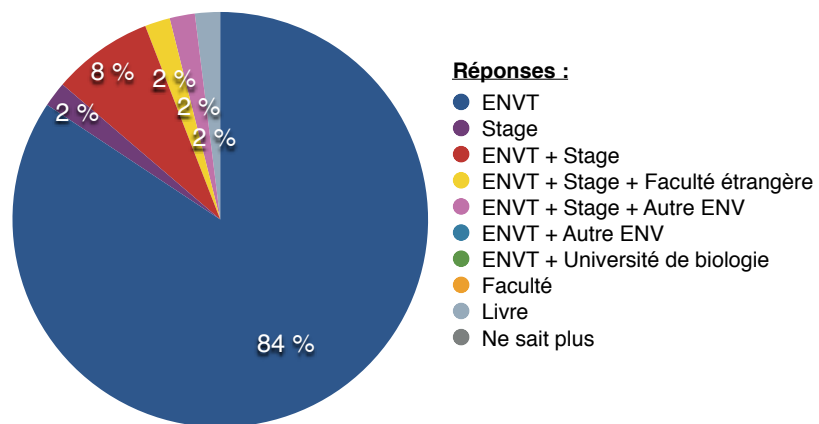
Question 3 : Indications de la Phényléphrine (58 réponses)

Réponses attendues		Pourcentage de réponses justes
Domaine d'utilisation	Anesthésie	17 %
	Réanimation	3 %
	Ophtalmologie	5 %
Mode d'action	Effet alpha1	3 %
	Vasoconstricteur périphérique	17 %
Indications	Traitement de l'hypotension	16 %
	Mydriase	3 %
	Prophylaxie saignements per-opératoires	0 %
	Diagnostic du syndrome de Claude Bernard-Horner	2 %
	Diagnostic de l'hyperhémie conjonctivale	0 %



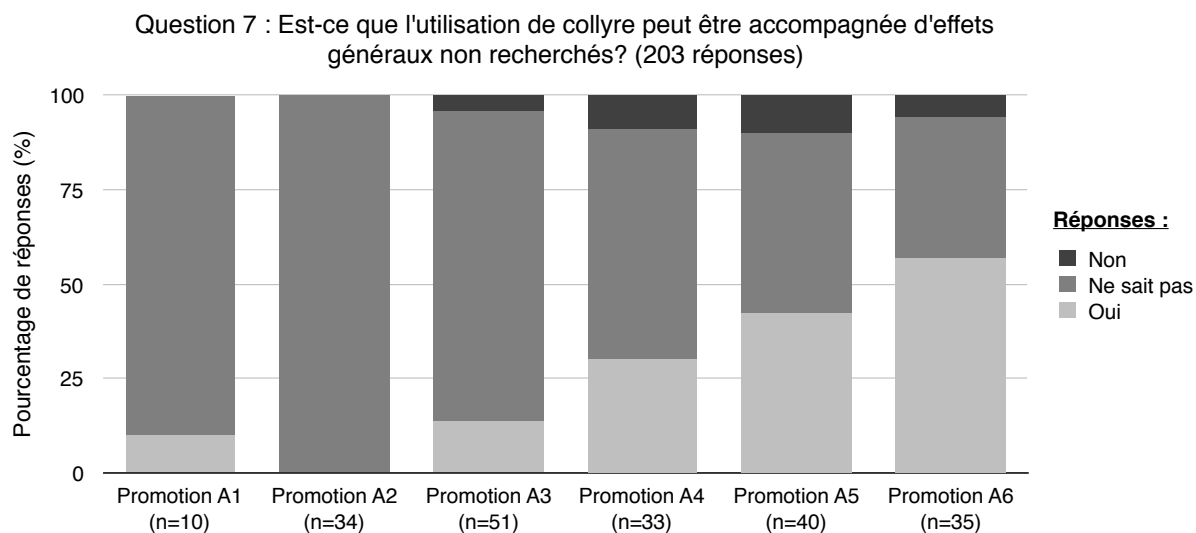


Question 5 : Où avez-vous entendu parler de la Néosynéphrine? (51 réponses)



Question 6 : Indications de la Néosynéphrine (51 réponses)

Réponses attendues	Pourcentage de réponses justes
Ophtalmologie	43 %
Collyre mydriatique	8 %
Vasoconstriction périphérique	10 %
Prophylaxie saignements per-opératoires	0 %
Diagnostic du syndrome de Claude Bernard-Horner	2 %
Diagnostic de l'hyperhémie conjonctivale	6 %



Question 8 : Effets secondaires de la Néosynéphrine collyre (51 réponses)

Réponses attendues	Pourcentage de réponses justes
Bradycardie	2 %
Hypertension artérielle	16 %
Allergie	6 %
Mydriase	4 %
Photophobie	2 %
Glaucome	0 %
Oedème pulmonaire	0 %
Infarctus myocarde	0 %
Insuffisance rénale aiguë	0 %

Figure 13 : Résumé des réponses données par 203 étudiants de l'ENVT portant sur leur connaissance de la phényléphrine (Annexe 2)

(Le questionnaire a été réalisé sur le logiciel en ligne Google Forms et diffusé par mail au sein de la communauté des étudiants de l'ENVT. Seules les réponses d'étudiants vétérinaires toulousains ont été retenues. 203 réponses ont été récoltées entre le 18/01/2023 et le 06/03/2023.

- Les questions ont été posées en séquentiel et les répondants n'avaient accès aux questions que lorsqu'ils avaient répondu aux questions précédentes.

- Les questions posées dans l'ordre sont présentées ci-dessous :

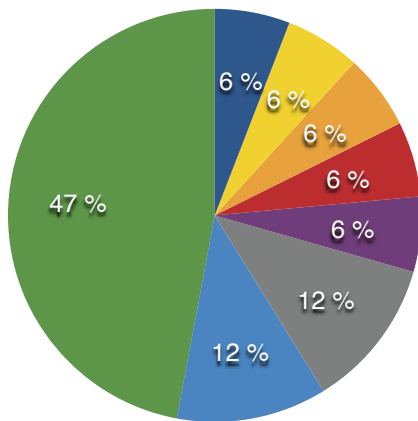
1. Avez-vous déjà entendu parler de la Phényléphrine?
2. Si oui, où en avez-vous entendu parler?
3. Pour quelle(s) utilisation(s)?
4. Avez-vous déjà entendu parler de la Néosynéphrine?
5. Si oui, où en avez-vous entendu parler?
6. Pour quelle(s) utilisation(s)?
7. Est-ce que l'utilisation de collyre peut être accompagnée d'effets généraux non recherchés?
8. Seriez-vous capable de donner des effets secondaires systémiques de la NEOSYNEPHRINE® FAURE 10% collyre (Phényléphrine chlorhydrate) ?

- Les titres des figures et des tableaux correspondent aux la questions auxquels ils se réfèrent.)



# Annexe 3 : Réponses de l'enquête réalisée auprès de vétérinaires spécialisés en ophtalmologie portant sur leur utilisation de la phényléphrine collyre dans le contexte chirurgical ophtalmologique (réalisée du 24/01/2023 au 16/03/2023)

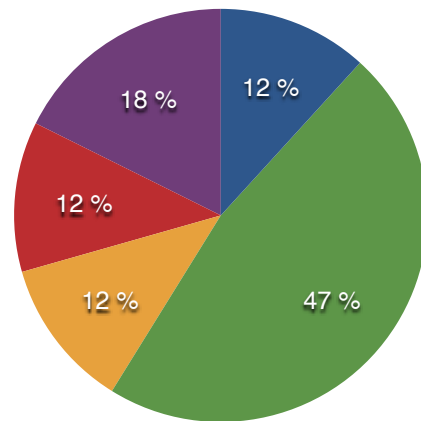
Question 1 : Quelle est la région de votre clinique d'exercice?  
(17 réponses)



**Réponses :**

- Provence-Alpes Côte d'Azur
- Grand-Est
- Pays-Bas
- Auvergne Rhône-Alpes
- Normandie
- Occitanie
- Pays de la Loire
- île de France

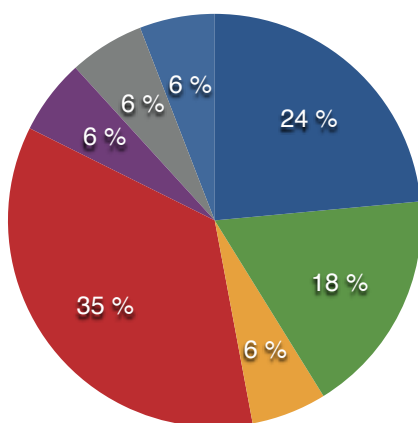
Question 2 : Combien d'années de pratique enregistrez-vous en tant qu'ophtalmologue vétérinaire?  
(17 réponses)



**Réponses :**

- 3 ans
- Entre 20 et 29 ans
- Plus de 40 ans
- Entre 10 et 19 ans
- Entre 30 et 39 ans

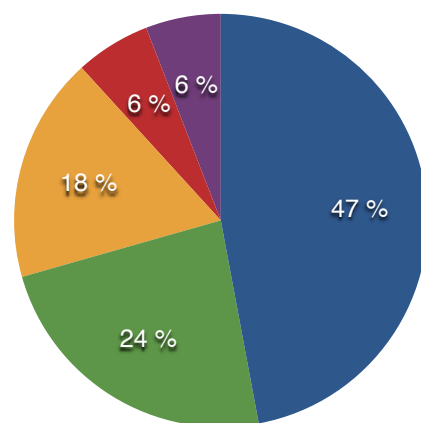
Question 3 : Quel certification(s) en ophtalmologie vétérinaire détenez-vous?  
(17 réponses)



**Réponses :**

- ECVO
- DES + CES
- DES
- DE
- ECVO + CES
- CES
- CES + DE

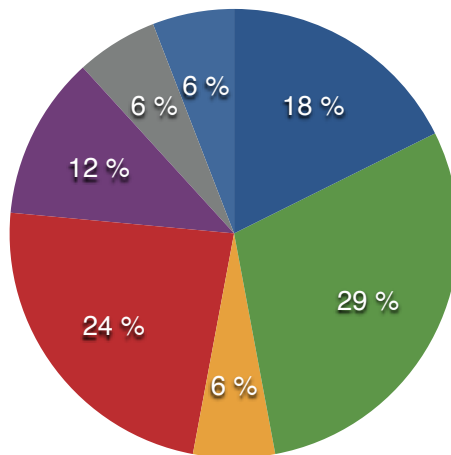
Question 4 : Quel protocole thérapeutique utilisez-vous majoritairement pour obtenir une mydriase peropératoire chez le chien?  
(17 réponses)



**Réponses :**

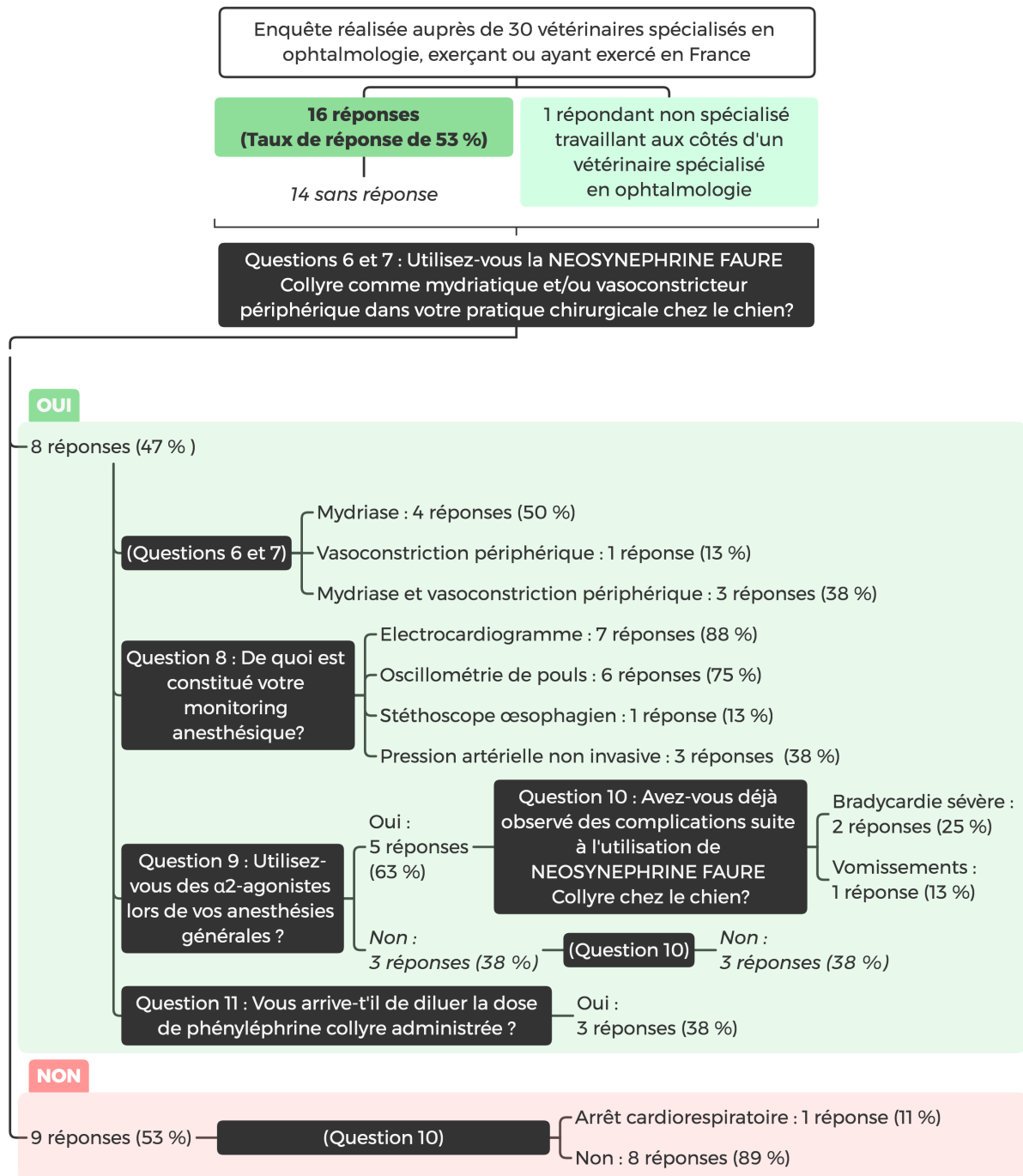
- Tropicamide collyre: administrations répétées
- Tropicamide collyre + Phényléphrine collyre en alternance
- Adrénaline intracaméculaire
- Atropine collyre
- Adrénaline intracaméculaire + Atropine collyre

Question 5 : Quelles alternatives  
utilisez-vous lorsque la mydriase  
obtenue n'est pas suffisante?  
(17 réponses)



**Réponses :**

- Crochets rétracteurs à iris
- Adrénaline intracaméculaire
- Prifinium bromure intraveineux
- Viscoélastique intracaméculaire
- Tropicamide collyre
- Phényléphrine collyre
- Atropine intracaméculaire



Questions 12 et 13: Seriez-vous intéressé par le MYDRIASERT® ou le MYDRANE® dans votre pratique canine?

Médicament mydriatique local	Taux de répondants intéressés par le médicament mydriatique	
	Parmis l'ensemble des répondants (17 répondants)	Parmis les répondants utilisant la phényléphrine collyre lors de chirurgies ophtalmologiques (8 répondants)
MYDRIASERT® Insert ophtalmique (Tropicamide, Phényléphrine)	47 %	13 %
MYDRANE® Injectable intracaméculaire (Lidocaïne, Phényléphrine, Tropicamide)	24 %	88 %

*Figure 14 : Réponses de l'enquête réalisée auprès de vétérinaires spécialisés en ophtalmologie sur leur utilisation peropératoire de phényléphrine collyre (Annexe 3)*

*(CES: Certificat d'études supérieures, DE: Diplôme d'école, DESV: Diplôme d'études spécialisées vétérinaires, ECVO: European College of Veterinary Ophthalmologists.*

- *Le questionnaire a été réalisé sur le logiciel en ligne Google Forms et diffusé auprès des vétérinaires spécialisés en ophtalmologie exerçant en France.*
- *Les vétérinaires ont été contactés par téléphone et/ou par mail à partir de l'annuaire des vétérinaires spécialistes de l'Ordre disponible sur <https://extranet.veterinaire.fr/annuaire/veterinaires-specialistes> et de l'annuaire de l'Association des Vétérinaires Spécialistes de France disponible sur <http://www.avsf.fr/AVSF/Annuaire.cfm?specialite1=Ophtalmologie%20v%C3%A9t%C3%A9rinaire>.*
- *17 réponses ont été obtenues du 24/01/2023 au 16/03/2023.*
- *Les questions ont été posées en séquentiel et les répondants n'avaient accès aux questions que lorsqu'ils avaient répondu aux questions précédentes.*
- *Les questions posées sont présentées ci-dessous :*
  1. *Quelle est la région de votre clinique d'exercice?*
  2. *Depuis combien d'années pratiquez-vous en tant qu'ophtalmologue vétérinaire?*
  3. *Quelle(s) certification(s) en ophtalmologie vétérinaire détenez-vous?*
  4. *Quel protocole thérapeutique utilisez-vous majoritairement pour obtenir une mydriase peropératoire chez le chien?*
  5. *Quelle(s) alternative(s) utilisez-vous lorsque la mydriase obtenue n'est pas suffisante?*
  6. *Utilisez-vous la NEOSYNEPHRINE® FAURE Collyre comme mydriatique dans votre pratique chirurgicale chez le chien?*
  7. *Utilisez-vous la NEOSYNEPHRINE® FAURE Collyre comme vasoconstricteur périphérique (pour limiter les saignements) dans votre pratique chirurgicale chez le chien?*
  8. *De quoi est constitué votre monitoring anesthésique?*
  9. *Utilisez-vous des alpha 2 agonistes lors de vos anesthésies générales ?*
  10. *Avez-vous déjà observé des complications suite à l'utilisation de NEOSYNEPHRINE® FAURE Collyre chez le chien? Si oui, lesquelles?*
  11. *Vous arrive-t'il de diluer la dose de phényléphrine collyre administrée ?*
  12. *Seriez-vous intéressé(e) par le MYDRIASERT® dans votre pratique canine?*
  13. *Seriez-vous intéressé(e) par le MYDRANE® dans votre pratique canine?*
- *Les titres des figures et des tableaux correspondent aux la questions auxquels ils se réfèrent.)*











---

# Etude des effets cardiovasculaires liés à l'administration topique de phényléphrine collyre chez le chien anesthésié

---

**Auteurs :** Roxanne Villain

## Résumé

**Objectif** Description des effets non recherchés de la phényléphrine collyre sur la pression artérielle moyenne (PAM) et la fréquence cardiaque (FC) chez le chien anesthésié.

**Population** Dix-huit chiens anesthésiés pour chirurgie ophtalmologique.

**Procédure** La PAM oscillométrique et la FC des chiens ont été relevées toutes les 5 minutes allant de la période préanesthésique au réveil. Trois groupes ont été étudiés. Groupe Témoin : chiens ne recevant pas de phényléphrine collyre. Groupe PHEperAG : chiens recevant une goutte de phényléphrine collyre en période peranesthésique. Groupe PHEpréAG : chiens recevant trois gouttes de phényléphrine collyre en période préanesthésique. Des sous-groupes ont été définis. Sous-groupe "α2" : chiens recevant un α2-agoniste. Sous-groupes "sans α2" : chiens ne recevant pas d'α2-agoniste. L'évolution des valeurs des variables cardiovasculaires au cours du temps a été comparée entre les groupes et une analyse événementielle a été effectuée.

**Résultats** Une augmentation de la PAM et une baisse de la FC significatives ont été majoritairement observées suite à l'administration topique de phényléphrine collyre. L'association entre hypertension artérielle et bradycardie modérées (PAM  $\geq$  120 mmHg; FC  $\leq$  60 bpm) à sévères (PAM  $\geq$  140 mmHg; FC  $\leq$  40 bpm) a principalement eu lieu chez les chiens recevant conjointement le collyre à base de phényléphrine et un α2-agoniste. Deux chiens dans ce cas de figure ont nécessité une stabilisation anesthésique médicamenteuse. Notre étude n'a pas permis de mettre en évidence un effet dose-dépendant. Par ailleurs, le maximum de PAM et le minimum de FC sur 40 minutes ont été obtenus respectivement en 30 et 15 minutes dans le Groupe PHEperAG, en 20 et 25 minutes dans le Groupe PHEpréAG.

**Conclusions** L'administration topique ophtalmique de phényléphrine collyre peut entraîner des effets cardiovasculaires délétères chez le chien anesthésié, à savoir une hypertension artérielle par vasoconstriction et une bradycardie réflexe, pouvant nécessiter une stabilisation médicamenteuse. L'utilisation du collyre doit ainsi se faire avec précaution, notamment lors de l'administration conjointe d'un α2-agoniste, et un effort de sensibilisation doit être réalisé auprès des vétérinaires.

**Mots clés :** Phényléphrine, Collyre, Cardiovasculaire, Anesthésie, α2-agoniste

---

## Study of the cardiovascular effects from topical use of phenylephrine in anesthetized dogs

---

**Author :** Roxanne Villain

## Abstract

**Objective** To assess the effects of topical ophthalmic phenylephrine in anesthetized dogs on mean arterial pressure (MAP) and pulse rate (PR).

**Population** Eighteen dogs anesthetized for ophthalmic surgeries.

**Procedure** Oscillometric MAP and PR were collected every 5 minutes from the preanesthetic period to the end of the anesthesia. Three groups were studied. Group "Témoin" : procedures without phenylephrine. Group "PHEperAG" : perianesthetic topical administration of one drop of phenylephrine. Group "PHEpréAG" : preanesthetic topical administration of three drops of phenylephrine. 2 subgroups were defined. Subgroup "α2" : anesthetic protocols with α2-agonists. Subgroup "sans α2" : anesthetic protocols without α2-agonist. The evolution of the cardiovascular variables was compared between groups and cardiovascular events were studied.

**Results** A significant rise in MAP and decrease in PR were noticed after topical phenylephrine was given. The association between moderate (MAP  $\geq$  120 mmHg; PR  $\leq$  60 bpm) and severe (MAP  $\geq$  140 mmHg; PR  $\leq$  40 bpm) arterial hypertension and bradycardia mainly occurred when topical phenylephrine and an α2-agonist were given concomitantly. Two dogs which received both of those drugs required anesthetic stabilization. There was no evidence of a dose-related effect on MAP nor PR. Moreover, maximum of MAP and minimum of PR were obtained over 40 minutes, respectively in 30 and 15 minutes in Group "PHEperAG" and in 20 and 25 minutes in Group "PHEpréAG".

**Conclusions** Topical ophthalmic application of phenylephrine in anesthetized dogs can cause vasoconstriction and arterial hypertension, and reflex bradycardia. Cardiovascular stabilization may sometimes be needed. Precautions should be taken when used, especially if an α2-agonists is given concomitantly. Awareness should be raised amongst veterinarians.

**Keywords :** Phenylephrine, Topical, Cardiovascular, Anesthesia, α2-agonist