



Open Archive TOULOUSE Archive Ouverte (OATAO)

OATAO is an open access repository that collects the work of Toulouse researchers and makes it freely available over the web where possible.

This is an author-deposited version published in : <http://oatao.univ-toulouse.fr/Eprints> ID : 11611

To cite this version :

Messire, Audrey. *Utilisation des antagonistes dans l'anesthésie des mammifères de la faune sauvage*. Thèse d'exercice, Médecine vétérinaire, Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse - ENVT, 2014, 309 p.

Any correspondance concerning this service should be sent to the repository administrator: staff-oatao@inp-toulouse.fr.

UTILISATION DES ANTAGONISTES DANS L'ANESTHÉSIE DES MAMMIFÈRES DE LA FAUNE SAUVAGE

THÈSE
pour obtenir le grade de
DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

DIPLÔME D'ÉTAT

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

par

MESSIRE Audrey
Née, le 30 janvier 1985 à Caen (14)

Directeur de thèse : M. Jacques DUCOS DE LAHITTE

JURY

PRÉSIDENT :

M. Christian VIRENQUE

Professeur à l'Université Paul-Sabatier de TOULOUSE

ASSESEURS :

M. Jacques DUCOS DE LAHITTE

Professeur à l'École Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

M. Patrick VERWAERDE

Maître de conférences à l'École Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

MEMBRES INVITÉS :

Mlle Géraldine JOURDAN

Maître de Conférences à l'École Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

M. Thierry PETIT

Docteur vétérinaire au parc zoologique de LA PALMYRE

**Ministère de l'Agriculture de l'Agroalimentaire et de la Forêt
ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE**

Directeur : M. **Alain MILON**

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

- M. **AUTEFAGE André**, *Pathologie chirurgicale*
- Mme **CLAUW Martine**, *Pharmacie-Toxicologie*
- M. **CONCORDET Didier**, *Mathématiques, Statistiques, Modélisation*
- M. **CORPET Denis**, *Science de l'Aliment et Technologies dans les Industries agro-alimentaires*
- M. **DELVERDIER Maxence**, *Anatomie Pathologique*
- M. **ENJALBERT Francis**, *Alimentation*
- M. **EUZEBY Jean**, *Pathologie générale, Microbiologie, Immunologie*
- M. **FRANC Michel**, *Parasitologie et Maladies parasitaires*
- M. **MARTINEAU Guy**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*
- M. **PETIT Claude**, *Pharmacie et Toxicologie*
- M. **REGNIER Alain**, *Physiopathologie oculaire*
- M. **SAUTET Jean**, *Anatomie*
- M. **SCHELCHER François**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*

PROFESSEURS 1° CLASSE

- M. **BERTHELOT Xavier**, *Pathologie de la Reproduction*
- M. **BOUSQUET-MELOU Alain**, *Physiologie et Thérapeutique*
- M. **DUCOS Alain**, *Zootechne*
- M. **FOUCRAS Gilles**, *Pathologie des ruminants*
- M. **LEFEBVRE Hervé**, *Physiologie et Thérapeutique*

PROFESSEURS 2° CLASSE

- Mme **BENARD Geneviève**, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*
- M. **BERTAGNOLI Stéphane**, *Pathologie infectieuse*
- Mme **CHASTANT-MAILLARD Sylvie**, *Pathologie de la Reproduction*
- M. **DUCOS DE LAHITTE Jacques**, *Parasitologie et Maladies parasitaires*
- Mme **GAYRARD-TROY Véronique**, *Physiologie de la Reproduction, Endocrinologie*
- M. **GUERRE Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*
- Mme **HAGEN-PICARD Nicole**, *Pathologie de la Reproduction*
- M. **JACQUIET Philippe**, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*
- M. **LIGNEREUX Yves**, *Anatomie*
- M. **MEYER Gilles**, *Pathologie des ruminants*
- M. **PICAVET Dominique**, *Pathologie infectieuse*
- M. **SANS Pierre**, *Productions animales*
- Mme **TRUMEL Catherine**, *Pathologie médicale des Équidés et Carnivores*

PROFESSEURS CERTIFIES DE L'ENSEIGNEMENT AGRICOLE

- Mme **MICHAUD Françoise**, *Professeur d'Anglais*
- M. **SEVERAC Benoît**, *Professeur d'Anglais*

MAITRES DE CONFERENCES HORS CLASSE

- M. **BAILLY Jean-Denis**, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*
M. **BERGONIER Dominique**, *Pathologie de la Reproduction*
Mlle **BOULLIER Séverine**, *Immunologie générale et médicale*
Mme **BOURGES-ABELLA Nathalie**, *Histologie, Anatomie pathologique*
M. **BRUGERE Hubert**, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*
Mlle **DIQUELOU Armelle**, *Pathologie médicale des Équidés et des Carnivores*
M. **JOUGLAR Jean-Yves**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*
Mme **LETRON-RAYMOND Isabelle**, *Anatomie pathologique*
M. **LYAZRHI Faouzi**, *Statistiques biologiques et Mathématiques*
M. **MATHON Didier**, *Pathologie chirurgicale*
Mme **PRIYMENKO Nathalie**, *Alimentation*

MAITRES DE CONFERENCES (classe normale)

- M. **ASIMUS Erik**, *Pathologie chirurgicale*
Mme **BENNIS-BRET Lydie**, *Physique et Chimie biologiques et médicales*
Mlle **BIBBAL Delphine**, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*
Mme **BOUCLAINVILLE-CAMUS Christelle**, *Biologie cellulaire et moléculaire*
Mlle **CADIERGUES Marie-Christine**, *Dermatologie*
M. **CONCHOU Fabrice**, *Imagerie médicale*
M. **CORBIERE Fabien**, *Pathologie des ruminants*
M. **CUEVAS RAMOS Gabriel**, *Chirurgie Équine*
Mme **DANIELS Hélène**, *Microbiologie-Pathologie infectieuse*
M. **DOSSIN Olivier**, *Pathologie médicale des Équidés et des Carnivores*
Mlle **FERRAN Aude**, *Physiologie*
M. **GUERIN Jean-Luc**, *Élevage et Santé avicoles et cunicoles*
M. **JAEG Jean-Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*
Mlle **LACROUX Caroline**, *Anatomie Pathologique des animaux de rente*
Mlle **LAVOUE Rachel**, *Médecine Interne*
M. **LIENARD Emmanuel**, *Parasitologie et maladies parasitaires*
M. **MAILLARD Renaud**, *Pathologie des Ruminants*
Mme **MEYNAUD-COLLARD Patricia**, *Pathologie Chirurgicale*
M. **MOGICATO Giovanni**, *Anatomie, Imagerie médicale*
M. **NOUVEL Laurent**, *Pathologie de la reproduction*
Mlle **PALIERNE Sophie**, *Chirurgie des animaux de compagnie*
Mlle **PAUL Mathilde**, *Épidémiologie, gestion de la santé des élevages avicoles et porcins*
Mme **PRADIER Sophie**, *Médecine interne des équidés*
M. **RABOISSON Didier**, *Productions animales (ruminants)*
Mme **TROEGELER-MEYNADIER Annabelle**, *Alimentation*
M. **VOLMER Romain**, *Microbiologie et Infectiologie (disponibilité à cpt du 01/09/10)*
M. **VERWAERDE Patrick**, *Anesthésie, Réanimation*
Mme **WASET-SZKUTA Agnès**, *Production et pathologie porcine*

MAITRES DE CONFERENCES et AGENTS CONTRACTUELS

- M. **BOURRET Vincent**, *Microbiologie et infectiologie*
Mme **FERNANDEZ Laura**, *Pathologie de la reproduction*

ASSISTANTS D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE CONTRACTUELS

- Mlle **DEVIERS Alexandra**, *Anatomie-Imagerie*
M. **DOUET Jean-Yves**, *Ophthalmologie*

REMERCIEMENTS

À Monsieur le Professeur Christian VIRENQUE

Professeur des Universités,
Praticien hospitalier,
Anesthésie et Réanimation

Qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence de mon jury de thèse,
Hommages respectueux.

À Monsieur le Professeur Jacques DUCOS DE LAHITTE

Professeur de l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse,
Parasitologie et Maladies parasitaires

Qui m'a fait l'honneur d'accepter la direction de cette thèse,
Sincère reconnaissance.

À Monsieur le Professeur Patrick VERWAERDE

Maitre de conférences de l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse,
Anesthésie et Réanimation

Qui nous a fait l'honneur de participer à mon jury de thèse,
Très sincères remerciements.

À Madame la professeur Géraldine JOURDAN

Professeur de l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse,
Anesthésie et Réanimation

Qui a accepté mon invitation à ce jury de thèse,
Pour sa disponibilité, sa gentillesse et son aide,
Très sincères remerciements.

À Monsieur le Docteur Thierry PETIT

Vétérinaire au parc zoologique de la Palmyre (17),

Pour m'avoir proposé ce sujet, et aidé tout au long de ce projet, pour m'avoir fait partager son temps et son expérience, pour ses conseils et pour m'avoir laissé faire mes premiers pas de vétérinaire à ses côtés,
Très sincères remerciements.

À mes parents,

Pour votre soutien, pour m'avoir toujours encouragée quels que soient mes projets, mêmes les plus farfelus, pour avoir cru en moi en toute circonstance et donné l'envie et la possibilité de réaliser mes rêves. Merci pour votre amour, je vous aime.

À ma sœur,

Pour ta présence et tes encouragements, pour l'enfance merveilleuse que j'ai eu la chance de passer à tes côtés, pour nos fous rires passés et à venir. Tu es trop belle ma sœurette, je t'aime.

À mon frère,

Pour ton humour et ta présence, pour nos nombreuses séances cuisines, nos parties de Heroes et la découverte des pokémon. T'es incroyable, je t'aime.

À tous les membres de ma famille, en particulier à mes grands-parents, mamie Lisette et papi Norbert,

Pour votre affection, votre soutien et votre intérêt dans mes études et mon travail.

À mamie Paulette,

Pour ton amour et ta chaleur durant toute mon enfance, j'espère que tu es fière de moi de là où tu es. Tu me manques.

À Arnaud mon amour,

Pour chaque jour passé à tes côtés, pour avoir la chance de me réveiller tous les jours auprès de toi et qui m'a montré combien le quotidien peut être merveilleux, à tous nos moments passés et à ceux à venir. Je t'aime.

À mon loulou,

Pour tous ces bons moments, nos soirées et nos sorties en mer, pour m'avoir fait profiter de la vie. Tu es quelqu'un de bien, je t'adore.

À Julie,

Pour tous ces bons moments passés, de nos colles à l'ENCPB et pintes à la Belette qui tête, à nos sorties sur Toulouse, en passant par la Techno Parade, la Gay pride, la Colloc' et la Cale sèche. Malgré nos chemins différents, on reste les mêmes l'une envers l'autre et c'est ça qui compte.

À Bérengère,

Pour ces années rebelles au lycée, nos fous rires et nos thés-confidences. Félicitation pour tes fiançailles et ta nouvelle maison, je suis contente pour toi.

À Cyril « mon part'naire »,

Pour la découverte de la plongée à tes cotés et pour nos excursions sous l'eau, pour m'emmener sur les routes et dans les virages à moto, pour ta joie de vivre, ton optimisme et ta présence.

À mes amies vétérinaires,

À Popo,

La plus belle des rousses que je connaisse et celle qui m'a accompagnée tout au long de mon cursus, sur les bancs jusqu'en clinique, pour tout, pour avoir toujours été là pour moi, pour ton amour inconditionnel des sushis et du V and B, pour nos rires et nos peines partagées, pour ta première jupe achetée et pour tout le reste.

À Bibo "et Colette",

Que j'ai eu le plaisir de découvrir depuis quelques années, pour ta vivacité et ta folie, ta façon de penser et ton caractère bien à toi, ton bordel organisé et tes thés merveilleux. Merci pour le bonheur que tu apportes à ma rousse. Félicitation pour votre maison ! À quand le mariage ?

À Laure,

Pour ces années à tes côtés, ton langage du nord, ton humour à toi, tes leçons de vie grâce à « tellement vrai », tes chats obèses et tes thés à "l'appart". Rien que pour avoir eu le plaisir de te rencontrer, je ne regrette pas d'avoir redoublé. Je suis contente pour ton poste et ton emménagement.

À Marie,

Pour notre voyage en 4 L, l'amour transmis du Jurançon et ton envie incessante de bouger aux 4 coins du monde qui me fait rêver.

À Magali,

Qui m'a montré que la perfection existait, merci pour toutes tes passions, pour les cours de danses partagés, pour nos soirées macarons et tartelettes à l'orange et pour nos longues discussions au téléphone quand tout va mal ou quand tout va bien.

À Céline,

Qui me fait rire à mener une vie à cent mille à l'heure, merci pour tous nos fous rires, pour ta blonde attitude, ta faculté à être toujours optimiste et ta passion des reptiles. Tu m'as montré que je n'étais pas la seule folle à vouloir tout voir et visiter sur notre planète. Félicitation pour ton nouvel emploi !

À Sandrine,

Qui m'a prouvé que les comptes de fée existaient vraiment, pour ta douceur, ta gentillesse, ton soutien dans les moments difficiles et tes conseils raisonnés. J'ai hâte de venir vous voir !

À Charlotte,

Pour tous nos délires, nos révisions vétérinaires et nos soirées danse sur Toulouse, pour ton amour des voitures, des voyages et des colocataires. Merci de croquer la vie à pleines dents, tu es pétillante !

A Julia,

Pour nos journées et nuits aux cliniques, nos soirées sushi/film et week-end jurançon et pour avoir été là quand j'avais besoin. Merci pour ta bonne humeur, ta fraîcheur et tout ce qui fait toi. Bientôt la fin de l'internat !

À Laura,

Qui aura été ma voisine pour un temps, merci pour ta présence, pour nos soirées à l'école comme pour nos petits thés à "l'appart" ou nos plongeurs de nuit dans la piscine.

À Vanessa,

Qui m'a prouvé que l'on pouvait dormir avec un drapeau de l'OM au-dessus de sa tête, merci pour ta douceur et ton ancien côté "racaille" qui m'ont tant fait rire, pour ta gentillesse et ton humour.

Aux colloques du 118, à leurs charmants habitants et à leurs visiteurs fréquents,

Pour tout ce qu'on a vécu, soirées tartiflettes, crêpes-saucisses ou cuir-moustaches, les virées randonnées ou canyonings, les anniversaires, le mariage d'Anouck et pour tout le reste. Vous me manquez tous !

À tous mes collègues et amis du Zoo de la Palmyre, en particulier à Dimiter, Totoch, Yohan, Candide, Elodie et Isaline,

Que j'ai eu la chance de connaître. Merci pour m'avoir accueillie cette année, mais aussi pour m'avoir appris certaines choses, et m'avoir soutenu dans mon travail comme dans tout le reste. J'ai passé de très bons moments à vos côtés.

À toutes les personnes que j'ai rencontrées dans cette fabuleuse région humide et froide qu'est le Poitou-Charentes, en particulier à Beber et Adrien,

Pour les soirées, belottes coincées, paintball et apéros en terrasse passés à vos côtés. Merci de m'avoir accueillie et soutenue, je vous adore !

À mes docteurs, en particulier à Fred, Pierre, Seb, Julien et Katia,

Pour avoir été mes docteurs, pour m'avoir accueillie dans la grande famille des vétérinaires, pour tous les bons moments passés ensemble. J'essayerai de venir plus souvent vous voir !

À l'équipe et les membres de Yaboumba, en particulier à Norin, Sabine, Cyril, David et Jonathan,

Pour la passion que vous faites partager, votre investissement et votre enthousiasme. Merci pour le fabuleux congrès sur les mammifères marins aux Açores, j'en garde de très bon souvenir. « *Est-ce que tu viens pour les vacances...* »

À l'équipe de Yaboumba Jr Toulouse, en particulier à Amandine, Manu, Mathieu, Damien, Lucie, Nicolas,

Pour ces années passées autour de notre passion commune, pour les projets montés aboutis ou non, pour votre implication et votre humour, et pour tous les congrès passés et à venir.

À tous les membres de Yaboumba Jr,

Pour le travail merveilleux accompli chaque année. Félicitations.

Aux vétérinaires de la jolie clinique des Oliviers, en particulier à Claude et Sophie, sans oublier leurs fabuleuses auxiliaires spécialisées vétérinaires Isabelle et Valérie,

Pour m'avoir accueillie à maintes reprises, pour m'avoir donné le goût du métier et beaucoup plus que ça !

À tous mes poulots que j'adore, à tous ceux que je n'ai pas cités, je pense quand même à vous !

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION.....	27
-------------------	----

PREMIERE PARTIE : RAPPELS

I. NOTION D'AGONISTE ET D'ANTAGONISTE - Définition et pharmacologie.....	33
1) Définitions	33
1.1. Agoniste.....	33
1.2. Antagoniste	34
2) Pharmacologie.....	35
2.1. Pharmacodynamie	35
2.1.1. Les récepteurs, cible des agonistes et antagonistes	35
2.1.2. La Courbe dose-réponse.....	38
a) Concernant les agonistes :	39
b) Concernant les antagonistes.....	41
c) Notion d'agoniste partiel - antagoniste.....	42
2.2 Pharmacocinétique.....	43
2.2.1. Absorption.....	43
2.2.2. Distribution	45
2.2.3. Métabolisme	46
2.2.4. Excrétion	46
2.2.5. Facteurs modifiant l'effet et le métabolisme des médicaments.....	46
II. LÉGISLATION.....	49
1) Utilisation de médicaments vétérinaires et règle de la cascade.....	50
2) Utilisation de médicaments humains	52
3) Utilisation de médicaments provenant d'un autre état membre	54
4) Obtention des différents médicaments :.....	55

DEUXIEME PARTIE : ANTAGONISTES

A ANTAGONISTES ALPHA2-ADRÉNERGIQUES.....	63
I. PRÉSENTATION DES ALPHA2-ADRÉNERGIQUES	63
1) Les alpha2-adrénergiques dans l'anesthésie de la faune sauvage	63
2) Pharmacologie générale des alpha2-adrénergiques.....	64
2.1. Pharmacodynamie	64
2.2. Pharmacocinétique.....	66
2.2.1. Administration et absorption	66

2.2.2 Métabolisation et élimination	66
3) Caractéristiques générales et effets secondaires	66
3.1. Action sur le système nerveux central	68
3.2. Action sur le système respiratoire.....	68
3.3. Action sur le système cardio-vasculaire	68
3.4. Effets secondaires	69
4) Principaux alpha2-agonistes utilisés	70
4.1. Xylazine.....	70
4.1.1. Pharmacologie	70
4.1.2. Indications	70
4.1.3. Effets secondaires	71
4.2. Détomidine.....	71
4.2.1. Pharmacologie	71
4.2.2. Indications	71
4.2.3. Effets secondaires	72
4.3. Médétomidine	72
4.3.1. Pharmacologie	72
4.3.2. Indications	72
4.3.3. Effets secondaires	72
4.4. Dexmédétomidine	73
5) Toxicité	73
II PRÉSENTATION DES ANTAGONISTES ALPHA2-ADRÉNERGIQUES.....	75
1) Antagonistes alpha2-adrénergiques dans l'anesthésie de la faune sauvage.....	75
2) Intérêt : pourquoi antagoniser les effets des alpha2-agonistes ?	75
3) Pharmacologie générale	76
4) L'atipamézole.....	79
4.1. Utilisation.....	79
4.2. Chimie	79
4.3. Pharmacologie	80
4.3.1. Pharmacodynamie	80
4.3.2. Pharmacocinétique	81
4.4. Indications et contre-indications.....	82
4.4.1. Indications	82
4.4.2. Contre-indications et précautions	82
4.4.3. Toxicologie	83
4.4.4. Effets secondaires et indésirables	84
4.5. Modalités d'administration et dosages	84
4.5.1. Voie et mode d'administration	84
a) Voie d'administration	84
b) Délais et modes d'administration	86
4.5.2. Dosage en fonction de l'agoniste	87
a) Xylazine	87
b) Détomidine	87
c) Médétomidine et Dexmédétomidine.....	88
c.1. Médétomidine	88
c.2. Dexmédétomidine	90

4.5.3. <i>Dosage de l'atipamézole en fonction de l'espèce – Annexe 2</i>	91
4.6. Médicaments disponibles pour les vétérinaires en France	92
4.6.1. <i>Médicaments à usage vétérinaire en France</i>	92
5) La yohimbine	93
5.1 Utilisation	93
5.2 Chimie	93
5.3 Pharmacologie	94
5.3.1. <i>Pharmacodynamie</i>	94
5.3.2. <i>Pharmacocinétique</i>	94
5.4. Indications et contre-indications	95
5.4.1. <i>Indications</i>	95
5.4.2. <i>Contre-indications et précautions</i>	96
5.4.3. <i>Toxicologie</i>	96
5.4.4. <i>Effets secondaires et indésirables</i>	97
5.5. Modalités d'administration et dosages	97
5.5.1. <i>Voie et mode d'administration</i>	97
a) Voie d'administration	97
b) Délais et mode d'administration	97
5.5.2. <i>Dosage en fonction de l'agoniste</i>	98
a) Xylazine	98
b) Détomidine	99
c) Médétomidine	99
5.5.3. <i>Dosage de la yohimbine en fonction de l'espèce – Annexe 3</i>	100
5.6. Médicaments disponibles pour les vétérinaires en France	100
5.6.1. <i>Médicaments à usage vétérinaire en France</i>	100
5.6.2. <i>Médicaments à usage humain en France</i>	100
5.6.3. <i>Médicaments à usage vétérinaire à l'étranger</i>	100
6) La tolazoline	101
6.1. Utilisation	101
6.2. Chimie	101
6.3. Pharmacologie	102
6.3.1. <i>Pharmacodynamie</i>	102
6.3.2. <i>Pharmacocinétique</i>	102
6.4. Indications et contre-indications	103
6.4.1. <i>Indications</i>	103
6.4.2. <i>Contre-indications et précautions</i>	103
6.4.3. <i>Toxicologie</i>	104
6.4.4. <i>Effets secondaires et indésirables</i>	104
6.5. Modalités d'administration et dosages	105
6.5.1. <i>Voie et mode d'administration</i>	105
a) Voie d'administration	105
b) Délais et modes d'administration	105
6.5.2. <i>Dosage en fonction de l'agoniste</i>	106
a) Xylazine	106
b) Détomidine	106
c) Médétomidine	106
6.5.3. <i>Dosage de la tolazoline en fonction de l'espèce – Annexe 4</i>	107
6.6. Médicaments disponibles pour les vétérinaires en France	107
6.6.1. <i>Médicaments à usage vétérinaire en France</i>	107
6.6.2. <i>Médicaments à usage humain en France</i>	107

6.6.3. Médicaments à usage vétérinaire à l'étranger	107
7) Bilan des différents antagonistes alpha2-adrénergiques	107
<i>Tableau 2 : Récapitulatif pour les alpha2-adrénergiques : doses antagonistes à utiliser en fonction de l'agoniste et de l'espèce.</i>	108
CONCLUSION DES ANTAGONISTES ALPHA2-ADRÉNERGIQUES	117
B ANTAGONISTES OPIOÏDES	119
I. PRÉSENTATION DES OPIOÏDES	119
1) Les opioïdes dans l'anesthésie de la faune sauvage.....	119
2) Pharmacologie générale des opioïdes	120
2.1. Pharmacodynamie	120
2.2. Pharmacocinétique.....	122
2.2.1. Administration et absorption	122
2.2.2. Métabolisation et élimination	122
3) Caractéristiques générales et effets secondaires	123
3.1. Action sur le système nerveux central	123
3.2. Action sur le système respiratoire.....	124
3.3. Action sur le système cardio-vasculaire	124
3.4. Effets secondaires	124
4) Principaux agonistes opioïdes utilisés	125
4.1. Fentanyl	125
4.1.1. Pharmacologie	125
4.1.2. Indications	125
4.1.3. Effets secondaires	125
4.2. Carfentanil et Etorphine.....	126
4.2.1. Carfentanil	126
a) Pharmacologie	126
b) Indications	127
c) Effets secondaires	127
4.2.2. Étorphine	127
a) Pharmacologie	127
b) Indications	128
c) Effets secondaires	128
4.3. Thiafentanil	128
4.3.1. Pharmacologie	128
4.3.2. Indications	128
4.3.3. Effets secondaires	129
4.4. Alfentanil, Sufentanil et Rémifentanil	129
4.4.1. Pharmacologie	129
4.4.2. Indications	129
4.4.3. Effets secondaires	129
4.5. Butorphanol : agoniste et antagoniste opioïde.....	130
4.5.1. Pharmacologie	130

4.5.2. Indications	131
4.5.3. Antagoniste opioïde	131
4.5.4. Effets secondaires	131
4.5.5. Antagoniser ou pas le butorphanol ?	132
5) Toxicité	133
II. PRÉSENTATION DES ANTAGONISTES OPIOÏDES	135
1) Antagonistes des opioïdes dans l'anesthésie de la faune sauvage	135
2) Intérêt : pourquoi antagoniser les effets des agonistes opioïdes ?	136
3) Pharmacologie générale	136
4) Resédation	138
5) La naltrexone	141
5.1. Utilisation	141
5.2. Chimie	141
5.3. Pharmacologie	142
5.3.1. Pharmacodynamie	142
5.3.2. Pharmacocinétique	142
5.4. Indications et contre-indications	143
5.4.1. Indications	143
5.4.2. Contre-indications et précautions	144
5.4.3. Toxicologie	145
5.4.4. Effets secondaires et indésirables	146
5.5. Modalités d'administration et dosages	146
5.5.1. Voie et mode d'administration	146
a) Voie d'administration	146
b) Délais et mode d'administration	147
5.5.2. Dosage en fonction de l'agoniste	147
a) Fentanyl	147
b) Carfentanil	148
c) Étorphine	148
d) Thiafentanil	149
e) Sufentanil	149
f) Butorphanol	149
5.5.3. Dosage en fonction de l'espèce – Annexe 5	150
5.6. Médicaments disponibles pour les vétérinaires en France	150
5.6.1. Médicaments à usage vétérinaire en France	150
5.6.2. Médicaments à usage humain en France	150
5.6.3. Médicaments à usage vétérinaire à l'étranger	150
6) La naloxone	151
6.1 Utilisation	151
6.2 Chimie	151
6.3 Pharmacologie	152
6.3.1. Pharmacodynamie	152
6.3.2. Pharmacocinétique	152
6.4. Indications et contre-indications	154
6.4.1. Indications	154
6.4.2. Contre-indications et précautions	154

6.4.3. Toxicologie	155
6.4.4. Effets secondaires et indésirables	156
6.5. Modalités d'administration et dosages	156
6.5.1. Voie et mode d'administration	156
a) Voie d'administration	156
b) Délais et mode d'administration	157
6.5.2. Dosage en fonction de l'agoniste	157
a) Fentanyl	157
b) Carfentanil	158
c) Étorphine	158
d) Sufentanil	158
e) Butorphanol	159
6.5.3. Dosage en fonction de l'espèce – Annexe 6	159
6.6. Médicaments disponibles pour les vétérinaires en France	160
6.6.1. Médicaments à usage vétérinaire en France	160
6.6.2. Médicaments à usage humain en France	160
6.6.3. Médicaments à usage vétérinaire à l'étranger	160
7) Le nalméfène	161
7.1 Utilisation	161
7.2 Chimie	161
7.3 Pharmacologie	162
7.3.1. Pharmacodynamie	162
7.3.2. Pharmacocinétique	163
7.4. Indications et contre-indications	163
7.4.1. Indications	163
7.4.2. Contre-indications et précautions	164
7.4.3. Toxicologie	165
7.4.4. Effets secondaires et indésirables	165
7.5. Modalités d'administration et dosages	166
7.5.1. Voie et mode d'administration	166
a) Voie d'administration	166
b) Délais et mode d'administration	166
7.5.2. Dosage en fonction de l'agoniste	167
a) Fentanyl	167
b) Carfentanil	167
c) Étorphine	168
7.5.3. Dosage en fonction de l'espèce – Annexe 7	168
7.6. Médicaments disponibles pour les vétérinaires en France	168
7.6.1. Médicaments à usage vétérinaire en France	168
7.6.2. Médicaments à usage humain en France	168
7.6.3. Médicaments à usage vétérinaire à l'étranger	168
8) La diprénorphine	169
8.1. Utilisation	169
8.2. Chimie	169
8.3. Pharmacologie	170
8.3.1. Pharmacodynamie	170
8.3.2. Pharmacocinétique	170
8.4. Indications et contre-indications	171
8.4.1. Indications	171
8.4.2. Contre-indications et précautions	171

8.4.3. Effets secondaires et indésirables	172
8.5. Modalités d'administration et dosages	172
8.5.1. Voie et mode d'administration	172
a) Voie d'administration	172
b) Délais et modes d'administration	173
8.5.2. Dosage en fonction de l'agoniste	173
a) Fentanyl	173
b) Carfentanil	173
c) Étorphine	174
d) Thiafentanil	175
e) Alfentanil, Sufentanil et Rémifentanil, Butorphanol	175
8.5.3. Dosage en fonction de l'espèce – Annexe 8	175
8.6. Médicaments disponibles pour les vétérinaires en France	176
8.6.1. Médicaments à usage vétérinaire en France	176
8.6.2. Médicaments à usage humain en France	176
8.6.3. Médicaments à usage vétérinaire à l'étranger	176
9) La nalbuphine	177
9.1 Utilisation	177
9.2 Chimie	177
9.3 Pharmacologie	178
9.3.1. Pharmacodynamie	178
9.3.2. Pharmacocinétique	178
9.4. Indications et contre-indications	179
9.4.1. Indications	179
9.4.2. Contre-indications et précautions	181
9.4.3. Toxicologie	181
9.4.4. Effets secondaires et indésirables	182
9.5. Modalités d'administration et dosages	182
9.5.1. Voie et mode d'administration	182
9.5.2. Dosage	182
9.6. Médicaments disponibles pour les vétérinaires en France	183
9.6.1. Médicaments à usage vétérinaire en France	183
9.6.2. Médicaments à usage humain en France	183
9.6.3. Médicaments à usage vétérinaire à l'étranger	183
10) La nalorphine	185
10.1 Utilisation	185
10.2 Chimie	185
10.3 Pharmacologie	186
10.3.1. Pharmacodynamie	186
10.3.2. Pharmacocinétique	186
10.4. Indications et contre-indications	187
10.4.1. Indications	187
10.4.2. Contre-indications et précautions	187
10.4.3. Toxicologie	188
10.4.4. Effets secondaires et indésirables	188
10.5. Modalités d'administration et dosages	188
10.5.1. Voie et mode d'administration	188
a) Voie d'administration	188
b) Délais et mode d'administration	189
10.5.2. Dosage en fonction de l'agoniste	189

10.5.3. Dosage en fonction de l'espèce – Annexe 9	190
10.6. Médicaments disponibles pour les vétérinaires en France	190
10.6.1. Médicaments à usage vétérinaire en France	190
10.6.2. Médicaments à usage humain en France	190
10.6.3. Médicaments à usage vétérinaire à l'étranger	190

11) Bilan des différents antagonistes opioïdes	190
--	-----

<i>Tableau 3 : Récapitulatif pour les opioïdes : doses antagonistes à utiliser en fonction de l'agoniste et de l'espèce.</i>	191
--	-----

CONCLUSION DES ANTAGONISTES OPIOÏDES	197
--	-----

C ANTAGONISTES BENZODIAZÉPINES	199
--------------------------------------	-----

I. PRÉSENTATION DES BENZODIAZÉPINES	199
---	-----

1) Les benzodiazépines dans l'anesthésie de la faune sauvage	199
2) Pharmacologie générale des benzodiazépines	200
2.1. Pharmacodynamie	200
2.2. Pharmacocinétique.....	201
2.2.1. Absorption et distribution.....	201
2.2.2. Métabolisation et élimination	201
3) Caractéristiques générales et effets secondaires	202
3.1. Action sur le système nerveux central	202
3.2. Action sur le système respiratoire.....	202
3.3. Action sur le système cardio-vasculaire	203
3.4. Effets secondaires	203
4) Principaux agonistes benzodiazépines utilisés.....	203
4.1. Diazépam	203
4.1.1. Pharmacologie.....	203
4.1.2. Indications	204
4.1.3. Effets secondaires	204
4.2. Midazolam	204
4.2.1. Pharmacologie.....	204
4.2.2. Indications	204
4.2.3. Effets secondaires	205
4.3. Zolazépam.....	205
4.3.1. Pharmacologie.....	205
4.3.2. Indications	205
4.3.3. Effets secondaires	205
5) Toxicité	206

II. PRÉSENTATION DES ANTAGONISTES BENZODIAZÉPINES.....	207
--	-----

1)	Antagonistes des benzodiazépines dans l'anesthésie de la faune sauvage.....	207
2)	Le Flumazénil.....	209
2.1.	Utilisation.....	209
2.2.	Chimie.....	209
2.3.	Pharmacologie.....	210
2.3.1.	Pharmacodynamie.....	210
2.3.2.	Pharmacocinétique.....	210
2.4.	Indications et contre-indications.....	211
2.4.1.	Indications.....	211
2.4.2.	Contre-indications et précautions.....	212
2.4.3.	Effets secondaires et indésirables.....	212
2.5.	Modalités d'administration et dosages.....	213
2.5.1.	Voie et mode d'administration.....	213
a)	Voie d'administration.....	213
b)	Délais et mode d'administration.....	213
2.5.2.	Dosage en fonction de l'agoniste.....	214
2.5.3.	Dosage en fonction de l'espèce – Annexe 10.....	215
2.6.	Médicaments disponibles pour les vétérinaires en France.....	215
2.6.1.	Médicaments à usage vétérinaire en France.....	215
2.6.2.	Médicaments à usage humain en France.....	215
2.6.3.	Médicaments à usage vétérinaire à l'étranger.....	215
3)	Le Sarmazénil.....	217
3.1.	Utilisation.....	217
3.2.	Chimie.....	217
3.3.	Pharmacologie.....	218
3.4.	Indications et contre-indications.....	218
3.4.1.	Indications.....	218
3.4.3.	Effets secondaires et indésirables.....	219
3.5.	Modalités d'administration et dosages.....	219
3.5.1.	Voie et mode d'administration.....	219
3.5.2.	Dosage en fonction de l'agoniste.....	219
3.5.3.	Dosage en fonction de l'espèce – Annexe 11.....	220
3.6.	Médicaments disponibles pour les vétérinaires en France.....	220
3.6.1.	Médicaments à usage vétérinaire en France.....	220
3.6.2.	Médicaments à usage humain en France.....	220
3.6.3.	Médicaments à usage vétérinaire à l'étranger.....	220
4)	Bilan des différents antagonistes benzodiazépines.....	221

Tableau 4 : Récapitulatif pour les benzodiazépines : doses antagonistes à utiliser en fonction de l'agoniste et de l'espèce. 221

CONCLUSION DES ANTAGONISTES BENZODIAZÉPINES 225

D ANTAGONISTES : RÉCAPITULATIF ET NOTION D'ANESTHÉSIES MULTIMODALES RÉVERSIBLES227

I. RÉCAPITULATIF DES ANTAGONISTES 227

Tableau 5 : Antagoniste le plus utilisé en fonction de chaque médicament alpha2-adrénergique, opioïde et benzodiazépine d'après l'auteur. 227

II. NOTION D'ANESTHÉSIES MULTIMODALES RÉVERSIBLES 229

CONCLUSION FINALE..... 231

BIBLIOGRAPHIE.....237

ANNEXES259

RÉSUMÉ FRANÇAIS

ENGLISH SUMMARY

TABLE DES ANNEXES

ANNEXE 1 - Liste des médicaments de la réserve hospitalière accessibles aux vétérinaires	259
ANNEXE 2 - Dosage de l'atipamézole en fonction de l'agoniste et de l'espèce	253
ANNEXE 3 - Dosage de la yohimbine en fonction de l'agoniste et de l'espèce.....	264
ANNEXE 4 - Dosage de la tolazoline en fonction de l'agoniste et de l'espèce	270
ANNEXE 5 - Dosage de la naltrexone en fonction de l'agoniste et de l'espèce	273
ANNEXE 6 - Dosage de la naloxone en fonction de l'agoniste et de l'espèce.....	281
ANNEXE 7 - Dosage du nalméfène en fonction de l'agoniste et de l'espèce.....	284
ANNEXE 8 - Dosage de la diprénorphine en fonction de l'agoniste et de l'espèce	285
ANNEXE 9 - Dosage de la nalorphine en fonction de l'agoniste et de l'espèce.....	290
ANNEXE 10 - Dosage du flumazénil en fonction de l'agoniste et de l'espèce	291
ANNEXE 11 - Dosage du sarmazénil en fonction de l'agoniste et de l'espèce.....	295

TABLE DES ILLUSTRATIONS

TABLE DES FIGURES

<u>Figure 1</u> : Mécanisme d'action des agonistes entiers et agonistes partiels sur les récepteurs alpha2-adrénergiques (Jakubowski, 2002).....	33
<u>Figure 2</u> : Mécanisme d'action des antagonistes compétitifs sur les récepteurs alpha2-adrénergiques (Jakubowski, 2002).....	34
<u>Figure 3</u> : Structure schématique générale des récepteurs couplés aux protéines G. Représentation schématique de la structure générale des récepteurs couplés aux protéines-G dans la membrane plasmatique. (Botto JM, 1997, d'après Bockaert, 1995).....	36
<u>Figure 4</u> : Modèle dit de la loi d'action de masse régissant les liaisons ligand-récepteur (Loichot et Grima, 2004).....	37
<u>Figure 5</u> : Courbe dose réponse avec $f(\text{Log dose}) = \text{Effet}$. $DE = \text{Dose efficace } 50$, $E_{\text{max}} = \text{Effet maximal}$ (Loichot and Grima, 2004).....	38
<u>Figure 6</u> : Courbe dose-réponse des agonistes A, B et C. A est un agoniste entier avec un effet maximal $E_{\text{max}} = 100\%$ alors que B et C sont des agonistes partiels avec leur $E_{\text{max}} < 100\%$ (Loichot and Grima, 2004).....	39
<u>Figure 7</u> : Courbes dose-réponse d'un agoniste en fonction de la présence en différentes quantités d'antagoniste. $f(\log \text{ de la concentration en agoniste}) = \text{Effet}$ (Loichot et Grima, 2004).....	41
<u>Figure 8</u> : Représentation pharmacocinétique d'un médicament: parcours d'assimilation du médicament de l'administration à son élimination (Ollivon, 2012).....	43

<u>Figure 9</u> : Absorption en fonction de la voie d'administration, du plus au moins rapide (Kock et al., 2006 ; Fraser 1996).	43
<u>Figure 10</u> : Courbe de concentration plasmatique en fonction du temps après administration IV. Avec de A à B : Phase de diffusion et de B à C : Phase d'élimination (Lechat, 2006).	45
<u>Figure 11</u> : Courbe de concentration plasmatique en fonction du temps après administration IM. Avec de A à B : Phase d'absorption et de diffusion, de B à C : Équilibre entre diffusion et élimination et de C à D : Phase d'élimination (Lechat, 2006).	45
<u>Figure 12</u> : Structure chimique de l'atipamézole.	79
<u>Figure 13</u> : Structure chimique de la yohimbine	93
<u>Figure 14</u> : Structure chimique de la tolazoline.	101
<u>Figure 15</u> : Effets de l'opioïde-agoniste : Activation du récepteur opioïde grâce à la fixation d'un opioïde agoniste pur (Grimm and Lamont, 2007).	120
<u>Figure 16</u> : Effet d'un agoniste-antagoniste opioïde : la fixation de l'agoniste-antagoniste opioïde mixte sur son récepteur, avec activation du site kappa mais non activation du site mu, empêche la fixation d'un agoniste pur (Grimm and Lamont, 2007).	130
<u>Figure 17</u> : Effets de l'antagoniste opioïde : fixation de l'antagoniste sur un récepteur opioïde sans l'activer, entraînant l'impossibilité pour l'agoniste opioïde de s'y fixer (Grimm and Lamont, 2007).	137
<u>Figure 18</u> : Structure chimique de la naltrexone	141
<u>Figure 19</u> : Structure chimique de la naloxone	151
<u>Figure 20</u> : Structure chimique du nalméfène	161
<u>Figure 21</u> : Structure chimique de la diprénorphine	169
<u>Figure 22</u> : Structure chimique de la nalbuphine	177
<u>Figure 23</u> : Structure chimique de la nalorphine	185
<u>Figure 24</u> : structure chimique du flumazénil	209
<u>Figure 25</u> : structure chimique du sarmazénil	217

TABLE DES PHOTOGRAPHIES

<u>Photographie 1</u> : Anesthésie d'un Wallaby à cou rouge (<i>Macropus rufogriseus</i>) à l'aide d'une association médétomidine-kétamine pour un contrôle de la cavité buccale suite à une nécrose palatine – Zoo de la Palmyre (Petit, 2013).	63
---	----

<u>Photographie 2</u> : Antagonisation de l'étorphine avec de la nalbuphine : la nalbuphine permet une inversion partielle de l'anesthésie et un déplacement, comme dans ce cas, d'un jeune rhinocéros blanc (<i>Ceratotherium simum</i>). Des résultats similaires peuvent être observés lors de l'antagonisation par la nalorphine (Petit, 2013).	180
--	-----

Photographie 3 : *Déplacement d'un ours polaire (Ursus maritimus) : mobilisation d'une grande équipe comprenant vétérinaires, soigneurs et matériels afin de transporter Tina, ours polaire femelle de plus de 250 kg, de son enclos au camion de transport – Zoo de la Palmyre (Perroux, 2013).232*

Photographie 4 : *Réveil d'une femelle grand koudou (Tragelaphus strepsiceros) : Après administration des antagonistes appropriés, une arrivée d'oxygène par la sonde endo-trachéale ainsi qu'un oxymètre sont laissés en place le plus longtemps possible. La tête a été relevée avec un peu de paille et le corps placé en décubitus sternal sur un sol atraumatique contre une paroi afin de limiter au maximum les risques de chutes, blessures ou régurgitations – Zoo de la Palmyre (Petit, 2013). ..233*

TABLE DES EXEMPLES

Exemple 1 : Puissance d'un agoniste, fonction de l'affinité et de la dose efficace 50 (DE50) (Loichot et Grima, 2004).40

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Ratio alpha2/alpha1 en fonction de la molécule alpha2-agoniste (Tranquilli et al., 2007)65

Tableau 2 : Récapitulatif pour les alpha2-adrénergiques : doses antagonistes à utiliser en fonction de l'agoniste et de l'espèce108

Tableau 3 : Récapitulatif pour les opioïdes : doses antagonistes à utiliser en fonction de l'agoniste et de l'espèce191

Tableau 4 : Récapitulatif pour les benzodiazépines : doses antagonistes à utiliser en fonction de l'agoniste et de l'espèce221

Tableau 5 : Antagoniste le plus utilisé en fonction de chaque médicament alpha2-adrénergique, opioïde et benzodiazépine d'après l'auteur227

GLOSSAIRE

LISTE DES ABREVIATIONS

AFSSaPS	<i>Autorité Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé</i>
AMM	<i>Autorisation de Mise sur le Marché</i>
ANMV	<i>Agence Nationale du Médicament Vétérinaire</i>
Anses	<i>Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail</i>
ANSM	<i>Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé</i>
APCC	<i>Animal Poison Control Center</i>
ATU	<i>Autorisation Temporaire d'Utilisation</i>
BAV	<i>Bloc Auriculo-Ventriculaire</i>
CSP	<i>Code de la Santé Publique</i>
DE	<i>Dose efficace</i>
EMA	<i>Agence Européenne du Médicament</i>
et al.	<i>Et alii (et les autres)</i>
GABA	<i>Acide gamma amino-butyrrique</i>
IC50	<i>Concentration inhibitrice médiane</i>
IM	<i>Intramusculaire</i>
IN	<i>Intranasal</i>
IO	<i>Intra-osseux</i>
IP	<i>Intrapéritonéal</i>
IR	<i>Intrarectal</i>
IV	<i>Intraveineuse</i>
LD50	<i>Dose létale médiane</i>
PA	<i>Principe actif</i>
pH	<i>Potentiel hydrogène</i>
PO	<i>Per Os</i>
SC	<i>Sous-cutané</i>
SNC	<i>Système nerveux central</i>

INTRODUCTION

Depuis toujours, l'homme a eu la nécessité de capturer des animaux. Du besoin de se nourrir et de se vêtir, on est passé en plusieurs siècles au développement de la médecine vétérinaire afin de les soigner et à la création de réserves et parcs zoologiques afin de conserver de nombreuses espèces. Afin de pouvoir approcher et manipuler les animaux sauvages comme les animaux domestiques, nous avons utilisé, dans un premier temps, la contention physique. Très rapidement, cette dernière a été remplacée par la contention chimique, c'est-à-dire l'utilisation de molécules grâce auxquelles l'immobilisation est obtenue, afin de pouvoir, notamment, transporter, ou soigner, les animaux dans de meilleures conditions.

Grâce à l'emploi de différentes molécules initialement développées pour les mammifères domestiques, seules ou en association, la contention chimique est passée d'un emploi basique à un outil performant et fiable.

L'anesthésie et l'immobilisation des espèces de la faune sauvage et des zoos se sont rapidement améliorées, au cours des dernières décennies avec la mise à disposition de nouveaux médicaments et des méthodes de délivrance adaptées. Les animaux concernés n'étant pas approchables ou manipulables, l'utilisation de l'anesthésie gazeuse ou de l'anesthésie fixe par voie veineuse sont souvent irréalisables. La téléanesthésie reste ainsi la méthode la plus utilisée de nos jours.

Cependant, toute immobilisation n'est pas sans risque. De la myopathie de capture à l'hypoxie en passant par l'hypothermie, nombreux sont les effets secondaires dangereux et possiblement létaux rencontrés. Il est donc important de les limiter. Les antagonistes, en médecine vétérinaire, sont des substances dont les actions vont s'opposer à celles des molécules de l'anesthésie permettant par exemple de limiter la profondeur ou la durée des effets. C'est pourquoi l'utilisation d'antagonistes s'est révélée nécessaire afin d'inverser l'immobilisation et de pallier les effets néfastes. De nombreuses données ont été publiées, ces 20 dernières années, sur l'emploi des différents antagonistes en faune sauvage. Malgré cela, peu d'études pharmacologiques sont réalisées sur les différentes espèces.

De quels antagonistes disposons-nous à l'heure actuelle afin d'inverser l'immobilisation des animaux de parcs zoologiques en France et comment les utiliser ?

Cette thèse a donc pour but de répondre à cette question en faisant le tour des différentes données disponibles et de clarifier leurs usages en faune sauvage.

PREMIÈRE PARTIE

RAPPELS

NOTION D'AGONISTE ET D'ANTAGONISTE

LÉGISLATION



Afin d'utiliser de façon raisonnée les différentes molécules antagonistes sur les animaux de parcs zoologiques en France, il est important de savoir quelles substances ont la possibilité d'être inversées et par quelles molécules et de comprendre leurs rôles et cibles au sein de l'organisme, ainsi que leur mécanisme d'action et comment se les procurer. Pour cela seront présentés dans cette première partie un rappel sur ce qu'est un antagoniste et comment il fonctionne au sein du système nerveux central (SNC), un rappel également sur la pharmacologie générale ainsi qu'un bilan de la législation concernant l'obtention et l'utilisation des différentes molécules en France.

Les médicaments ont été classés dans cette thèse selon leur utilisation pratique et non selon leur pharmacologie. C'est pourquoi la nalorphine ou la nalbuphine seront retrouvés dans les antagonistes malgré non pas une activité antagoniste mais agoniste partielle.

I. NOTION D'AGONISTE ET D'ANTAGONISTE

Définition et pharmacologie

1) Définitions

1.1. Agoniste

"Un agoniste est une substance qui se fixe sur les mêmes récepteurs cellulaires qu'une substance de référence et qui produit, au moins en partie, les mêmes effets" (Larousse) (cf. fig. 1). On parle aussi d'effet mimétique.

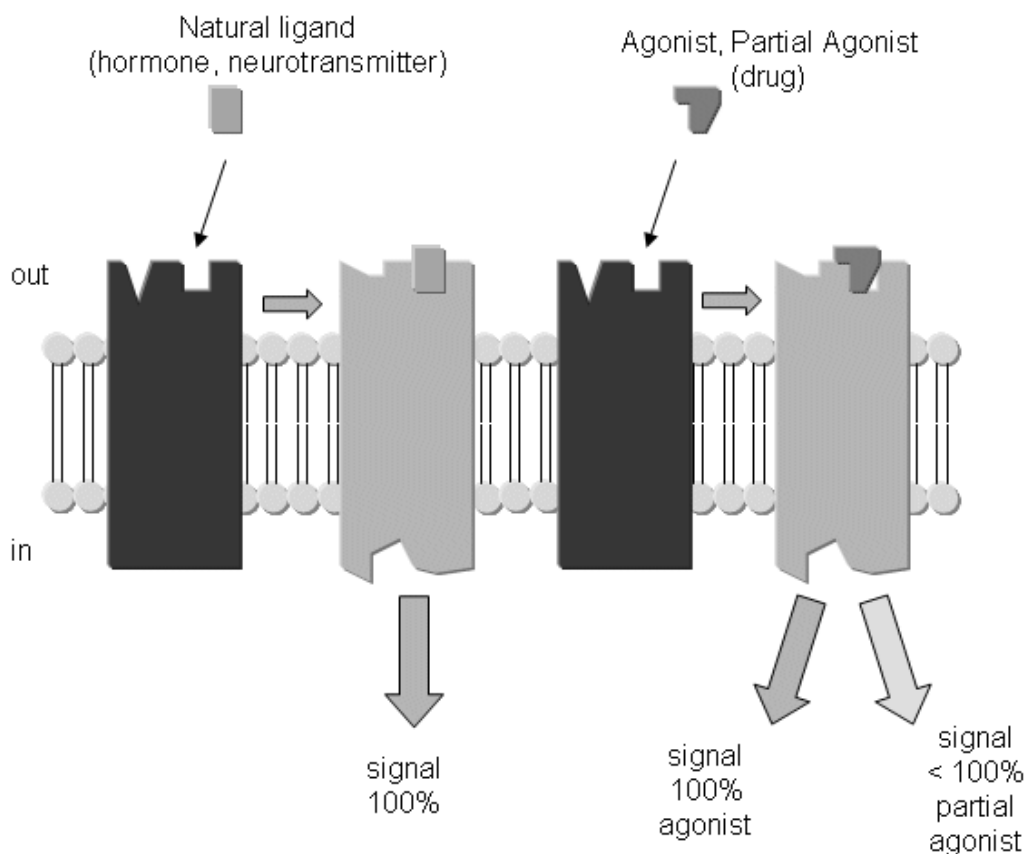


Figure 1 : Mécanisme d'action des agonistes entiers et agonistes partiels sur les récepteurs alpha2-adrénergiques (Jakubowski, 2002).

Il existe de nombreux agonistes concernant une multitude de molécules. Dans le domaine de l'anesthésie, seulement trois catégories de molécules sont possiblement antagonisables : les alpha2-agonistes, les opioïdes et les benzodiazépines.

1.2. Antagoniste

La définition d'antagoniste selon le Larousse est la suivante : "*Substance se fixant sur les mêmes récepteurs cellulaires qu'une substance de référence, en empêchant celle-ci de produire tout ou une partie de ses effets habituels*". Cet antagoniste est dit soit compétitif, se fixant au niveau du site d'action de la substance endogène, soit non compétitif, se fixant au niveau d'un site différent du récepteur. Les antagonistes des molécules alpha2-adrénergiques, des opioïdes et des benzodiazépines sont nombreux (atipamézole, naloxone, flumazénil...) et agissent tous par compétition avec les substances agonistes exogènes et endogènes (cf. fig. 2)

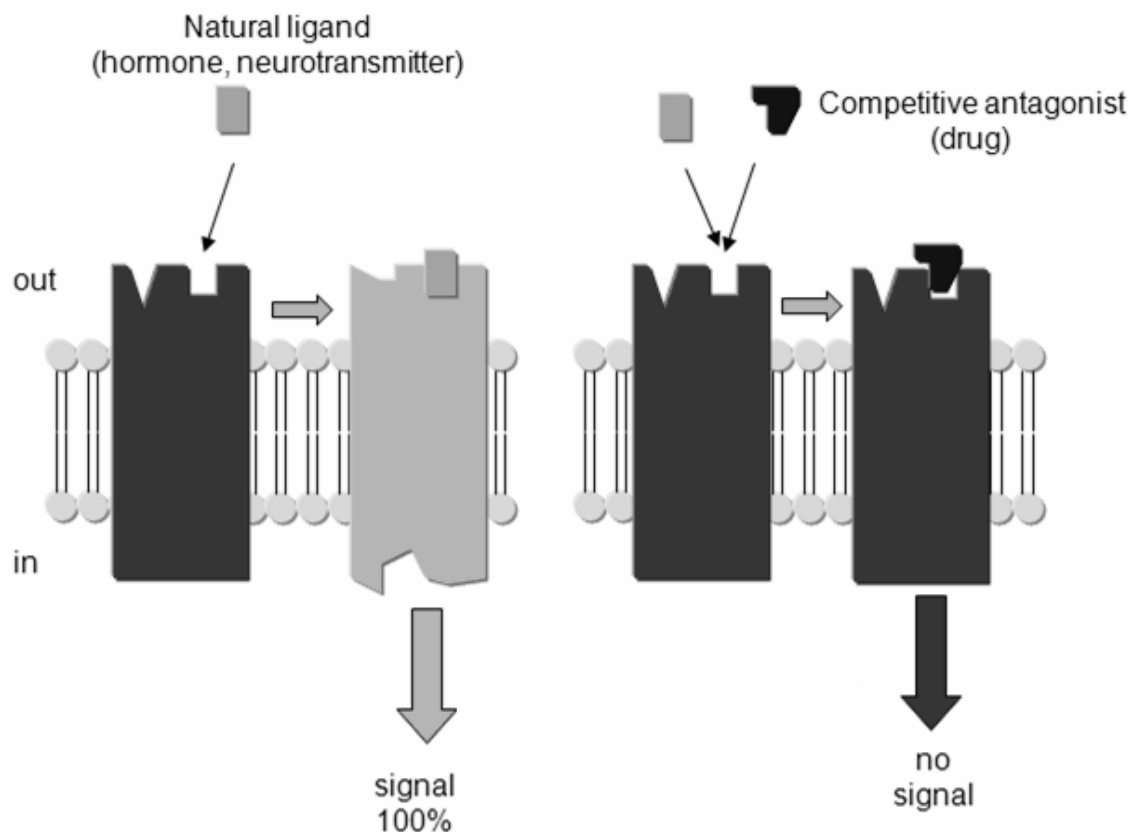


Figure 2 : Mécanisme d'action des antagonistes compétitifs sur les récepteurs alpha2-adrénergiques (Jakubowski, 2002).

Afin de bien comprendre les différents mécanismes d'action des antagonistes, leurs dosages, leur puissance ou leur utilisation, des études pharmacologiques ont été nécessaires.

2) Pharmacologie

La pharmacologie, est la science du médicament : de manière simple, elle étudie les effets et le devenir du médicament dans l'organisme. C'est une vaste discipline qui couvre l'étude du médicament, de son développement à son utilisation après sa mise sur le marché. La pharmacologie comprend entre autres, l'étude du mécanisme d'action du médicament, la définition de ses conditions d'utilisation, l'évaluation de son efficacité et de sa sécurité d'emploi.

2.1. Pharmacodynamie

La pharmacodynamie étudie de manière détaillée le mécanisme d'action du médicament sur l'organisme comme l'effet pharmacologique, l'affinité ou la sélectivité d'une molécule pour son site d'action.

2.1.1. Les récepteurs, cible des agonistes et antagonistes

Les récepteurs sont des protéines membranaires ou intracellulaires capables de reconnaître et de fixer de façon spécifique des médiateurs (ou ligands) endogènes ou exogènes. L'activation du récepteur déclenche une réponse biologique quantifiable au niveau de la cellule, d'un organe (par exemple : la vasoconstriction) ou de l'organisme (augmentation de la pression artérielle). C'est ce qu'on appelle l'effet pharmacologique.

Les récepteurs qui nous intéressent sont des récepteurs membranaires monomériques à sept domaines transmembranaires liés à des protéines G (cf. fig. 3). L'activation du récepteur entraîne une interaction avec une protéine G responsable de la production d'un second messager (Ca^{2+} , AMPc ...) lui-même responsable d'une réponse de l'organisme. C'est ce qu'on appelle l'effet thérapeutique.

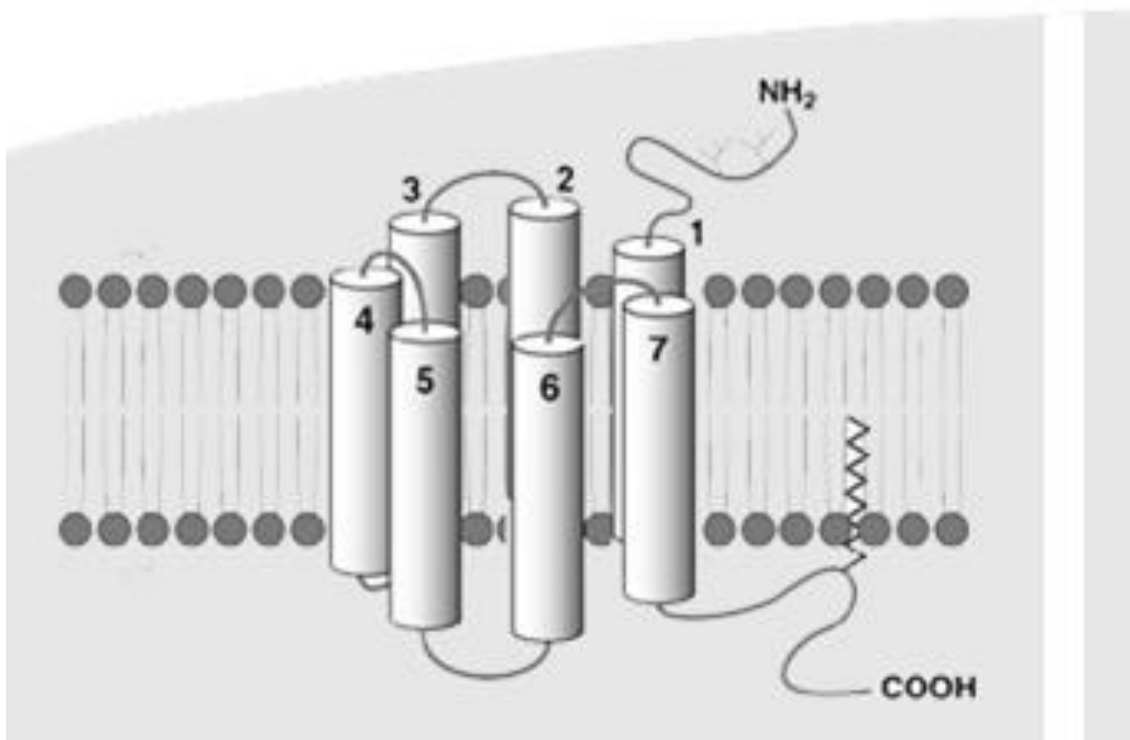


Figure 3 : Structure schématique générale des récepteurs couplés aux protéines G. Représentation schématique de la structure générale des récepteurs couplés aux protéines-G dans la membrane plasmique. (Botto JM, 1997, d'après Bockaert, 1995).

La liaison entre le ligand, c'est-à-dire la molécule agoniste ou antagoniste, et le récepteur est une liaison saturable, spécifique et réversible (cf. fig. 4) : ce qui veut dire que la molécule administrée peut se lier (association) comme ensuite se séparer du récepteur (dissociation).

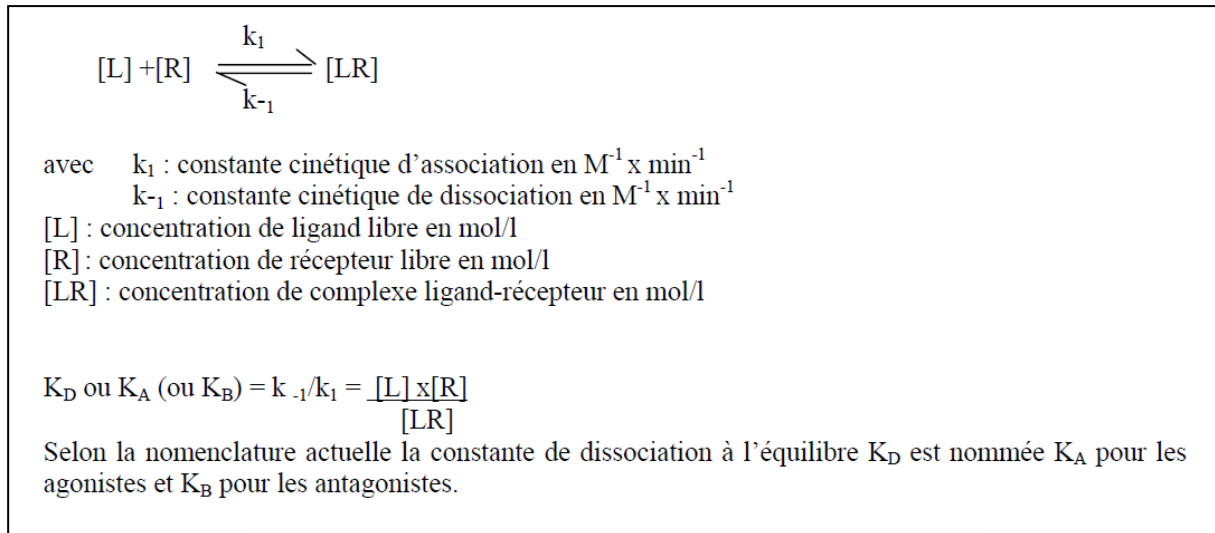


Figure 4 : Modèle dit de la loi d'action de masse régissant les liaisons ligand-récepteur (Loichot et Grima, 2004).

Elle se sépare de façon plus ou moins rapide selon son affinité pour le récepteur. Cette affinité est déterminée grâce à la courbe dose-réponse étudiée en pharmacologie.

2.1.2. La Courbe dose-réponse

Étude de l'effet pharmacologique / activité intrinsèque / puissance / efficacité

Base en pharmacologie, l'étude de la relation dose-réponse d'une substance est indispensable pour obtenir des informations sur l'importance des effets pharmacologiques ainsi que pour pouvoir comparer les différentes molécules entre elles. La courbe dose-réponse ou dose-effet (cf. fig. 5) se base sur des mesures avec des doses croissantes et permet de mesurer l'effet pharmacologique (exprimé en % ou valeur absolue).

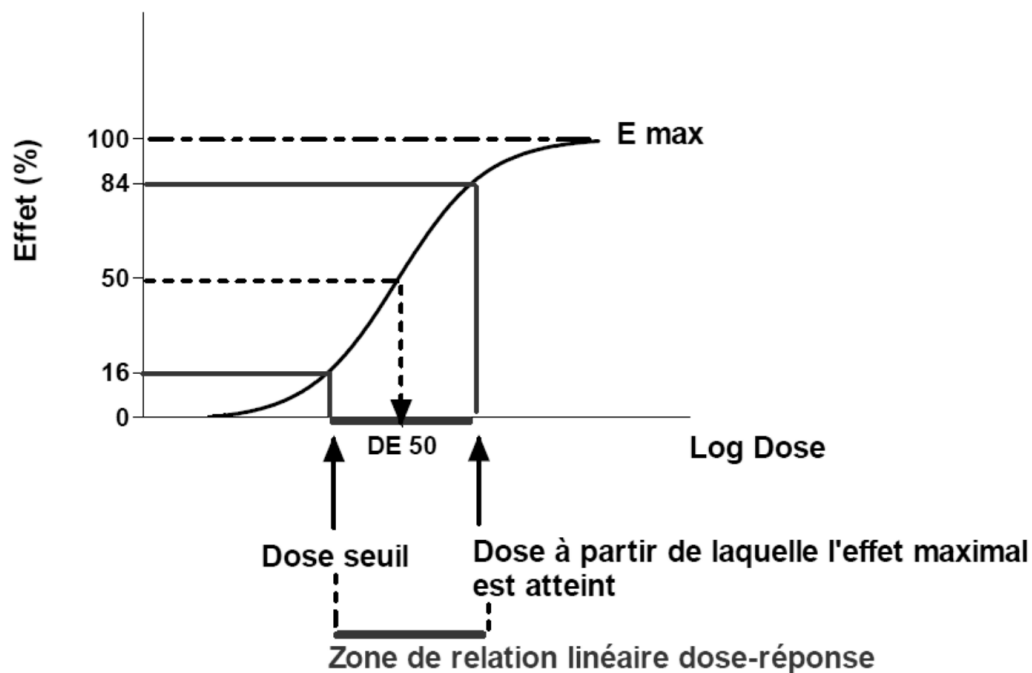


Figure 5 : Courbe dose réponse avec $f(\text{Log dose}) = \text{Effet}$. DE = Dose efficace 50, Emax = Effet maximal (Loichot and Grima, 2004).

La courbe dose-réponse permet de déterminer deux paramètres importants :

- la dose seuil : dose à partir de laquelle apparaît un effet
- la dose à partir de laquelle est atteint l'effet maximal

Au-dessous de la dose seuil, il n'y a pas d'effet pharmacologique et au-delà de la dose donnant un effet maximal, la dose aura beau être augmentée, elle n'induera pas plus d'effet pharmacologique que l'effet maximal (effet plateau) mais par contre elle pourra augmenter l'importance des effets indésirables. Entre ces deux doses, on a les doses efficaces, c'est-à-dire qu'il y aura augmentation proportionnelle entre la dose et l'effet pharmacologique. La pente est caractéristique de l'activité de la substance : plus la pente est raide et plus une faible augmentation de la dose entrainera une forte augmentation de l'effet.

a) **Concernant les agonistes :**

La réponse (ou effet pharmacologique) maximale sur un récepteur va varier d'un agoniste à l'autre, selon un facteur α qui lui est propre : c'est l'activité intrinsèque de l'agoniste (cf. fig. 6). Un agoniste pur avec $\alpha = 1$ produira un effet maximal alors qu'un agoniste partiel avec α compris entre 0 et 1 produira un effet plateau en dessous de l'effet maximal (cf. fig. 1).

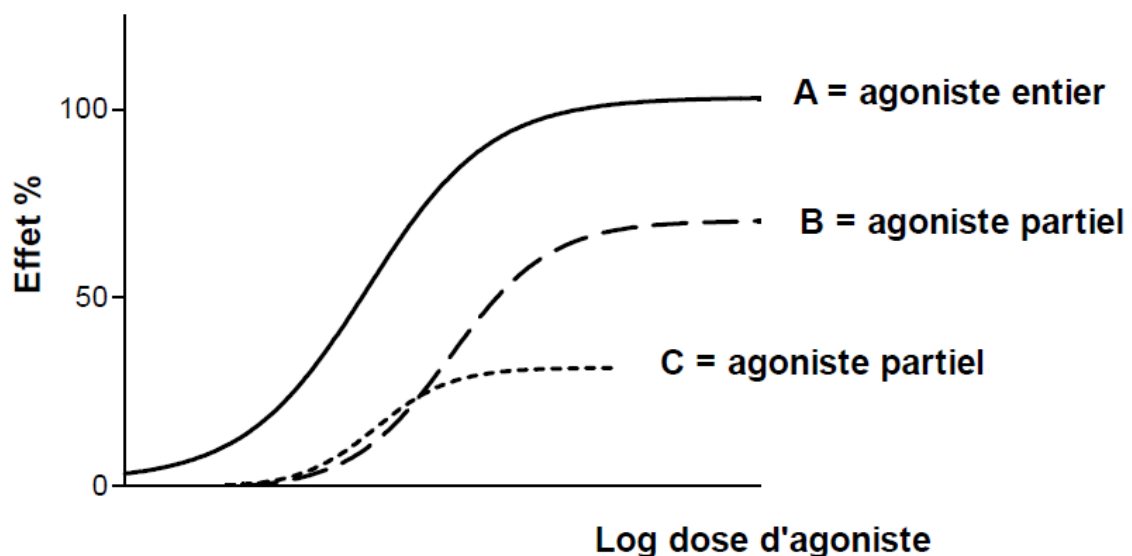
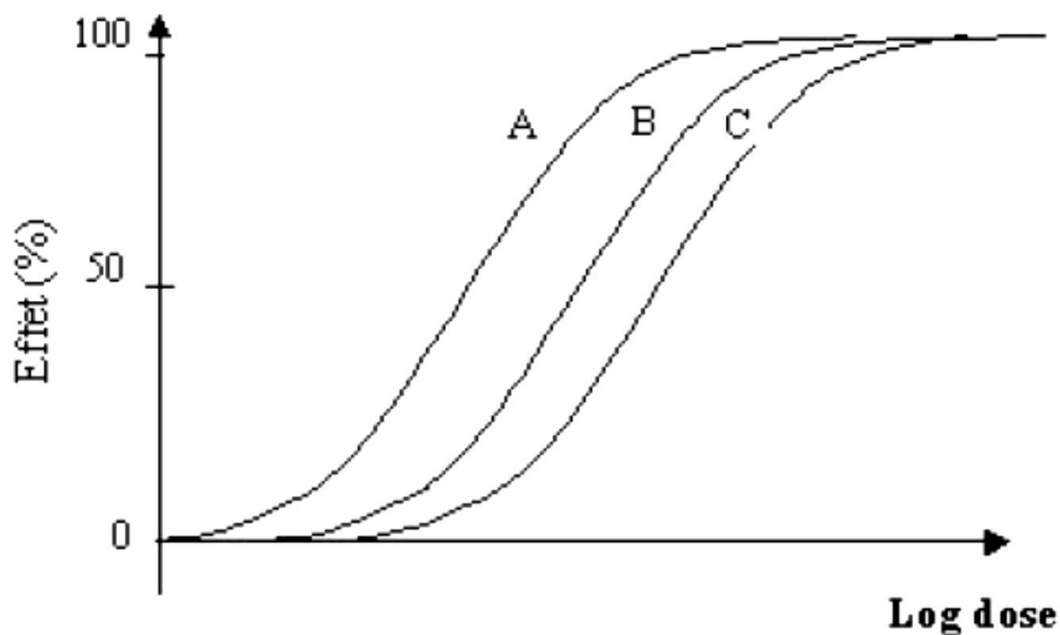


Figure 6 : Courbe dose-réponse des agonistes A, B et C. A est un agoniste entier avec un effet maximal $E_{max} = 100\%$ alors que B et C sont des agonistes partiels avec leur $E_{max} < 100\%$ (Loichot and Grima, 2004).

Distinction des notions de puissance et d'efficacité

La courbe dose-réponse d'un agoniste permet de définir l'efficacité et la puissance d'une substance. L'efficacité correspondant à l'effet maximal (E_{max}), soit la hauteur du plateau. Elle est propre à chaque molécule et dépend de l'activité intrinsèque α de l'agoniste. La puissance quant à elle est caractérisée par la dose efficace 50 (DE50), c'est-à-dire la dose d'agoniste permettant d'obtenir 50% de son effet maximal et s'appuie sur l'affinité. Plus l'affinité d'un antagoniste est grande, plus sa DE50 est faible, et plus l'agoniste est puissant (cf. Exemple 1).

Exemple 1 : Puissance d'un agoniste, fonction de l'affinité et de la dose efficace 50 (DE50)



(Loichot et Grima, 2004).

A, B et C sont des agonistes entiers capables de produire un effet maximal identique et ayant la même efficacité. Cependant, $DE50(A) < DE50(B) < DE50(C)$, d'où A plus puissant que B, lui-même plus puissant que C.

b) Concernant les antagonistes

Les antagonistes au sens strict pharmacologique sont des molécules ayant une activité intrinsèque nulle soit $\alpha = 0$, donc ne produisant pas d'effet pharmacologique sur son récepteur. Cependant nous verrons un peu plus loin qu'un agoniste partiel peut aussi jouer le rôle d'antagoniste dans certains cas.

L'antagoniste ne produisant pas d'effet pharmacologique sur son récepteur, son effet est évalué à l'aide des courbes doses-réponses de son agoniste avec des concentrations croissantes d'antagoniste. Il existe des antagonistes compétitifs ou non compétitifs. Nous allons ici nous intéresser uniquement aux antagonistes qui sont concernés et qui agissent tous par compétition (cf. fig. 2).

L'antagoniste compétitif va se lier sur le même site du récepteur que l'agoniste, il y aura donc compétition de deux molécules différentes (l'agoniste et l'antagoniste) pour un même récepteur. En présence de l'antagoniste, il va donc être impératif d'augmenter la dose d'agoniste afin d'obtenir la même réponse qu'en son absence. Les courbes dose-réponse sont, dans ce cas, déplacées (vers la droite) vers des concentrations d'agoniste plus élevées (cf. fig. 7) : l'effet maximal est toujours obtenu mais avec une concentration d'agoniste plus élevée :

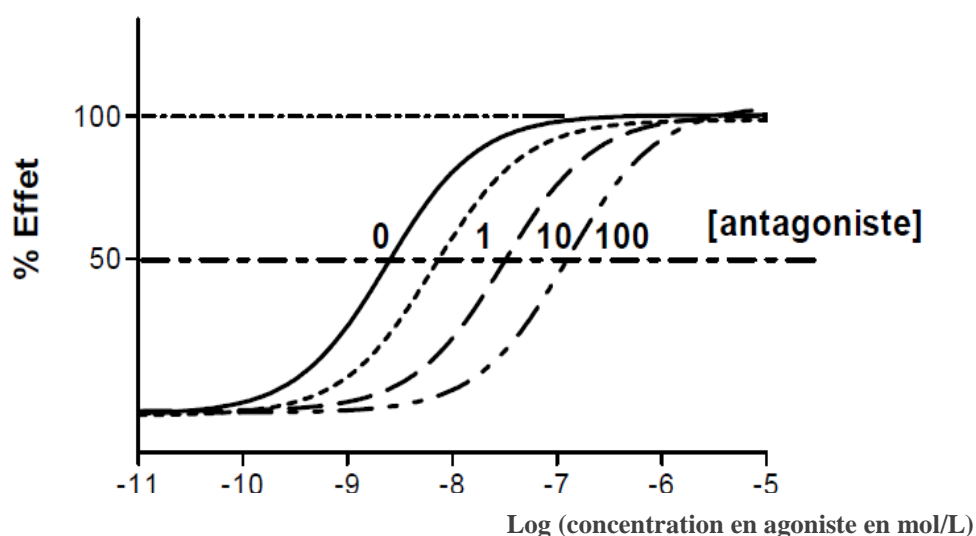


Figure 7 : Courbes dose-réponse d'un agoniste en fonction de la présence en différentes quantités d'antagoniste. $f(\log \text{ de la concentration en agoniste}) = \text{Effet}$ (Loichot et Grima, 2004).

Ce déplacement vers la droite est fonction de l'affinité de l'antagoniste pour le récepteur et de la concentration d'antagoniste : plus la concentration molaire (mol/L) en antagoniste pour laquelle il faut doubler la concentration d'agoniste, pour avoir le même effet, est faible et plus l'affinité de l'antagoniste pour le récepteur est grande.

Un agoniste est donc une molécule ayant une affinité pour un certain type de récepteur et une activité intrinsèque alors qu'un antagoniste est une molécule ayant une affinité pour ce même type de récepteur mais sans activité intrinsèque. Une molécule peut être à la fois agoniste pour un type de récepteur et antagoniste pour un autre type de récepteur. C'est le cas, par exemple, de la nalbuphine, molécule opioïde, qui a, avec une activité agoniste pour les récepteurs opioïdes Kappa, une activité antagoniste pour les récepteurs Mu. On parle alors d'agoniste-antagoniste.

c) **Notion d'agoniste partiel - antagoniste**

Un agoniste partiel peut aussi bien jouer le rôle d'agoniste que d'antagoniste.

Un agoniste partiel (avec α entre 0 et 1) a un effet maximal inférieur à un agoniste entier (avec $\alpha = 1$). Donc lorsqu'il n'y a pas ou peu de molécules endogènes ou exogènes agonistes et donc pas ou peu d'activation du récepteur, l'agoniste partiel va se lier au récepteur et exercer son effet d'agoniste partiel en déclenchant une activation du récepteur jusqu'à son effet maximal.

Au contraire, lorsqu'il y a des molécules agonistes (avec activité intrinsèque $\alpha = 1$) en concentration plus élevée, l'agoniste partiel va jouer le rôle de compétiteur. S'il a une affinité suffisante pour déplacer les agonistes entiers et prendre leur place, il va alors déclencher un effet maximal inférieur : il exercera donc dans ce cas un effet antagoniste.

2.2 Pharmacocinétique

La pharmacocinétique correspond à l'étude de l'évolution dans le temps des concentrations des médicaments (principes actifs ou métabolites) dans les compartiments biologiques. L'étude du métabolisme comprend 4 étapes chronologiques : l'absorption, la distribution, la métabolisation et l'élimination d'un principe actif (molécule d'un médicament possédant un effet thérapeutique) (cf. fig. 8).

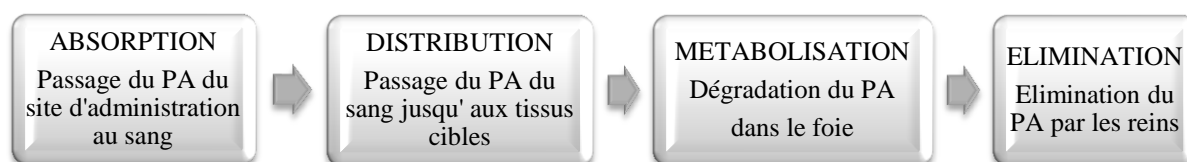


Figure 8 : Représentation pharmacocinétique d'un médicament: parcours d'assimilation du médicament de l'administration à son élimination (Ollivon, 2012).

2.2.1. Absorption

L'absorption consiste globalement aux différents mouvements et passages de membranes de la molécule administrée du site d'administration jusqu'à la circulation sanguine. La vitesse d'absorption varie en fonction des propriétés de la molécule (liposolubilité, pKa, concentration...) ainsi qu'en fonction du mode d'administration (cf. fig. 9).



Figure 9 : Absorption en fonction de la voie d'administration, du plus au moins rapide (Kock et al., 2006 ; Fraser, 1996).

Les agonistes et antagonistes de l'anesthésie ciblent le système nerveux central et sont donc plus ou moins lipophiles. Leur absorption est donc relativement rapide voire très rapide pour certaines molécules, comme le carfentanil.

Concernant les différentes voies d'administration, l'administration orale est la voie offrant l'absorption la moins rapide (désintégration et dissolution des composants du médicament, passages membranaires nombreux) et la plus faible biodisponibilité (premier passage hépatique). Cette voie ne nous concerne pas car lors d'utilisation d'antagonistes pour inverser une immobilisation, il est déconseillé de les administrer per os. En effet, même s'il pourrait être imaginé de l'administrer à l'aide d'une sonde, cela n'assurerait pas pour autant le bon délitement et l'efficacité du principe actif avec de nombreux paramètres rentrant en compte, comme la stase digestive ou l'hypo motilité intestinale, couramment observées lors d'une anesthésie.

Concernant les voies parentérales disponibles nous intéressant, on retrouve principalement l'intraveineuse (IV), l'intramusculaire (IM) et la sous-cutanée (SC). La voie intra-péritonéale (IP), la voie pulmonaire ou l'intra-nasale (IN) sont aussi rencontrées de façon plus ou moins ponctuelle chez certaines espèces. Concernant les autres voies autres que les voies parentérales, la voie transmuqueuse (sublinguale, nasale, rectale...) sont à garder à l'esprit et peuvent être utilisées en cas de nécessité.

Ce choix de la voie d'administration est à adapter en fonction du médicament et de ses propriétés, de l'espèce animale, de l'accessibilité de la voie mais aussi en fonction de sa biodisponibilité : la voie intraveineuse principalement mais les voies sublinguale, pulmonaire ou nasale permettent d'éviter l'effet de premier passage hépatique et donc d'obtenir une plus grande fraction de la dose de médicament administrée dans la circulation générale.

Afin d'inverser l'immobilisation d'un animal le plus rapidement possible et de limiter ainsi son temps passé au sol, la voie veineuse permettant un taux sanguin de l'antagoniste immédiatement élevé et prévisible serait donc la meilleure option d'un premier abord. Cependant malgré une action rapide, l'IV a l'inconvénient d'avoir une durée d'action courte et des effets secondaires plus sévères. Une resédation pourrait être alors observée si l'agoniste a une durée d'action beaucoup plus longue. L'IM ou la SC seront aussi alors de bonnes options malgré des concentrations plasmatiques pas toujours prévisibles avec un effet apparaissant après un peu plus de temps mais une durée d'action plus longue. La voie IM agit plus rapidement que la voie SC, mais un peu moins longtemps, elle paraît être donc une bonne alternative à l'IV.

2.2.2. Distribution

La distribution de la molécule est un processus multifactoriel qui consiste aux déplacements de la molécule du secteur vasculaire jusqu'aux différents tissus et organes cibles. Elle varie en fonction de la liposolubilité, des propriétés physico-chimiques de la molécule ainsi qu'en fonction de sa voie d'administration (cf. fig. 10 et 11). Sa concentration dans les tissus dépend de son affinité pour chaque tissu et de sa capacité ou non à traverser les différentes barrières physiologiques. Concernant nos antagonistes lipophiles, ils vont se déposer premièrement dans les tissus richement vascularisés tout en parvenant à traverser la barrière hémato-méningée (cerveau principalement et muscles) puis aux tissus moins vascularisés mais riches en lipides (tissu adipeux) ainsi qu'aux organes de métabolisation et élimination (foie, reins).

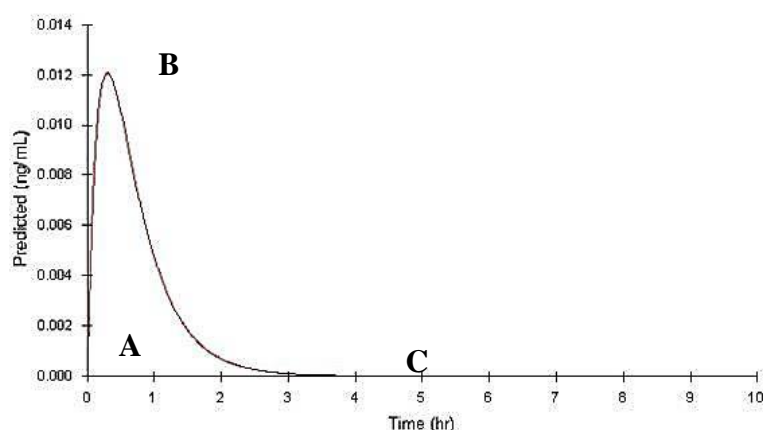


Figure 10 : Courbe de concentration plasmatique en fonction du temps après administration IV.

Avec de A à B : Phase de diffusion et de B à C : Phase d'élimination (Lechat, 2006).

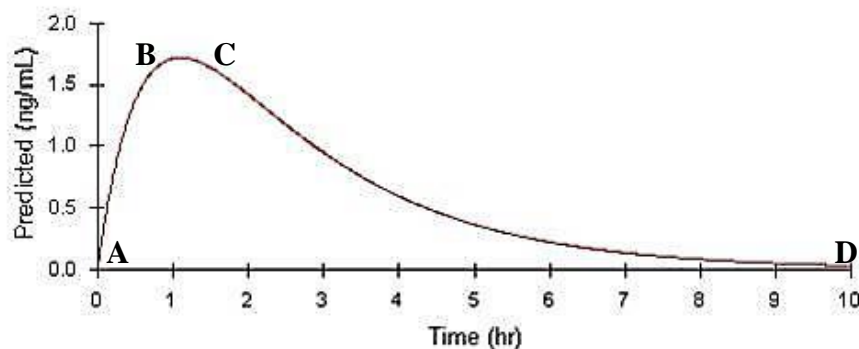


Figure 11 : Courbe de concentration plasmatique en fonction du temps après administration IM.

Avec de A à B : Phase d'absorption et de diffusion, de B à C : Equilibre entre diffusion et élimination et de C à D : Phase d'élimination (Lechat, 2006).

2.2.3. Métabolisme

Le métabolisme est l'étape consistant à la transformation de la molécule en métabolites afin de l'activer ou améliorer son activité, mais encore à l'inverse à inactiver la molécule ou à faciliter son excrétion grâce à l'action d'enzymes. Cette étape chez nos antagonistes se déroule principalement dans le foie. La métabolisation de chaque molécule sera ici influencée notamment en fonction du fonctionnement hépatique (le métabolisme pourra être ralenti chez les insuffisants hépatiques) mais aussi en fonction de la voie d'administration qui a aussi une grande influence : en effet, une molécule administrée par voie parentérale (IV ou IM) atteindra directement les tissus cibles par voie sanguine pour une bonne partie sans avoir subi de premier passage hépatique (contrairement à la voie orale).

2.2.4. Excrétion

L'excrétion est un processus pendant lequel la molécule et/ou ses métabolites sont éliminés de l'organisme. Nos antagonistes sont principalement éliminés par excrétion rénale via les urines et pour certains en petite quantité par excrétion intestinale via les fèces. La concentration plasmatique va donc petit à petit diminuer jusqu'à ce que les effets thérapeutiques de la molécule disparaissent.

2.2.5. Facteurs modifiant l'effet et le métabolisme des médicaments

Tous les animaux ne vont pas aussi rapidement ou efficacement réagir aux différentes substances et ne vont pas l'éliminer à la même vitesse. De nombreux facteurs entrent en ligne de compte, qu'ils soient physiologiques, pharmacologiques ou pathologiques. Concernant les facteurs physiologiques, l'espèce a une grande importance et induira une réponse variable, due à une pharmacocinétique propre à chaque espèce, une sensibilité spécifique des récepteurs ainsi qu'à des différences anatomiques. L'âge est aussi à prendre en compte : des nouveau-nés (jusqu'à 4 semaines) étant plus sensibles aux substances (peu de graisses pour stocker, faible taux de protéines plasmatiques donc plus de molécules non liées dans le sang, déficit en enzyme responsable de la métabolisation) d'où une demi-vie plus longue et donc des doses à diminuer par rapport à celles de l'adulte.

Chez les animaux âgés il faut aussi adapter les doses car le temps de demi-vie peut être jusqu'à doublé par rapport à un adulte sain (maigreur, volume en eau diminué, débit cardiaque bas, réduction flux sanguin hépatique). Une diminution des doses est alors à prévoir.

De nombreux autres facteurs physiologiques influent sur l'action des antagonistes comme le poids et la surface corporelle (maigreur, obésité...), l'alimentation, la présence ou non de stress, la température... Concernant les facteurs pharmacologiques, la posologie et le mode d'administration apportent aussi des réponses variables (cf. § 2.2.1. et 2.2.2.). Il a été observé que plus la concentration d'un médicament est élevée, plus la vitesse d'absorption est grande. Entrent en compte aussi, la présence possible de molécules endogènes ou exogènes pouvant interagir, la présence d'une vasodilatation ou vasoconstriction influant sur l'absorption...

Quant aux facteurs pathologiques, ils sont variés : une atteinte hépatique augmentera le temps de demi-vie des molécules (diminution de l'activité des enzymes métaboliques, diminution du flux sanguin hépatique...), et devrait nécessiter une réduction des doses et une augmentation de l'intervalle d'administration, en particulier si ces molécules sont toxiques à forte dose. De même concernant une atteinte rénale réduisant la vitesse d'élimination ou une atteinte cardiaque diminuant le débit sanguin : une adaptation de la dose en fonction de la molécule serait à prendre en compte. Pourtant concernant nos antagonistes anesthésiques, le but de leur administration est de permettre un relevé plus précoce de l'animal afin de limiter au maximum les effets néfastes d'une immobilisation mais aussi d'éviter une survenue à nouveau d'une sédation. Pour cela, plus un antagoniste durera longtemps (demi-vie longue) et moins le risque de resédation sera présent. Donc chez les animaux malades ou âgés, une augmentation de la demi-vie ne sera que favorable, il ne sera donc pas nécessaire de réduire les doses, tout cela bien sûr dans la limite où la molécule n'est pas potentiellement toxique. (Fraser, 1996).

Le mécanisme d'action et la pharmacologie maintenant maîtrisés, on pourrait directement étudier chaque molécule une par une. Cependant l'utilisation des différents antagonistes, responsables d'une immobilisation, nécessite de les avoir à disposition. Or, toutes ne sont pas disponibles en médecine vétérinaire en France, entre celles non disponibles en France en médecine humaine ou animale mais disponibles dans d'autres pays ou celles destinées à la réserve hospitalière, il est facile de se perdre.

De plus, tout usage de médicament en médecine vétérinaire est soumis à de nombreuses règles en France. Un rapide point sur toute la réglementation concernant l'utilisation et l'importation des différents médicaments est donc nécessaire.

II LÉGISLATION

Les molécules agonistes et antagonistes utilisées pour l'immobilisation de la faune sauvage sont des médicaments. Le médicament est défini par le Code de la santé publique (CSP) comme *"toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique"* (article L5111-1 du CSP). Les médicaments sont soit librement accessibles sans ordonnance (médicaments non listés), soit soumis à une réglementation de prescription, de distribution et de détention et nécessitent une ordonnance. Les médicaments listés sont classés en substances vénéneuses de liste I ou liste II en raison de différents risques (la liste I étant plus à risques), ou classés en stupéfiants, capables de produire des addictions.

Le vétérinaire, est conduit dans le cadre de sa fonction, à prescrire, manipuler et utiliser de nombreux médicaments aux formes et activités très variables. Pour ce faire, il doit se plier à un ensemble de règles édictées dans le Code de la santé publique et dans le Code rural. Cependant, bien qu'autorisés à employer de nombreuses substances, les vétérinaires n'ont pas à disposition tous les médicaments. En effet, certaines molécules ne sont pas destinées à l'usage vétérinaire pour diverses raisons : estimées trop puissantes, trop risquées ou trop addictives pour être autorisées en France, destinées à un usage uniquement pour les humains, voire même uniquement destinées à un emploi en milieu hospitalier. Beaucoup de molécules sont donc non destinées d'un premier abord à l'usage en médecine vétérinaire.

Peu d'antagonistes pour un usage vétérinaire sont disponibles en France alors qu'ils existent et sont utilisés en humaine en France ou dans d'autres pays. Pourquoi se limiter à des molécules facilement accessibles alors que d'autres molécules plus puissantes, plus efficaces, existent ? En parc zoologique, les animaux sauvages concernés varient considérablement en termes d'espèces, de taille et de poids. Des antagonistes adaptés à des animaux de grande ou de très petite taille, agissant le plus rapidement possible avec le moins d'effets secondaires possible sont nécessaires. Nous verrons donc dans cette partie qu'il est possible pour un vétérinaire d'accéder à la plupart de ces substances par différents biais, dans le respect de la réglementation.

1) Utilisation de médicaments vétérinaires et règle de la cascade

Contrairement à la médecine humaine, la prescription vétérinaire ne s'applique pas à une espèce unique, mais à de très nombreuses espèces, d'autant plus concernant la faune sauvage, avec associé, des pathologies diverses, plus ou moins propres à une espèce. Or l'utilisation d'un médicament s'emploie en fonction de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), un accord donné à un titulaire des droits d'exploitation d'un médicament fabriqué industriellement pour qu'il puisse le commercialiser. Dans celle-ci est décrit, entre autre, pour quelle(s) espèce(s) et pour quelle(s) indication(s) thérapeutique(s) l'employer. Le coût important de la recherche et développement limite le nombre de nouvelles AMM que les laboratoires présentent. Ils ne lancent ces procédures que si un profit non négligeable peut être tiré de l'indication ou de l'espèce concernée. Aucun médicament n'obtiendra donc une AMM ciblant par exemple le suricate (*Suricata suricatta*) et ses problèmes de granulomes de cholestérol rencontrés en parc zoologique. C'est pourquoi il a été mis en place la règle de la "cascade" où le vétérinaire peut déroger à la règle et employer, dans certaines conditions, des médicaments humains et vétérinaires hors AMM. (Ordonnance 2001/313, directive 81/851. article L5143-4 du CSP).

Ses principes sont très simples :

- La règle de base est que le vétérinaire doit prescrire en priorité un médicament vétérinaire autorisé pour l'animal de l'espèce considérée et pour l'indication thérapeutique visée ou un aliment médicamenteux fabriqué à partir d'un pré mélange médicamenteux autorisé répondant aux mêmes conditions.

Dans le cas où aucun médicament vétérinaire approprié bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché, d'une autorisation temporaire d'utilisation ou d'un enregistrement n'est disponible, le vétérinaire peut prescrire, dans cet ordre, les médicaments suivants :

- Un médicament vétérinaire autorisé pour des animaux d'une autre espèce dans la même indication thérapeutique, ou pour des animaux de la même espèce dans une indication thérapeutique différente ou un aliment médicamenteux fabriqué à partir d'un pré mélange médicamenteux autorisé répondant aux mêmes conditions ;

- **Si le médicament mentionné précédemment n'existe pas**, un médicament vétérinaire autorisé pour des animaux d'une autre espèce dans une indication thérapeutique différente ou un aliment médicamenteux fabriqué à partir d'un pré mélange médicamenteux autorisé répondant aux mêmes conditions ;

À ce moment-là, **si les médicaments mentionnés avant n'existent pas** ou si l'animal n'a pas répondu à ces traitements :

- Soit un médicament ayant une Autorisation de Mise sur le Marché pour l'usage humain
- Soit un médicament vétérinaire autorisé dans un autre État membre, en vertu de la directive 2001/82/CE du Parlement Européen et du Conseil instituant un code communautaire relatif aux médicaments vétérinaires, pour la même espèce ou pour une autre espèce, pour l'affection concernée ou pour une affection différente.

Enfin, **à défaut des médicaments mentionnés auparavant**, une préparation magistrale vétérinaire pourra être prescrite.

En parc zoologique, les animaux soignés ne sont pas destinés à la consommation humaine, et sont directement administrés par le vétérinaire. Cet usage dit "*usage professionnel*" sans sortie de denrées destinées à la consommation permet d'utiliser avec moins de restrictions les différentes molécules de l'arsenal vétérinaire et facilite l'accès aux médicaments humains.

2) Utilisation de médicaments humains

Selon la règle de la cascade, les vétérinaires ont la possibilité d'accéder aux médicaments humains à condition de n'avoir pas d'AMM pour l'espèce ciblée et pas d'indication thérapeutique désirée. La naloxone par exemple, est une molécule de médecine humaine permettant d'inverser les effets sédatifs des opioïdes. Cette molécule n'est pas disponible sous forme de médicaments à usage vétérinaire. N'ayant pas d'équivalence, et selon la règle de la cascade, il est tout à fait possible et légal d'utiliser le médicament humain commercialisé sous le nom de NARCAN® (Naloxone) afin d'inverser l'immobilisation d'un animal comme un lion (*Panthera leo*) par exemple.

Suivant ce schéma de pensée, toutes les molécules humaines et vétérinaires seraient accessibles pour les espèces de parc zoologique à partir du moment où il y a respect de cette règle. Pourtant, certains médicaments humains ne sont pas accessibles aux vétérinaires : il s'agit de médicaments à prescription restreinte.

Cas particulier des médicaments à prescription restreinte dit "réserve hospitalière"

Certains médicaments sont soumis à prescription restreinte (article L.5121-20, 10 du CSP) ; ils sont, dans ce cas, classés par leur autorisation de mise sur le marché, autorisation temporaire d'utilisation ou autorisation d'importation, dans l'une des catégories suivantes (article R.5121-77 à R.5121-96 du CSP) depuis le dernier décret n° 2004-546 datant du 15/06/04 : Médicament réservé à l'usage hospitalier ; Médicament à prescription hospitalière ; Médicament à prescription initiale hospitalière ; Médicament à prescription réservée à certains médecins spécialistes et Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Lorsque la spécialité de référence d'une spécialité générique est classée dans une catégorie de médicaments soumis à prescription restreinte, l'autorisation de mise sur le marché de la spécialité générique suit le même classement.

Conséquence pour les vétérinaires :

Depuis le 20 mars 2003 (décret 2003-263), le vétérinaire est autorisé à administrer lui-même des médicaments à prescription restreinte figurant sur une liste établie (uniquement aux animaux non producteurs de denrées destinées à la consommation humaine). Concernant ces médicaments à prescription restreinte, seul un certain nombre de molécules répertoriées sur une liste fermée est accessible par les vétérinaires (Article R5141-122 du CSP) dans le but *"d'éviter des souffrances inacceptables à ces animaux ou répondre à des situations sanitaires spécifiques"*. Cette liste, établie sur proposition du directeur général de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM), remplaçant depuis le 30 avril 2012 l'Autorité Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSaPS), évolue constamment au cours des années et des besoins. Le dernier arrêté promulgué, modifiant l'arrêté du 7 février 2007 ayant donné l'accès aux vétérinaires à 24 molécules appartenant à la réserve hospitalière et antérieurement indisponible à la réserve vétérinaire, date du 8 août 2012. Ce nouvel arrêté relatif aux médicaments à usage humain classés permet donc l'accès à des médicaments à prescription restreinte en fonction de la structure (cabinet, clinique ou centre hospitalier vétérinaire) grâce à une liste positive (cf. Annexe 1).

En tant que vétérinaire, nous avons donc à disposition toute la gamme des médicaments vétérinaires ainsi que les médicaments humains hors médicaments à prescription restreinte non listés dans l'arrêté du 8 août 2012. La thèse de Thomas GAYTTE, sur le vétérinaire et la prescription restreinte, avait montré que les vétérinaires (d'après les professionnels interrogés) réussissaient à se fournir à 24% auprès de services hospitaliers compréhensifs avant l'arrêté du 29 octobre 2009 et de moins en moins après les derniers arrêtés (Gaytte, 2012). Ils se fournissaient même à l'étranger.

Pour l'instant le vétérinaire, en France, a accès à beaucoup de médicaments dont une partie des médicaments de la réserve hospitalière mais n'est pas autorisé à utiliser les autres médicaments de la réserve hospitalière non indiqués dans l'arrêté du 8 août 2012. Cependant, cette liste est en perpétuelle évolution.

La limite des médicaments à prescription restreinte n'est pas la seule limite à l'utilisation d'antagonistes efficaces de l'immobilisation. Il y a aussi une barrière nationale : en effet certaines molécules ne sont pas autorisées en France alors qu'elles peuvent se retrouver dans d'autres pays avec une AMM pour différentes espèces ou à destination humaine.

3) Utilisation de médicaments provenant d'un autre état membre

Toujours en respectant la règle de la cascade, il est possible pour un vétérinaire français d'utiliser "un médicament vétérinaire autorisé dans un autre état membre pour la même espèce ou pour une autre espèce, pour l'affection concernée ou pour une affection différente". Il est aussi possible d'accéder à des médicaments destinés aux animaux disponibles dans d'autres pays, avec ou sans AMM, ce qui est parfaitement adapté à la médecine vétérinaire en parc zoologique. La tolazoline par exemple, n'est pas disponible en France, que ce soit en vétérinaire ou en humaine alors qu'elle l'est dans d'autres pays (LLOYD, TOLAZINE ®).

Concernant les médicaments vétérinaires à l'étranger

En respectant la règle de la cascade, il est possible d'utiliser "un médicament vétérinaire autorisé dans un autre État membre, en vertu de la directive 2001/82/CE du Parlement Européen et du Conseil instituant un code communautaire relatif aux médicaments vétérinaires, pour la même espèce ou pour une autre espèce, pour l'affection concernée ou pour une affection différente". Cela signifie que l'on peut avoir accès à un médicament à usage vétérinaire provenant d'un autre pays si ce dernier n'est pas disponible en France pour l'espèce concernée, pour d'autres espèces, que ce soit pour une indication thérapeutique ou une autre. Il faut alors passer par de nombreuses démarches comme demandes d'importation, demande d'Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) d'où des difficultés de commandes mais aussi des coûts non négligeables.

Concernant les médicaments humains à l'étranger

Il n'est pas possible d'utiliser des médicaments à usage humain provenant de pays étranger, même d'états membres.

Il est donc possible d'utiliser de nombreux médicaments, que ce soit des médicaments à usage vétérinaire ou à usage humain en France ou des médicaments à usage vétérinaire provenant des états membres.

4) Obtention des différents médicaments :

L'obtention des médicaments vétérinaires est la voie la plus simple : il est en effet possible de commander et de se faire livrer tous les médicaments vétérinaires, auprès des fabricants, dépositaires, distributeurs en gros et importateurs.

Concernant les médicaments humains, très rares sont les laboratoires fabricants et distributeurs en gros de spécialités humaines qui livrent aux vétérinaires. Ces derniers peuvent, pour leur pratique professionnelle, disposer de spécialités autorisées non réservées à l'usage hospitalier. Elles sont alors obtenues sur ordonnance (sécurisée ou non selon leur classement) avec la mention "usage professionnel" auprès d'un pharmacien d'officine. Le vétérinaire en parc zoologique n'effectue pas de prescription et, administre lui-même les médicaments qu'il commande : ce dernier s'approvisionnant en médicament à titre uniquement professionnel, l'approvisionnement en spécialités humaines sera simplifié par une ordonnance présentée au pharmacien. De même concernant les médicaments autorisés de la réserve hospitalière, le décret n°2003-263 du 20 mars 2003 a légalisé l'administration de ceux-ci par le vétérinaire praticien lui-même. Ces médicaments ne peuvent être administrés qu'aux animaux non producteurs de denrées destinées à la consommation humaine, ce qui est donc le cas du vétérinaire de parc zoologique concernant les animaux de la faune sauvage.

La thèse de 2012 de Thomas GAYTTE citée précédemment traitant de l'accès aux médicaments de la réserve hospitalière par les vétérinaires montre que sur la totalité des vétérinaires interrogés, la plupart se fournissent directement, concernant ces médicaments, aux laboratoires pharmaceutiques fabricants ou auprès d'un pharmacien d'officine.

En revanche, les médicaments humains à prescription restreinte n'appartenant pas à la liste positive de l'arrêté du 8 août 2012 ne sont pas accessibles à ce jour aux vétérinaires. Cette impossibilité d'accès constitue donc une limite dans notre arsenal vétérinaire.

Concernant l'utilisation de médicaments provenant d'un autre état membre : un médicament vétérinaire ne peut circuler librement sur le territoire français et européen. Il doit bénéficier d'une AMM nationale (autorisée par l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) ou l'Agence Nationale du Médicament Vétérinaire (ANMV)) ou d'une AMM européenne (autorisée par l'Agence Européenne du Médicament (EMA)) dans le pays où il est commercialisé. En l'absence de médicaments vétérinaires autorisés et appropriés au traitement envisagé, un vétérinaire peut avoir recours à un médicament bénéficiant d'une autorisation dans un autre état membre de l'Union Européenne. Cette utilisation nécessite au préalable une autorisation d'importation délivrée par l'Anses et doit après faire l'objet d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU).

Les principes de l'importation des médicaments vétérinaires sont définis aux articles L. 5142-7 et R. 5141-123 du CSP). Selon le décret 94-568 du 8/7/94, il est possible de demander une ATU concernant les médicaments importés n'ayant pas d'AMM en France (Art. L5121-12), un document délivré par l'ANSM, autorisant, en situation exceptionnelle, sa prescription par le corps médical dans des conditions précises, pour une durée maximale d'1 an renouvelable. Une ATU dite de cohorte serait donc envisageable dans le cas de l'inexistence d'une spécialité avec ou sans AMM en France. Cette demande d'ATU de cohorte concerne un groupe de patients et peut être faite par le fabricant ou l'importateur pour l'ensemble des prescripteurs souhaitant l'utiliser. En échange, les utilisateurs doivent fournir une évaluation de l'efficacité et de la tolérance permettant ainsi une amélioration des connaissances sur ce médicament.

Grâce à l'utilisation d'antagonistes, fonctionnant de manière compétitive sur les récepteurs, il est possible d'inverser l'anesthésie de manière plus rapide.

Concernant l'immobilisation de la faune sauvage en parc zoologique, cela permet de limiter les risques liés à l'anesthésie et permet une réintroduction, en un court laps de temps, de l'animal au sein de son groupe.

Beaucoup de ces molécules sont accessibles grâce à la règle dite de la cascade, que ce soit parmi les médicaments vétérinaires et humains en France ou voire même parmi les médicaments dans un état membre.

Nous allons maintenant nous intéresser aux différentes molécules antagonistes utilisables.

DEUXIÈME PARTIE

LES ANTAGONISTES

ALPHA2-ADRÉNERGIQUES

OPIOÏDES

BENZODIAZÉPINES



Les antagonistes alpha2-adrénergiques sont employés en faune sauvage et parcs zoologiques pour inverser les effets sédatifs ou anesthésiques des substances alpha2-agonistes. L'absence ou le peu de données sur leur utilisation sur les différentes espèces libres ou captives ont laissé la porte ouverte à un usage très varié que ce soit en dose ou mode d'administration. Sur qui et comment agissent les antagonistes alpha2-adrénergiques ? Cette partie va dans un premier temps présenter un rapide rappel sur les alpha2-agonistes afin de mieux connaître les molécules sur lesquelles vont agir nos antagonistes puis elle traitera dans un second temps des alpha2-antagonistes.

A. ANTAGONISTES ALPHA2-ADRÉNERGIQUES

I PRÉSENTATION DES ALPHA2-ADRÉNERGIQUES

1) Les alpha2-adrénergiques dans l'anesthésie de la faune sauvage

Les alpha2-agonistes et leurs antagonistes sont beaucoup utilisés pour faciliter la capture et la manipulation de faune sauvage (Tranquilli *et al.*, 2007) Contrairement à leur faible utilisation en humaine pour leurs effets antihypertenseur et sédatif ainsi que pour traiter certaines dépendance (alcool, opiacés), les substances alpha-2-adrénergiques sont de puissants déprimeurs du SNC couramment employés en médecine vétérinaire. Avec une très bonne action sédatif et une analgésie de courte durée, ils sont devenus un outil très utile pour l'immobilisation des animaux domestiques et sauvages (cf. Photo 1).



Photo 1: Anesthésie d'un Wallaby à cou rouge (*Macropus rufogriseus*) à l'aide d'une association médétomidine-kétamine pour un contrôle de la cavité buccale suite à une nécrose palatine – Zoo de la Palmyre (Petit, 2013).

Utilisés chez de très nombreuses espèces d'herbivores et carnivores non domestiques à partir de 1962 suite à la synthèse de la xylazine, les agonistes alpha2-adrénergiques produisent sédation, relaxation musculaire et analgésie. Ils sont utilisés en prémédication ou lors d'anesthésie multimodale, seuls ou en combinaison avec des opioïdes ou cyclohexamines tels que la kétamine, agissant de manière synergique et permettant de réduire les doses nécessaires de chaque produit, injectable et volatile, de près de 90%, d'améliorer les temps d'induction et de développer une meilleure relaxation musculaire.

La xylazine a été la première molécule mise sur le marché suivie de la détomidine, de la romifidine, de la médétomidine et de la dexmédétomidine. Toutes ces molécules ont l'avantage d'être antagonisables : la yohimbine, la tolazoline, l'atipamézole, et l'idazoxan sont autant de substances dites alpha2-antagonistes qui permettent d'annuler les effets produits par les alpha2-adrénergiques.

2) **Pharmacologie générale des alpha2-adrénergiques**

2.1. Pharmacodynamie

Les agonistes alpha2-adrénergiques endogènes (adrénaline, noradrénaline) et exogènes (médétomidine, xylazine) font partie des agents sympathomimétiques qui, comme leur nom l'indique, ont une affinité spécifique pour les récepteurs alpha2-adrénergiques. En se fixant sélectivement sur ces récepteurs, retrouvés chez tous les mammifères, principalement dans le système nerveux central, ils en déclenchent l'activation.

Les récepteurs alpha2-adrénergiques ou adrénorécepteurs appartiennent à la famille des récepteurs couplés à des protéines G, et sont activés par fixation des catécholamines (adrénaline, noradrénaline). Ces récepteurs comprennent différents sous-types (alpha2A, alpha2B et alpha2C) selon leur affinité avec les différents ligands. La fixation des alpha2-agonistes sur les récepteurs alpha2-adrénergiques, liés à des protéines G, entraîne une inhibition de la libération des catécholamines (adrénaline, noradrénaline). Il en résulte une diminution de l'activité du système nerveux sympathique efférent, une diminution de la vigilance et une sédation, une diminution de la fréquence cardiaque ainsi qu'une diminution de la pression sanguine.

On trouve les récepteurs alpha2-agonistes en différentes localisations de l'organisme, majoritairement en position pré-synaptique, dans les tissus nerveux (cerveau, cervelet, moelle épinière) où leur activation induit une inhibition de la libération de noradrénaline dans la synapse, du fait d'un rétrocontrôle négatif, exercé par ce type de récepteur. Présents aussi en position post-synaptique sur les cellules musculaires lisses des vaisseaux, leur activation entraîne une contraction musculaire et donc une vasoconstriction.

Les molécules mises sur le marché présentent une affinité plus ou moins importante pour ces récepteurs, ce qui détermine leur puissance individuelle ainsi que leur dosage. Elles ne stimulent pas uniquement les récepteurs alpha2 mais aussi, plus ou moins, les récepteurs alpha1 en différentes proportions selon les molécules. Contrairement aux effets physiologiques induits par les récepteurs alpha2, leur activité sur les récepteurs alpha1 produit éveil, excitation et augmentation de l'activité locomotrice (Tranquilli *et al.*, 2007).

Le degré de spécificité est mesuré par le rapport d'affinité pour les récepteurs alpha1 et alpha2 et varie en fonction des molécules (cf. tableau 1).

Molécule alpha2-agoniste	Ratio alpha2/alpha1
Xylazine	160/1
Détomidine	260/1
Médétomidine	1620/1
Dexmédétomidine	3240/1

Tableau 1 : Ratio alpha2/alpha1 en fonction de la molécule alpha2-agoniste (Tranquilli et al., 2007).

Les différents signes cliniques et degrés de sensibilité diffèrent selon l'espèce : cela est dû principalement à la répartition pré et post-synaptique, centrale et périphérique des récepteurs chez chaque espèce ainsi que par une affinité variable. Les ruminants par exemple, y sont particulièrement sensibles alors que le porc (*Sus scrofa domesticus*) y est assez résistant.

2.2. Pharmacocinétique

2.2.1. Administration et absorption

Les alpha2-agonistes sont administrables en SC, en IM, en IV, et PO, la voie veineuse induisant les effets plus rapidement. La dose et l'effet sont très variables en fonction des espèces : les bovidés, par exemple, y étant très sensibles par rapport aux cervidés et aux équidés, nécessiteront des doses nettement inférieures. Ce sont des substances lipophiles qui sont rapidement absorbées et qui traversent rapidement la barrière hémato-méningée. Le délai d'action est de 30 secondes à 5 minutes après administration IV contre 10 à 30 minutes après administration IM selon les molécules, avec un effet sédatif durant 1 à 2 heures en moyenne pour 40 à 60 minutes d'analgésie.

2.2.2 Métabolisation et élimination

Les alpha2-agonistes sont métabolisés par le foie, avec des métabolites pour la plupart actifs, et sont éliminés par excrétion urinaire principalement.

3) Caractéristiques générales et effets secondaires

Les alpha2-agonistes sont des sédatifs, relaxants musculaires et analgésiques. Ils sont utilisés couramment en combinaison avec des agents anesthésiques dissociatifs comme la kétamine ou avec des opioïdes comme le carfentanil ou l'étorphine pour l'immobilisation de la faune sauvage. L'effet sédatif est dose-dépendant allant de la sédation moyenne à profonde et de durée relativement courte (quelques minutes à quelques heures). Quant à l'analgésie, elle n'est que moyenne et de courte durée. Elle convient donc aux manipulations non douloureuses ou avec douleur faible à modérée. La xylazine et, dans une moindre mesure, les autres alpha2-agonistes agissent en synergie et sont potentialisateurs des autres composés anesthésiques associés permettant d'en diminuer les doses nécessaires.

Les alpha2-agonistes sont de puissants dépresseurs cardio-respiratoires, plus prononcés à fortes doses. Ils sont responsables d'une bradycardie sinusale se traduisant par une fréquence cardiaque diminuant en moyenne de 50% par rapport aux valeurs physiologiques avant immobilisation. Les alpha2-agonistes agissent aussi sur les récepteurs alpha1, responsables d'une vasoconstriction périphérique et d'une hypertension. Les effets vasoconstricteurs et hypertenseurs seront d'autant plus importants que le ratio alpha2/alpha1 est petit (cf. tableau 1). La xylazine, ayant un ratio de 160, est beaucoup plus hypertensive par exemple que la médétomidine ayant un ratio de 1620.

Utilisés pour l'immobilisation en faune sauvage et domestique, leurs effets (intensité, rapidité et durée d'action) sont plus ou moins prononcés en fonction de la dose, de l'agent agoniste utilisé, des facteurs environnementaux, de l'état physiologique de l'animal ainsi que de l'espèce. Comme dit antérieurement, toutes les espèces n'ont pas la même sensibilité : les cochons (*Sus scrofa domesticus*) y sont peu sensibles contrairement aux ruminants. De même, sur des mammifères stressés, agités ou très excités, on a un relargage constant de norépinéphrine au sein de l'organisme, ce qui fait que les alpha2-agonistes ne seront alors que peu voire pas efficaces. Chez les animaux calmes, la xylazine, par exemple seule, produit une immobilisation correcte, alors que chez des animaux excités ou stressés, ce relargage constant de norépinéphrine surpassera l'action de la xylazine tant que l'animal restera dans cet état. En parc zoologique où les mammifères sont relativement stressés en présence du vétérinaire, l'immobilisation de ces derniers grâce à l'utilisation seule de la xylazine est rarement utilisée.

Il est important de prendre en compte que ces substances sont sédatives et non anesthésiques : même sédaté, un animal reste réceptif aux stimuli. Un animal stimulé pendant la phase d'induction peut donc se réveiller rapidement et présenter des réactions de défenses non modifiées. Il est donc déconseillé d'utiliser les alpha2-agonistes seuls pour immobiliser des mammifères dangereux comme les carnivores. Pour les autres espèces, les alpha2-agonistes peuvent possiblement être utilisés seuls, mais pour des procédures mineures non douloureuses.

3.1. Action sur le système nerveux central

Les alpha2-agonistes produisent sédation et analgésie.

L'action sédative des agonistes alpha2 a été mise en évidence au niveau du locus cœruleus, le principal noyau noradrénergique dans le tronc cérébral. Plus spécifiquement, le mécanisme de sédation est dû à des échanges de conductances ioniques transmembranaires et d'hyperpolarisation des cellules nerveuses excitables. Le mécanisme d'action de l'effet analgésique est plus complexe, les alpha2-agonistes induisent une analgésie en agissant sur trois sites différents : le tronc cérébral, la moelle épinière et les tissus périphériques.

3.2. Action sur le système respiratoire

La plupart des alpha2-agonistes à forte dose, entraîne de la dépression respiratoire. Celle-ci est généralement peu importante (pas d'hypoxie ni de cyanose) et se résout d'elle-même ou avec oxygénothérapie. Cependant chez les moutons (*Ovis aries*) et possiblement chez d'autres espèces la xylazine a déjà été observée entraînant une hypoxémie centrale (Celly *et al.*, 1997). Ces troubles sont amplifiés avec augmentation de la dose ou avec co-administration d'opioïdes ou autres agents anesthésiques.

3.3. Action sur le système cardio-vasculaire

Les alpha2-agonistes induisent principalement une profonde bradycardie et une hypertension transitoire suivie d'une hypotension. La fréquence cardiaque diminue de 50 à 75 % selon individus et espèces après administration IV, l'administration IM et PO diminuant l'incidence d'une profonde bradycardie. Après administration intraveineuse, on a de même une vasoconstriction responsable d'une augmentation de la résistance vasculaire et du tonus vagal. Cette vasoconstriction est beaucoup plus rapide et prononcée que lors d'une administration intramusculaire (Pypendop and Verstegen, 1998).

3.4. Effets secondaires

Les alpha2-agonistes peuvent être responsables d'une diminution de la motilité gastro-intestinale, de ballonnements chez les ruminants, de vomissements chez les chiens (*Canis lupus familiaris*) et les chats (*Felis silvestris catus*), de bradycardies sévères et d'une diminution du débit cardiaque entraînant une augmentation de la pression sanguine transitoire. Fortement dépresseurs cardio-respiratoires à fortes doses ils restent possiblement létaux. Ces principes actifs perturbent également les mécanismes thermorégulateurs, provoquant une hypo ou une hyperthermie selon les espèces. Dans de rares cas il a aussi été observé une apparition de comportement paradoxale avec développement d'agressivité au lieu de sédation. L'utilisation des alpha2-agonistes reste cependant relativement sûre avec une grande marge de sécurité chez beaucoup d'espèces.

4) **Principaux alpha2-agonistes utilisés**

4.1. Xylazine

4.1.1. Pharmacologie

La xylazine agit comme tous les alpha2-adrénergiques en tant qu'agoniste des récepteurs adrénergiques alpha2 mais elle a aussi un certain effet sur les alpha1-adrénergiques, plus important que les autres alpha2-agonistes, responsables d'effets vasculaires périphériques. Sa puissance sédatrice varie selon les espèces et en fonction de l'intensité du stimulus douloureux. Administrable en IM et IV, elle produit une immobilisation dans les 3 à 5 minutes en IV et dans les 10 à 15 minutes après administration en IM et ce, durant 45 à 60 minutes chez le cheval sachant que les équidés sont peu sensibles à la xylazine seule. Chez les espèces très sensibles (bovidés, camélidés, giraffidés et cervidés), la phase de réveil dure plusieurs heures, voire jusqu'à 24 heures. Son effet analgésique dure 15 à 30 minutes et son effet hypnotique 1 à 2 heures. Elle a une demi-vie plasmatique courte de 23 à 50 minutes chez l'animal domestique. Elle est rapidement métabolisée dans le foie et excrétée dans les urines.

4.1.2. Indications

Premier alpha2-agoniste utilisé en pratique vétérinaire et anciennement le plus employé pour la contention chimique des mammifères en parc zoologique, la xylazine est utilisée pour la sédation, l'immobilisation, l'analgésie d'intensité légère à modérée, et la relaxation musculaire chez les carnivores, les ruminants, les équidés et les autres mammifères. Elle peut être utilisée seule à des doses relativement élevées pour provoquer l'immobilisation ou, plus couramment, comme synergiste en combinaison avec des tranquillisants, sédatifs, opioïdes et dissociatifs chez un grand nombre d'espèces où elle potentialise fortement les effets. Elle doit être utilisée avec précaution chez les animaux affaiblis, chez les animaux avec une dépression respiratoire ou des troubles cardiaques préexistants et dans les cas d'insuffisances rénale et hépatique.

4.1.3. Effets secondaires

Peu d'effets secondaires à faibles doses à part régurgitations et météorisations chez les ruminants ainsi que vomissements chez les carnivores. Par contre à fortes doses, une hypertension artérielle suivie d'une période plus longue d'hypotension, bradycardie et BAV (II et III) ainsi qu'une dépression respiratoire sont fréquemment rencontrés.

4.2. Détomidine

4.2.1. Pharmacologie

La détomidine a une action comparable à celle de la xylazine, mais avec une durée d'action plus longue, grâce à une plus grande affinité pour les récepteurs alpha2 centraux. Par contre, contrairement à la xylazine, elle n'agit que peu sur les récepteurs alpha1 et qu'à fortes doses. Elle produit une sédation profonde et une perte de conscience à doses élevées. La phase d'induction est courte et dose-dépendante, la moyenne étant de 2 à 10 minutes. Les effets sédatifs et analgésiques durent plus longtemps que ceux de la xylazine, la durée d'action allant jusqu'à 6 heures chez le cheval (*Equus caballus*) et les effets secondaires identiques. Dans des études en laboratoire, des doses encore plus élevées ont été trouvées conduisant à une augmentation de l'activité sédatif et analgésique, sans produire d'hypnose contrairement à la xylazine. La détomidine est rapidement et complètement absorbée après injection sous-cutanée ou intramusculaire. Elle est très soluble dans les lipides, ce qui entraîne une distribution très rapide dans le cerveau. Elle est ensuite métabolisée dans le foie et excrétée principalement par les reins. Sa demi-vie d'élimination est d'une à deux heures.

4.2.2. Indications

La détomidine est utilisée comme sédatif et analgésique chez les bovidés et équidés domestiques ainsi que chez de nombreuses espèces d'animaux sauvages (oryx, gnous, antilopes, zèbres, girafes...). Elle est particulièrement efficace chez les équidés sauvages, seule ou associée à des opioïdes tels que l'étorphine pour l'immobilisation. Chez les carnivores tels que le chien (*Canis lupus familiaris*), la détomidine n'est habituellement pas utilisée, produisant un effet sédatif (non lié à la dose) imprévisible.

4.2.3. Effets secondaires

Les effets secondaires de la détomidine sont similaires à ceux décrits pour la xylazine : augmentation puis diminution de la pression artérielle, dépressions respiratoire et cardiaque à fortes doses.

4.3. Médétomidine

4.3.1. Pharmacologie

La médétomidine a une grande sélectivité et une grande affinité pour les alpha2 récepteurs, nettement supérieures à toutes les autres molécules. C'est le composé le plus puissant de cette famille, possédant une affinité pour les récepteurs alpha2 centraux de 1620 contre 260 pour la détomidine et 160 pour la xylazine. Les études réalisées chez les rats (*Rattus norvegicus*), les chats (*Felis silvestris catus*) et les chiens (*Canis lupus familiaris*), indiquent une absorption et une distribution rapide et totale dues à ses propriétés hautement lipophiles. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes 30 minutes après l'injection intramusculaire. Elle est métabolisée dans le foie, et les métabolites sont excrétés dans l'urine.

4.3.2. Indications

Reconnue pour sa sédation analgésique chez le chien (*Canis lupus familiaris*), elle est très utilisée et étudiée chez beaucoup d'espèces domestiques et sauvages. La médétomidine est le tout dernier alpha2-agoniste synthétisé approuvé pour l'immobilisation des mammifères en parc zoologique. Elle provoque une sédation fiable dont la durée est dose-dépendante, une bonne relaxation musculaire et une analgésie dans une grande variété d'espèces. Elle est utilisée seule dans le but d'une sédation ou en association avec des opioïdes ou des cyclohexamines pour permettre une immobilisation sûre, fiable et complète de l'animal.

4.3.3. Effets secondaires

Les effets secondaires observés sont communs à tous les alpha2-agonistes : bradycardie, hypotension, hypothermie, dépression respiratoire sont rencontrées avec une durée et une intensité dose-dépendante.

4.4. Dexmédétomidine

La dexmédétomidine est un alpha2-agoniste responsable des mêmes effets que la médétomidine.

La dexmédétomidine ou D-médétomidine est, en fait, l'énantiomère dextrogyre de la médétomidine. C'est l'énantiomère pharmacologiquement actif, c'est-à-dire celui responsable d'un effet thérapeutique. La L-médétomidine, elle, n'en possède pas. La médétomidine étant un mélange racémique (c'est-à-dire 50/50) de L-médétomidine et de D-médétomidine, la dexmédétomidine est donc, seule, 2 fois plus puissante que la médétomidine à même concentration. Cependant elle reste beaucoup moins utilisée que cette dernière.

5) Toxicité

Chez les animaux, il n'y a pas de toxicité majeure des alpha2-agonistes. Par contre, ils induisent des effets secondaires non négligeables et peuvent être létaux à forte dose sur des animaux sensibles (cardiopathies, insuffisances hépatique ou rénale, animaux débilisés...).

Pour l'homme, les alpha2 sont puissants et potentiellement dangereux après injections accidentelles.

Les alpha2-agonistes sont donc des molécules pratiques, couramment utilisées pour leurs effets sédatifs, analgésiques et myorelaxants. Cependant ils possèdent de puissants effets secondaires doses-dépendants non négligeables tels que des perturbations de la thermorégulation, une dépression respiratoire ainsi qu'une forte dépression cardiovasculaire. Utilisés comme agents immobilisants sur les animaux sauvages, ces effets secondaires vont s'ajouter aux nombreux risques concernant l'immobilisation de ces animaux. Cependant, ces effets peuvent être inversés et cela grâce aux alpha2-antagonistes.

II PRÉSENTATION DES ANTAGONISTES ALPHA2-ADRÉNERGIQUES

1) Antagonistes alpha2-adrénergiques dans l'anesthésie de la faune sauvage

Depuis les années 80, le développement d'alpha2-antagonistes afin d'inverser les effets des alpha2-agonistes, a permis leur large diffusion dans la contention chimique des mammifères en parc zoologique. En effet, un des grands avantages des agonistes alpha2 adrénergiques, responsables d'une immobilisation, est que, contrairement aux autres sédatifs et tranquillisants, ils sont réversibles. Il est en effet possible, concernant la faune sauvage, d'administrer un antagoniste pour inverser leurs effets sédatifs et cardiovasculaires et obtenir, en quelques minutes, un animal capable d'être libéré afin de retrouver les siens.

Trois antagonistes sont couramment utilisés et disponibles en médecine vétérinaire (atipamézole, yohimbine et tolazoline). Déjà au sein des animaux domestiques, la différence spécifique nécessite un emploi différent en termes de dose et d'agent selon qu'il s'agit par exemple d'un chien (*Canis lupus familiaris*), d'un mouton (*Ovis aries*) ou d'un lapin. Il en est de même avec le loup, le lion (*Panthera leo*) ou la girafe (*Giraffa camelopardalis*), où comme pour beaucoup de molécules, leurs études sur la faune sauvage ne sont pas nombreuses et leur utilisation, malgré la grande diversité des espèces sur lesquelles elles sont employées, reste basée sur l'expérience, ou copiée à celle donnée pour les animaux domestiques, avec des doses et des modes d'administration très variables.

2) Intérêt : pourquoi antagoniser les effets des alpha2-agonistes ?

Les alpha2-agonistes sont des molécules puissantes, responsables d'effets cardio-respiratoires importants tels qu'une forte bradycardie, une hypotension orthostatique marquée, une hypothermie et une dépression respiratoire. Ces effets sont dose-dépendants et sont plus ou moins prononcés en fonction de l'état physiologique de l'animal et de l'espèce. Une dose trop importante sur un animal en mauvais état général peut avoir de graves répercussions allant jusqu'à la mort de celui-ci. La possibilité d'inverser donc à tout moment ces effets délétères sont donc un grand avantage et permettent une plus grande sûreté et un meilleur contrôle de l'immobilisation.

Sans antagonisation après administration d'alpha2-agonistes, on a une récupération beaucoup plus longue, avec une phase de réveil prolongée et difficile, augmentant les risques de chute et de lésions auto-induites. L'immobilisation aussi en elle-même est néfaste pour l'animal : ralentissement du transit, ballonnements, hypoxie, myopathie sont autant de problèmes rencontrés lors d'immobilisation prolongée. L'intérêt est donc de limiter au maximum la durée de la manipulation souhaitée et d'inverser celle-ci le plus rapidement possible.

De plus, en parc zoologique comme en faune sauvage, l'animal n'est pas considéré uniquement en tant qu'unité mais aussi appartenant à un groupe. Diminuer le temps de l'immobilisation diminue le temps de séparation de l'animal hors de son groupe et limite les problèmes de hiérarchie, de réintégration au sein du groupe ou d'éloignement de ce dernier. La récupération plus rapide permet aussi à l'animal proie de retrouver plus rapidement ses réflexes et de pouvoir réagir et fuir en cas de prédation.

3) **Pharmacologie générale**

Les alpha2-antagonistes ont un mode d'action identique à celui des agonistes, mais une affinité différente pour les récepteurs alpha2-adrénergiques. C'est-à-dire qu'ils se fixent aux récepteurs alpha2-adrénergiques à la place des agonistes sans en déclencher l'activation. Ils bloquent alors l'effet des alpha2-agonistes au niveau des synapses et permettent le rétablissement de la transmission de l'influx nerveux. Ils neutralisent ainsi tous les effets des alpha2-agonistes, dont la sédation et l'analgésie.

Leur mécanisme d'action précis n'est pas encore bien connu et il en existerait plusieurs mais ce qui est sûr, c'est que le blocage de ces récepteurs au niveau pré-synaptique entraîne une augmentation de la quantité de noradrénaline libérée, diminuant légèrement au passage la sensibilité des récepteurs alpha2 ainsi que les récepteurs alpha1 et bêta-1 post-synaptiques. Les alpha2-antagonistes provoquent ainsi une vasodilatation, une augmentation de la fréquence cardiaque ainsi qu'une augmentation de la contractilité. Ces mécanismes sont encore plus efficaces lors d'activité élevée sympathique comme le stress ou lors d'augmentations pathologiques des catécholamines circulantes (phéochromocytome).

Différents antagonistes alpha2-adrénergiques sont utilisés pour accélérer la récupération de l'animal : ils ont tous ce même principe de permettre un retour de la transmission nerveuse. Mais n'ont pas tous la même sélectivité. Cette sélectivité est, comme les agonistes, évaluée sur le ratio alpha2/alpha1. Les derniers alpha2-antagonistes synthétisés sont beaucoup plus spécifiques des récepteurs alpha2 (ratio alpha2/alpha1 pour l'atipamézole étant de 8526/1 contre seulement 40/1 pour la yohimbine) et, agissant moins sur les autres récepteurs, sont responsables de moins d'effets secondaires. Il est souvent rencontré dans la littérature une tendance à utiliser la tolazoline et la yohimbine pour inverser les effets de la xylazine chez le chien (*Canis lupus familiaris*), le chat (*Felis silvestris catus*), les ruminants et la faune sauvage (Tranquilli *et al.*, 2007).

Administrables en IV, en SC, en IM voire en IP ou en IO en l'absence d'autres voies disponibles, ils doivent être administrés très lentement lors d'IV à cause des changements cardiovasculaires brutaux. Des mortalités après administration en IV rapide de tolazoline ou de yohimbine chez le mouton (*Ovis aries*), après sédation avec de xylazine, ont déjà été rapportées (Tranquilli *et al.*, 2007) Selon l'agent antagoniste utilisé, l'espèce ou encore la dose administrée, l'inversion complète des effets est obtenue dans les 2 à 5 minutes en moyenne en IV lente, contre 5 à 10 minutes en IM. Ils sont ensuite métabolisés par le foie et excrétés majoritairement par voie urinaire.

Il faut bien prendre en compte que les antagonistes alpha2 ne sont pas sans risques et qu'ils sont aussi responsables effets secondaires non négligeables : effets neurologiques (excitation, tremblements), cardiovasculaires (hypotension, tachycardie) et gastro-intestinaux (salivation, diarrhée) sont fréquemment rencontrés lorsqu'en surdose. Dans l'ouvrage Lumb and Jones, il est donc conseillé de calculer la dose avec précaution et ce, sur la base de la quantité d'agonistes administrés et du temps après lequel l'agoniste a été administré. Généralement le calcul se ne base pas en mg/kg mais par des calculs sur le ratio agoniste/antagoniste. Mais il est courant de rencontrer les doses en fonction du poids de l'animal et non en fonction de la quantité d'agoniste reçu. Il est aussi conseillé de sous-doser plutôt que sur-doser l'antagoniste si doute il y a, mais cela est à voir au cas par cas, car certaines espèces comme les antilopes ou la girafe (*Giraffa camelopardalis*), mal réveillées peuvent tout aussi bien se blesser voire se tuer à cause d'un réveil insuffisant.

Les antagonistes alpha2-adrénergiques sont donc des substances qui agissent sur les mêmes récepteurs que les molécules agonistes et vont en inverser les effets. Grâce à elles, il va être possible de relever un animal sauvage en quelques minutes et de limiter les effets délétères liés aux molécules agonistes en elles-mêmes ainsi que liés à l'immobilisation. Une resédation peut cependant être observée. Quelles sont les différentes molécules alpha2-antagonistes à disposition et comment les utiliser aux mieux, c'est-à-dire, pour que leur administration soit la plus efficace possible et éviter au maximum une possible resédation ? Nous allons retrouver dans ces prochains chapitres chacune des différentes molécules les plus couramment employées avec en tête de liste l'atipamézole, suivi de la yohimbine et la tolazoline.

4) L'atipamézole

4.1. Utilisation

L'atipamézole est un antagoniste spécifique, puissant et sélectif des récepteurs alpha2-adrénergiques centraux et périphériques. Grâce à une affinité supérieure à celle des différents agonistes alpha2-adrénergiques disponibles, il se lie à leur place et en inverse les différents effets tels que la sédation et l'analgésie. Spécifiquement développé comme antagoniste de la médétomidine chez les chiens (*Canis lupus familiaris*), et les chats (*Felis silvestris catus*), il est capable de s'opposer aux effets sédatifs, cardiovasculaires, gastro-intestinaux et hypothermiques de la médétomidine. Mais il est utilisé avec succès dans un large éventail d'animaux autres que le chien et le chat, domestiques comme non domestiques pour inverser les effets de la médétomidine mais aussi des autres alpha2-adrénergiques comme la xylazine et de limiter la durée de l'immobilisation (Tranquilli *et al.*, 2007).

4.2. Chimie

L'atipamézole est un antagoniste alpha2-adrénergique imidazole synthétique. Il se présente sous forme de chlorhydrate d'atipamézole ou 4-(2-Éthyl-2-indanyl) imidazole ($C_{14}H_{16}N_2 \cdot HCl$), poudre cristalloïde blanche avant préparation et sous forme de liquide transparent limpide une fois mis en solution.

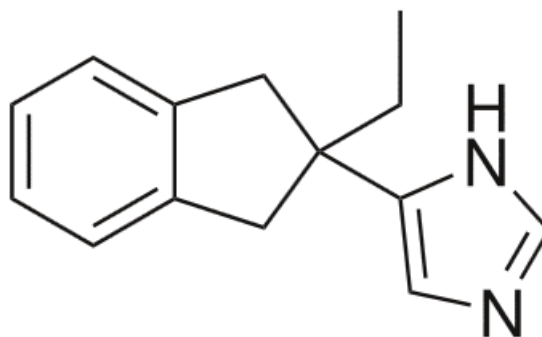


Figure 12 : Structure chimique de l'atipamézole.

4.3. Pharmacologie

4.3.1. Pharmacodynamie

L'atipamézole est un puissant antagoniste alpha2 qui inhibe de manière sélective les récepteurs alpha2, ce qui entraîne une rapide réduction de la sédation, une diminution de la pression sanguine, une augmentation des fréquences cardiaques et respiratoires et une diminution des effets analgésiques apportés par les alpha2-agonistes. Il antagonise aussi l'action diurétique de la xylazine chez le chien (*Canis lupus familiaris*), (Talukder and Hikasa, 2009). L'atipamézole a une forte affinité pour les trois sous-types de récepteurs alpha2-adrénergiques chez les humains et les rongeurs. Il déplace de manière compétitive les agonistes alpha2-adrénergiques et bloque rapidement ou en renverse les effets. L'atipamézole est 200 à 300 fois plus sélectif pour les récepteurs alpha2 que la yohimbine, de puissance donc supérieure. Les études de liaison aux récepteurs chez les rongeurs ont montré le ratio de sélectivité alpha2/alpha1 de l'atipamézole à 8526 par rapport à 3240, 1620, 260, et 160 pour la dexmédétomidine, le chlorhydrate de médétomidine, la détomidine, et le chlorhydrate de xylazine, respectivement, alors que la sélectivité alpha2/alpha1 pour le chlorhydrate de yohimbine, alcaloïde indole, est de 40. Très sélectif, il ne possède pas d'effet sur les récepteurs Béta-adrénergiques, dopaminergiques, sérotoninergiques ou opiacés et permet ainsi de minimiser les effets indésirables. Il exerce une très légère activité sur les récepteurs alpha1-adrénergiques mais largement inférieure à celle des autres alpha2-antagonistes.

4.3.2. Pharmacocinétique

L'atipamézole est une base faible lipophile dont l'administration est possible en IM principalement et en IV en situation d'urgence. Après administration en IM, il est rapidement absorbé, avec un pic de concentration plasmatique aux alentours des 10 minutes chez le chien (*Canis lupus familiaris*). Son délai d'action est couramment de 5 à 10 minutes après injection mais dépend aussi de nombreux paramètres comme la profondeur de la sédation, l'espèce, depuis combien de temps l'animal a reçu l'injection d'alpha2-agoniste, la température extérieure (Millsbaugh *et al.*, 2004). Juste après son administration, une diminution transitoire de la pression sanguine systolique apparaît, suivit par une transitoire augmentation de celle-ci supérieure à la pression avant immobilisation, puis un retour à la normale. La fréquence respiratoire est augmentée peu de temps après son administration. Quant à la bradycardie, elle disparaît habituellement dans les 3 minutes suivant l'injection.

Lipophile, elle traverse rapidement la barrière hémato-méningée et diffuse bien dans les tissus, dont l'encéphale. Administré en IM chez le chien (*Canis lupus familiaris*), son pic de concentration dans le sang se produit aux environs des 10 minutes suivant l'injection.

L'administration d'atipamézole a été étudiée chez les chiens (*Canis lupus familiaris*), à 250 µg/kg seul en IM ou 30 minutes après administration de médétomidine à 50 µg/kg en IV (Tranquilli *et al.*, 2007) : lorsqu'administré seul, le pic de concentration plasmatique est atteint dans les 15 minutes avec une demi-vie d'élimination de 56 minutes, alors qu'administré suivant la médétomidine, le pic de concentration plasmatique est atteint dans les 25 minutes, avec une demi-vie d'élimination de 72 minutes. Cette différence est due à une réduction du débit cardiaque et du flux sanguin hépatique induit par la médétomidine et ralentissant l'absorption et le métabolisme de l'atipamézole.

L'atipamézole est métabolisé dans le foie en métabolites, principalement excrétés dans les urines. Sa demi-vie d'élimination est généralement inférieure à 3 heures avec 1 heure et 18 minutes chez le rat (*Rattus norvegicus*), et 2 heures et 36 minutes chez le chien (*Canis lupus familiaris*). (Bialer *et al.*, 2004 ; Virtanen, 1986).

4.4. Indications et contre-indications

4.4.1. Indications

En médecine humaine, il existe une utilisation brevetée pour le traitement de l'impuissance sexuelle chez l'homme mais de manière générale, l'atipamézole n'est que très rarement employée.

En médecine vétérinaire, l'atipamézole est indiquée pour inverser les effets sédatifs et analgésiques de la médétomidine et de la dexmédétomidine chez le chien (*Canis lupus familiaris*) et le chat (*Felis silvestris catus*) après des procédures thérapeutiques et manipulations non douloureuses mais il est possiblement utilisable pour les autres agonistes alpha2-adrénergiques comme la détomidine ou la xylazine. Il est particulièrement efficace pour antagoniser la sédation induite par les alpha2-agonistes chez les ruminants et équidés non domestiques ainsi que la plupart des autres espèces sauvages. L'atipamézole est capable d'antagoniser tous les alpha2-agonistes mais par contre c'est le seul réellement adapté pour antagoniser les effets de la médétomidine et dexmédétomidine, trop puissants par rapport à la yohimbine ou la tolazoline.

Il peut également servir d'antidote pour les intoxications à l'amitraz (utilisé dans le traitement de l'infestation par Demodex).

4.4.2. Contre-indications et précautions

Il n'y a pas de contre-indication propre. Cependant, bien que les fabricants des différentes spécialités n'indiquent aucune contre-indication absolue, l'atipamézole n'est pas recommandé chez les femelles en gestation ou en lactation à cause d'un manque de données sur sa sécurité d'emploi. Il doit être aussi évité chez les animaux atteints de cardiopathies, troubles respiratoires, insuffisances rénale ou hépatique, état de choc. Des précautions doivent être prises aussi chez les animaux âgés, débilisés.

Bien que l'atipamézole soit la molécule de choix pour inverser les effets sédatifs de la médétomidine, il n'y a pas de retour complet à l'état physiologique initial immédiat. L'inversion des effets peut arriver rapidement, il faut faire attention à la manipulation de l'animal dès administration du produit : émergeant de sa sédation et de son analgésie, ce dernier pouvant montrer un comportement agressif. Après antagonisation les animaux doivent être aussi placés au sol si possible et surveillés, les chutes étant possibles.

Il faut aussi faire attention car l'atipamézole inversant les effets des agonistes alpha2, il va être aussi responsable d'une levée de l'analgésie, pouvant être responsable de réactions vives au moment du réveil. Il est donc important de prévoir un relai de l'analgésie si la procédure a été douloureuse.

Une resédation a été occasionnellement observée principalement suite à l'administration IV d'alpha2-agonistes. C'est pour cela que la voie intramusculaire est à préférer, surtout en faune sauvage où un animal à moitié immobilisé n'est pas accessible, et qu'il est important de surveiller et monitorer le plus longtemps possible l'animal afin d'évaluer une quelconque hypothermie persistante, bradycardie ou dépression respiratoire. De même, lorsqu'utilisé en temps qu'antidote après une toxicité induite par les alpha2, les effets de l'atipamézole peuvent s'atténuer avant d'atteindre des taux non toxiques de la substance dont on cherche à diminuer les effets. La répétition de la dose peut être alors nécessaire.

4.4.3. Toxicologie

Des chiens (*Canis lupus familiaris*) ayant reçu jusqu'à 10 fois la dose recommandée ou ayant reçu 3 et 5 fois la dose recommandée répétée en l'absence d'agoniste alpha2 antérieurement, ont montré une relativement bonne tolérance avec une absence d'effets néfastes majeurs. Halètements, excitations, vomissements, diarrhées, tremblements, douleurs et lésions musculaires aux sites d'injection en IM sans complications associées, ont cependant pu être observés. Concernant les données sur la toxicité de l'emploi de l'atipamézole suite à un alpha2-agoniste, une étude a montré une absence d'effets indésirables jusqu'à 3 fois la dose recommandée suite à une sédation de médétomidine ou dexmédétomidine (*VIRBAC*, *REVERTOR*®).

4.4.4. Effets secondaires et indésirables

L'atipamézole, en induisant une levée de l'inhibition du système nerveux sympathique, peut provoquer occasionnellement vomissements, diarrhée, tachycardie, tachypnée, hyper salivation et excitation.

4.5. Modalités d'administration et dosages

4.5.1. Voie et mode d'administration

a) Voie d'administration

L'atipamézole est possiblement administrable en intraveineuse, intramusculaire, sous-cutané voire intrapéritonéale.

La voie de choix est la voie IM. Elle permet une récupération douce avec des animaux capables de se tenir debout dès la première tentative au bout de 5 à 20 minutes généralement. Bien que l'antagonisation soit beaucoup plus rapide en IV lente (dans les 2 minutes), elle n'est à réaliser qu'en situation d'urgence produisant une inversion des effets agonistes trop rapides. Les changements cardio-vasculaires et respiratoires sont alors brutaux et généralement mal supportés, avec de nombreux effets secondaires constatés (excitation, nervosité, tremblements...). Par exemple, lors d'une étude sur des bovins norvégiens en liberté, il a été observé, suite à l'administration IV d'atipamézole, à dose habituelle d'1 mg pour 10 mg de xylazine, des signes d'excitation sur un quart des animaux (Arnemo and Soli, 1993). De plus l'administration IV entraîne une métabolisation et une élimination plus rapide de l'atipamézole. Sa présence étant donc moins longtemps présente dans l'organisme, l'apparition d'une resédation est plus fréquemment observée (Jalanka and Roeken, 1990). Arnemo *et al.* ont observé l'apparition d'une resédation profonde 3 à 4 heures sur 2 des 18 bovins ayant reçu l'atipamézole en IV, soit sur un peu plus de 10% des animaux, ce qui est non négligeable (Arnemo and Soli, 1993).

La voie SC est une alternative à la voie IM mais agira légèrement moins rapidement ce qui n'a que peu d'intérêt, le but étant de relever le plus rapidement l'animal (cf. figure 8).

Une autre voie alternative est l'administration intranasale. Cette voie a été étudiée et comparée par rapport à la voie IM chez le Cerf de Virginie (*Odocoileus virginianus*) (Shury *et al.*, 2010). L'inversion des effets et l'absence de resédation ont été observées dans les deux cas sans différences significatives entre IM et IN mais cependant des temps entre l'injection de l'antagoniste et le réveil (relevé de la tête, décubitus sternal et position debout) légèrement plus longs ont été relevés.

Des utilisations de deux voies d'administration combinées sont aussi retrouvées dans certaines études (Ancrenaz, 1994). Il s'avère que l'administration partagée en IV et en SC donne un réveil plus rapide qu'en IM et SC mais plus dangereux avec un animal debout mais ataxique. L'auteur a réalisé l'administration d'atipamézole (0,87 mg/kg) 2 tiers en IV et 1 tiers en SC 32 minutes en moyenne après une injection de xylazine (0,5 mg/kg). Une resédation d'une à deux heures sur 21 des 24 animaux étudiés 2 à 5 heures après administration d'atipamézole a été mise en évidence. Cette combinaison de ces deux voies présente donc certains inconvénients majeurs et n'a donc que peu d'intérêt. Quant à la combinaison IM et SC, on peut se poser la question de la pertinence de cette combinaison, sachant que les vitesses d'absorptions et de distributions sont très proches, la voie IM étant légèrement plus rapide (Arnemo, 1995).

La voie IM est la voie de choix pour l'administration de l'atipamézole en faune sauvage. C'est un bon compromis pour un réveil rapide sans effets secondaires associés et limitant au maximum une resédation. La voie veineuse reste cependant à garder en tête et à utiliser en situation d'urgence, mais alors uniquement en IV lente et en surveillant étroitement le réveil pouvant être agité et tenir compte de la survenue d'une possible resédation.

b) Délais et modes d'administration

Son administration se fait la plupart du temps en une injection unique.

Cependant, chez les gros animaux nécessitant de gros volumes à injecter, il est préférable de répartir la dose en plusieurs sites d'injections afin d'éviter un plus long délai d'action de l'antagoniste à cause d'une diminution de la rapidité d'absorption. Fahlman *et al.* lors d'une étude chez le lion (*Panthera leo*) donnant de bons résultats réalisent l'antagonisation en répartissant l'atipamézole en deux injections en deux lieux différents pour tout volume égal ou supérieur à 5 ml en IM (Fahlman *et al.*, 2005).

Une nouvelle injection d'atipamézole peut aussi être à prévoir dans le cas de la survenue d'une resédation. Il est alors conseillé de répéter la dose initiale. Si après 10 à 15 minutes, la dose d'atipamézole en IM n'a pas montré une inversion des effets, une dose additionnelle d'atipamézole de moitié le volume de médétomidine peut être donnée (McGrath and Ko, 1997).

Si l'agoniste alpha2 a été employé associé à une dose de cyclohexamine, il est nécessaire d'attendre 30 minutes voire idéalement 60 minutes après l'induction avant d'administrer l'atipamézole, ce qui permet une métabolisation de la kétamine et de la tilétamine (Plumb, 2011) et permet d'éviter d'avoir un animal uniquement sous effet de la kétamine. Concernant les animaux domestiques, de nombreux laboratoires tels que VIRBAC, ZOETIS, CEVA ou SOGEVAL préconisent d'attendre 30 minutes après injection de kétamine chez le chat (*Felis silvestris catus*) et 45 minutes chez le chien (*Canis lupus familiaris*). Ce laps de temps est important à respecter, surtout chez les animaux âgés : des convulsions avec une injection d'atipamézole avant 40 min post-kétamine ont déjà été observées (Hughes, 2008).

Par contre, sans l'utilisation au préalable de kétamine, l'injection de l'atipamézole peut être réalisée entre 0 et 15 minutes suivant l'injection d'alpha2-agoniste selon les laboratoires.

De même, si l'antagonisation doit se faire après 45 minutes après l'administration de l'agoniste, il est possible de réduire la dose d'atipamézole car une grande partie de la médétomidine a déjà été éliminée. Chez les carnivores, une dose d'atipamézole diminuée de moitié est donc recommandée (Plumb, 2011). Aucune information n'a été trouvée concernant d'autres espèces.

4.5.2. Dosage en fonction de l'agoniste

a) Xylazine

L'atipamézole est utilisé pour inverser les effets sédatifs et cardiovasculaires de la xylazine chez les différentes espèces (Tranquilli *et al.*, 2007) (cf. annexe 2).

L'atipamézole inverse les effets de la xylazine à dose de 1 mg d'atipamézole pour 10 mg de xylazine pour la plupart des mammifères (Jalanka and Roeken, 1990). On trouve cependant dans la littérature des doses allant de 1 mg d'atipamézole par mg de xylazine chez la girafe (*Giraffa camelopardalis*) à 1 mg d'atipamézole pour 20 mg de xylazine chez le lamantin de Floride (*Trichechus manatus latirostris*), voire des doses nettement inférieures avec 1 mg d'atipamézole pour 80 mg de xylazine chez la martre d'Amérique (*Martes americana*) (cf. annexe 2).

Cette inversion bien qu'incomplète (à cause de l'action de la xylazine sur les récepteurs alpha1 non inversés par l'atipamézole), est efficace en IM avec des animaux qui récupèrent rapidement une position debout et la possibilité de se déplacer. Rarement utilisé en IV, cette voie permet une récupération plus rapide mais produisant de nombreux effets indésirables (tremblements, excitation...) et responsable de fréquentes resédations associées (Arnemo and Soli, 1993 ; Ancrenaz, 1994). On retrouve dans certaines études l'atipamézole avec une dose indiquée en fonction du poids et non de la quantité de xylazine utilisée pour l'immobilisation. C'est le cas notamment des petites espèces avec par exemple le rat (*Rattus norvegicus*) ou la souris nécessitant 0,1 à 1 mg/kg d'atipamézole (Adamcak and Otten, 2000).

b) Détomidine

L'atipamézole est utilisé pour inverser les effets sédatifs et cardiovasculaires de la détomidine principalement chez les équidés et les ruminants.

On retrouve concernant la faune sauvage, comme pour la xylazine, différents dosages, allant de 0,5 mg d'atipamézole pour 1 mg de détomidine chez le lamantin de Floride (*Trichechus manatus latirostris*), ou l'oryctérope (*Orycteropus afer*) par exemple, à 5 mg d'atipamézole pour 1 mg de détomidine pour le rhinocéros ou l'hippopotame. (cf. annexe 2). Généralement, les herbivores tels que la girafe (*Giraffa camelopardalis*), le rhinocéros noir (*Diceros bicornis*) ou les antilopes reçoivent l'atipamézole à 5 fois la dose de détomidine avec un réveil satisfaisant.

Concernant les équidés, l'inversion de la détomidine à l'aide de l'atipamézole a été étudiée chez les chevaux (Hubbell and Muir, 2006 ; Karmeling *et al.* 1991) Il a été mis en évidence qu'avec une dose d'atipamézole jusqu'à 10 fois la dose de détomidine, la bradycardie et la sédation n'étaient pas forcément inversées totalement. Cependant une dose d'atipamézole seulement de 5 fois la dose chez les équidés montre la même efficacité d'inversion avec une sédation résiduelle. La sédation résiduelle paraît être présente quelle que soit la dose d'atipamézole. De plus, ce dosage paraît très élevé, comparé à la dose efficace d'atipamézole pour inverser la médétomidine, alpha-2-agoniste beaucoup plus puissant. Une dose inférieure à celle nécessaire pour antagoniser la médétomidine devrait être utilisée. Le docteur Petit Thierry l'emploi à dose de 1 pour 1 de manière efficace chez les zèbres (Petit, 2013).

c) Médétomidine et Dexmédétomidine

L'atipamézole a une AMM pour inverser les effets sédatifs et cardiovasculaires de la médétomidine et de la dexmédétomidine chez le chien (*Canis lupus familiaris*) et le chat (*Felis silvestris catus*). Il est aussi très fréquemment utilisé pour inverser les effets sédatifs de la médétomidine dans les troupeaux et espèces sauvages (Tranquilli *et al.*, 2007).

c.1. Médétomidine

Étude de l'efficacité de l'atipamézole sur le chien (*Canis lupus familiaris*) et le chat (*Felis silvestris catus*) :

Les chiens ayant reçu de l'atipamézole à 200 µg/kg en IM 15 à 30 minutes après l'administration de médétomidine à 40 µg/kg en IM (soit 5 fois la dose de médétomidine) montrent une augmentation de la fréquence cardiaque et des signes de réveil dans les 5 minutes et sont debout dans les 10 minutes. De façon occasionnelle, une tachycardie et une excitation peuvent se produire peu de temps après l'administration d'atipamézole et une resédation peut arriver dans les 30 à 60 minutes après administration de l'antagoniste.

Les chats auxquels on a administré de l'atipamézole à 200-400 µg/kg en IM après 15 à 30 minutes après administration de médétomidine à 80-100 µg/kg (soit 2,5 à 4 fois la dose de médétomidine) en IM montrent une augmentation de la fréquence cardiaque et des signes de réveil dans les 5 minutes et sont debout dans les 10 minutes. Occasionnellement, tachycardie et excitation arrivent peu de temps après administration d'atipamézole (VIRBAC, REVERTOR®).

En faune sauvage, on trouve principalement le chlorhydrate d'atipamézole dosé en fonction de la quantité de chlorhydrate de médétomidine administrée. Bien que son utilisation courante soit de 5 fois la dose de médétomidine, on trouve différents dosages de l'atipamézole allant de 1,5 fois la dose de médétomidine pour le lycaon (*Lycaon pictus*) à 5 fois la dose de médétomidine pour la plupart des espèces dont macropodes, grands singes ou canidés en passant par 3 fois la dose de médétomidine pour les mouflons et chèvres. (cf. annexe 2)

Le chien viverrin (*Nyctereutes procyonoides*) est à considérer comme exception, nécessitant un dosage élevé de 10 mg d'atipamézole par mg de médétomidine, une dose provoquant des effets négatifs chez de très nombreuses espèces. Concernant les félins sauvages comme chez le chat domestique (*Felis silvestris catus*), un dosage de 2,5 ou de 5 fois la dose de médétomidine est recommandé selon les études et les fabricants (Plumb, 2011 ; Fahlman *et al.*, 2005 ; ELANCO ; DECHRA ; CEVA...) Le laboratoire ELANCO (ANTISEDAN®) précise de ne pas dépasser 4 fois la dose de médétomidine chez le chat. Une dose de 2,5 est suffisante, avec des résultats aussi rapides voire plus rapides, est indiquée dans toutes les AMM concernant l'atipamézole en France.

De plus des évènements tels que convulsions avec sévères tachycardies ou tremblements ont été rencontrés occasionnellement lors d'une utilisation à 5 fois la dose. Une étude chez le lion (*Panthera leo*) comparant l'efficacité de l'atipamézole administré à 2,5 ou 5 fois la dose de médétomidine a montré que l'atipamézole à 2,5 fois la dose de médétomidine était suffisant pour inverser la médétomidine de manière douce et avoir un animal debout capable de se déplacer dans les 8 à 26 minutes. Il n'est donc pas nécessaire d'utiliser l'atipamézole à 5 fois la dose en mg de médétomidine, responsable d'effets secondaires, l'utilisation d'une demi-dose a montré son efficacité tout en limitant les risques liés aux changements cardiovasculaires et permet aussi de réduire les coûts de l'immobilisation de façon considérable (Fahlman *et al.*, 2005).

La dose d'atipamézole est aussi trouvée proposée en $\mu\text{g}/\text{kg}$ à en moyenne 200 à 400 μg selon les espèces ou est encore proposée en fonction de la surface corporelle et du mode d'administration de l'agoniste. C'est le cas de l'ANTISEDAN(®) qui propose une dose de 3750 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ pour inverser les effets de la dexmédétomidine et médétomidine en IV contre 5000 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ pour inverser les effets de dexmédétomidine et médétomidine en IM. Comme précisé ultérieurement, la dose à utiliser est à préférer en fonction de la dose d'agoniste utilisé.

c.2. Dexmédétomidine

En faune sauvage, on trouve principalement le chlorhydrate d'atipamézole dosé en fonction de la quantité de chlorhydrate de dexmédétomidine administrée. Généralement le même volume de dexmédétomidine et d'atipamézole sont utilisés, soit l'atipamézole utilisé à 10 fois la dose de dexmédétomidine. Concernant les animaux domestiques, les laboratoires indiquent l'utilisation de l'atipamézole à 10 fois la dose de dexmédétomidine chez le chien (*Canis lupus familiaris*) et 5 fois la dose de dexmédétomidine chez le chat (*Felis silvestris catus*). Le laboratoire ELANCO ANTISEDAN® précise de ne pas dépasser 8 fois la dose de dexmédétomidine chez le chat.

Étude concernant l'inversion de la dexmédétomidine – Cas de l'ANTISEDAN® aux USA :

Cent neuf chiens (Canis lupus familiaris) ont reçu de l'atipamézole dans une étude de terrain sur 55 chiens suivant l'administration de DEXDOMITOR (dexmédétomidine à 0,1 mg/ml) en IV ou IM et 54 autres suivant l'administration de DOMITOR (médétomidine à 1 mg/ml) en IV ou IM. L'Atipamézole de la solution commerciale ANTISEDAN aux États-Unis, administré en IM à dose recommandée (soit 3750 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ après médétomidine ou dexmédétomidine administrés en IV et 5000 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ après médétomidine ou dexmédétomidine administrés en IM), 39 à 57 minutes après l'administration de l'agoniste inverse les effets de la dexmédétomidine et médétomidine dans tous les cas. Les chiens ayant reçu de la dexmédétomidine montrent des signes de réveil dans les 5 minutes et se tiennent debout dans les 15 minutes après administration, avec une augmentation des fréquences cardiaque et respiratoire dans les 5 minutes. Chez les chiens ayant reçu de la médétomidine, les temps de récupérations et valeurs physiologiques sont un peu moins rapides.

Le calcul de dose d'atipamézole indiquée est basé ici en fonction de l'aire de la surface corporelle et non en fonction de l'agoniste, avec un volume à administrer identique de DEXDOMITOR® ou de DOMITOR® que d'ANTISEDAN®. Il est donc indiqué une même dose d'atipamézole pour la médétomidine 10 fois plus concentrée que pour la dexmédétomidine : en proportion, il faudrait donc 10 fois plus d'atipamézole pour inverser 1 mg de dexmédétomidine que pour inverser 1 mg de médétomidine. Donc s'il faut 5 mg d'atipamézole pour antagoniser 1 mg de médétomidine, il faudrait en toute logique 50 mg d'atipamézole pour antagoniser 1 mg de dexmédétomidine. Cependant, selon les laboratoires français et en prenant en compte que la dexmédétomidine est la molécule active de la médétomidine (mélange racémique avec 50 % de dexmédétomidine), seulement le double de la dose nécessaire pour inverser la médétomidine soit 10 mg d'atipamézole par mg de dexmédétomidine suffit.

4.5.3. Dosage de l'atipamézole en fonction de l'espèce – Annexe 2

Les différents dosages de l'atipamézole issus des données bibliographiques en fonction de l'espèce et de l'agoniste sont répertoriés dans le tableau en annexe 2.

4.6. Médicaments disponibles pour les vétérinaires en France

4.6.1. Médicaments à usage vétérinaire en France

Au 1^{er} janvier 2014

ALZANE ® - ZOETIS - Chlorhydrate d'atipamézole à 5 mg/ml – AMM Chiens et chats

ANTIDORM ® - AXIENCE - Chlorhydrate d'atipamézole à 5 mg/ml – AMM Chiens et chats

ANTISEDAN ® - ELANCO - Chlorhydrate d'atipamézole à 5 mg/ml – AMM Chiens et chats

ATIPAM ® - DECHRA - Chlorhydrate d'atipamézole à 5 mg/ml – AMM Chiens et chats

NARCOSTOP ® - CEVA - Chlorhydrate d'atipamézole à 5 mg/ml – AMM Chiens et chats

NOSEDORM ® - SOGEVAL - Chlorhydrate d'atipamézole à 5 mg/ml – AMM Chiens et chats

REVERTOR ® - VIRBAC - Chlorhydrate d'atipamézole à 5 mg/ml – AMM Chiens et chats

5) La yohimbine

5.1 Utilisation

La yohimbine est utilisée comme antagoniste sélectif des récepteurs alpha2 pour contrer les effets sédatifs et cardiovasculaires de la xylazine chez le chien (*Canis lupus familiaris*) et le chat (*Felis silvestris catus*), ainsi que chez les espèces exotiques. Avec une grande affinité pour les récepteurs alpha2-adrénergiques, celle-ci reste néanmoins inférieure à celle des derniers alpha2-agonistes mis sur le marché. Elle n'est pas efficace pour antagoniser les derniers agents alpha2-agonistes comme la médétomidine. A hautes concentrations, la yohimbine peut aussi interagir avec les récepteurs dopaminergiques ou sérotoninergiques et, à de très fortes concentrations, elle peut avoir un effet local anesthésique non spécifique. De plus, elle a une certaine action stimulante qui peut entraîner, en plus de la récupération, une excitation. Elle est efficace pour inverser les effets de la xylazine (voire la détomidine) et limiter la durée de l'immobilisation chez les chevaux, les chiens et les chats. Elle se révèle moins efficace chez les ruminants.

5.2 Chimie

La yohimbine est un composé alcaloïde issu de l'écorce de l'arbre ouest-africain *Pausinystalia yohimbe* qui a été utilisé pendant des siècles chez l'humain pour ses propriétés dopantes. De structure proche de la réserpine, la yohimbine ou Yohimban-16-carboxylique, 17-hydroxy-, ester de méthyle, chlorhydrate (1:1) se présente sous forme commercialisée de chlorhydrate de yohimbine (C₂₁H₂₆N₂O₃ • HCl).

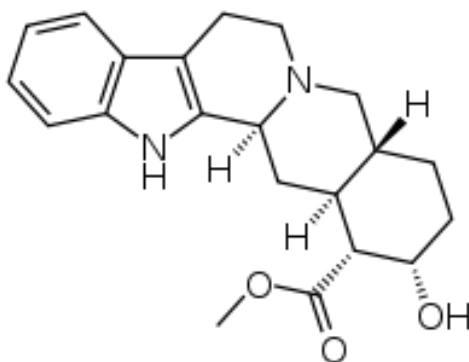


Figure 13 : Structure chimique de la yohimbine.

5.3 Pharmacologie

5.3.1. Pharmacodynamie

La yohimbine agit principalement en bloquant les récepteurs centraux alpha2-adrénergiques. C'est un antagoniste des récepteurs adrénergiques alpha-2, pour lesquels elle a une affinité élevée, et des récepteurs adrénergiques alpha-1, sérotoninergiques (5-HT1A, 5-HT1B, 5-HT1D, 5-HT1F, 5-HT2B), et dopaminergique (D2), pour lesquels elle a une affinité modérée à fortes doses. En bloquant les récepteurs alpha2-centraux, la yohimbine renforce le flux sympathique. Elle agit aussi sur les récepteurs alpha2-périphériques retrouvés dans les systèmes cardiovasculaire, génital et urinaire, digestif et le tissu adipeux.

Administrée après un alpha2-agoniste, elle inverse par compétition leurs effets (dépression du système nerveux central, sédation, bradycardie, dépression respiratoire) en les déplaçant de leur site de fixation. La yohimbine est moins spécifique et moins sélective que l'atipamézole (ratio alpha2/alpha1 de 40 pour la yohimbine contre 8526 pour l'atipamézole), avec une affinité moins grande pour les récepteurs alpha2-adrénergiques. Elle est donc moins puissante que l'atipamézole. Avec son ratio alpha2/alpha1 de 40 elle est capable d'inverser la xylazine et la détomidine (ratio de 160 et 260 respectivement) mais pas la médétomidine ou la dexmédétomidine (1620 et 3240).

5.3.2. Pharmacocinétique

Administrable en IV et en IM, elle est absorbée et agit rapidement, dans un délai d'action d'une à trois minutes en IV, et jusqu'à 10 minutes en IM. La yohimbine passe facilement la barrière hémato-méningée pour atteindre le système nerveux central et bloquer la dépression induite par les alpha2-agonistes.

La pharmacocinétique pour la yohimbine a été étudiée chez le chien (*Canis lupus familiaris*), le cheval et les bovins (Tranquilli *et al.*, 2007). Chez le chien, auquel on a administré de la yohimbine à 0,4 mg/kg en IV, le volume de distribution est de 4,5 l/kg ; chez le cheval, auquel on a administré 0,15 mg/kg en IV, de 4,6 l/kg. Pour les bovins, auxquels on a administré de la yohimbine à 0,25 mg/kg en IV, les valeurs sont de 4,9 l/kg. La vitesse de distribution de la yohimbine est donc quasi-identique chez le chien, le cheval et la vache.

Le devenir métabolique du médicament n'est pas connu. Concernant son élimination, une étude chez le chien (*Canis lupus familiaris*), le cheval et les bovins (Tranquilli *et al.*, 2007) a montré que chez le chien, auquel on a administré de la yohimbine à 0,4 mg/kg en IV, la clairance totale est de 30 ml/minutes.kg et la demi-vie d'élimination de 1 heure et 44 minutes. Chez le cheval, auquel on a administré 0,15 mg/kg en IV, ces valeurs sont, respectivement, de 40 ml/minutes.kg et 76 minutes. Pour les bovins, auxquels on a administré de la yohimbine à 0,25 mg/kg en IV, les valeurs sont de 70 ml/minutes.kg et 47 minutes. Cela met en évidence que la persistance de la yohimbine dans l'organisme est de courte durée, avec une élimination plus ou moins rapide selon l'espèce, plus rapide chez les ruminants que chez le chien ou le cheval.

5.4. Indications et contre-indications

5.4.1. Indications

En médecine humaine, elle est principalement utilisée pour le traitement des dysfonctionnements sexuels et pour le traitement de l'hypotension orthostatique.

En médecine vétérinaire, la yohimbine est indiquée pour inverser les effets de la xylazine chez le chien (*Canis lupus familiaris*) mais est aussi utilisée pour antagoniser d'autres alpha2-agonistes chez différentes espèces. Elle est utilisée pour inverser certains effets toxiques, associés à d'autres substances comme l'amitraz. Aux doses recommandées, elle est utilisée avec succès pour inverser la sédation ainsi que les effets cardiovasculaires tels que l'arythmie et la bradycardie lors de l'utilisation de xylazine seule. Couramment utilisée en faune sauvage, en Afrique ou en Amérique notamment, elle est utile pour abrégé l'anesthésie et la contention chimique de manière rapide et sûre. Chez les carnivores, félinés et canidés notamment, elle inverse de manière satisfaisante les effets de la xylazine. Chez les ruminants, la yohimbine a été utilisée avec succès par exemple chez le wapiti (*Cervus canadensis*), le mouflon, le cerf élaphe (*Cervus elaphus*) ou l'hémione (*Equus hemionus*) (Hsu and Shulaw, 1984 ; Jessup *et al.*, 1983 ; Millspauch *et al.*, 1995).

Par contre la yohimbine reste cependant moins efficace chez les ruminants que la tolazoline : Monteith *et al* ont comparé l'efficacité de la tolazoline à celle de la yohimbine aux doses recommandés chez le cerf de Virginie (*Odocoileus virginianus*) : d'une part, la récupération avec la yohimbine est beaucoup plus longue qu'avec la tolazoline (74,5 minutes contre 12,5 minutes) de plus son antagonisation est incomplète avec un animal ataxique (Mech *et al.*, 1985 ; Miller *et al.*, 2004 ; Monteith *et al.*, 2012 ; Abrahamsen, 2008).

5.4.2. Contre-indications et précautions

Hypertensive, elle est contre-indiquée chez les patients en hypertension ainsi que chez les animaux insuffisants rénaux ou souffrant de troubles épileptiques. De même, elle n'est pas recommandée chez les femelles en gestation ou en lactation à cause d'un manque de données sur son innocuité.

La yohimbine peut provoquer une excitation temporaire du SNC, une hypertension transitoire, des tremblements musculaires, une hypersalivation, une augmentation de la fréquence respiratoire ou des muqueuses hyperhémiques.

Comme pour l'atipamézole, l'inversion des effets des alpha2-agonistes peut provoquer des réactions imprévisibles : une installation afin d'éviter des chutes et lésions auto-induites est à prévoir et une surveillance étroite du réveil est préconisée. Il faut faire également attention à l'inversion des effets analgésiques qui peuvent être responsables de réactions vives de la part de l'animal si douleur il y a. Il est donc conseillé de prévoir un relai de l'analgésie si nécessaire.

5.4.3. Toxicologie

Des chiens (*Canis lupus familiaris*) ayant reçu 0,55 mg/kg de yohimbine, soit 5 fois la dose recommandée, ont montré des signes cliniques de crises transitoires avec tremblements musculaires. 5 expositions à la yohimbine, ont été rapportées à l'Animal Poison Control Center (APCC) entre 2008 et 2009, sur les 5 cas, chaque chien a montré au moins deux signes cliniques, parmi diarrhée, désorientation, hyperactivité, halètement, tachycardie et hypersalivation. Les fabricants de la YOBINE (®) ont montré que la yohimbine a été tolérée chez les chiens à 3 fois (0,33 mg/kg) et 5 fois (0,55 mg/kg) la dose recommandée administrée sans xylazine 3 fois à intervalles de 6 heures.

5.4.4. Effets secondaires et indésirables

La yohimbine peut provoquer une excitation du SNC transitoire, des tremblements musculaires, une hyper salivation, de la tachypnée ou une hyperémie des muqueuses. Ces effets peuvent être observés mais se dissipent généralement d'eux-mêmes. Ils apparaissent plus fréquemment chez les petits animaux et les chevaux.

5.5. Modalités d'administration et dosages

5.5.1. Voie et mode d'administration

a) Voie d'administration

Il est possible d'administrer la yohimbine en IV lente ou en IM.

Les voies de choix sont l'IM et l'IV lente. Injectée habituellement en IV lente, pour éviter des effets indésirables neurologiques (excitation) et cardiovasculaires (hypotension et tachycardie), la yohimbine a l'avantage d'agir rapidement avec un réveil dans les 3 minutes. Cette voie est à préférer sur toutes les espèces s'il y a à disposition une voie veineuse.

Cependant, lors de l'utilisation de la yohimbine chez les espèces sauvages, la voie IM est une très bonne alternative car agissant un peu moins rapidement mais un peu plus longtemps et tout aussi efficacement. Elle est notamment à privilégier chez les ruminants (Plumb, 2011).

Les voies d'administrations telles que l'intra-thoracique, l'intra-abdominale, ou la sous-cutanée sont sans intérêt, voire à éviter.

b) Délais et mode d'administration

Son administration se fait la plupart du temps en une injection unique.

Concernant les volumes à injecter, il n'y a pas d'indication particulière mais il peut être raisonnable de répartir comme pour l'atipamézole la dose en plusieurs sites d'injection afin d'éviter un plus long délai d'action à cause d'une diminution de rapidité d'absorption. Concernant l'atipamézole, Fahlman *et al.* conseillent de répartir la dose en deux à partir d'un volume à injecter égal ou supérieur à 5 ml (Fahlman *et al.*, 2005).

À ma connaissance, des résédations concernant l'antagonisation de la xylazine par la yohimbine n'ont été que peu observées et toujours lors d'association avec des opioïdes (Miller *et al.*, 2003). Ces résédations sont plus probablement dues aux effets sédatifs opioïdes qu'aux alpha2-agonistes. Pourtant la yohimbine administrée à 0,1 mg/kg en IV en urgence induit une action de courte durée après laquelle une résédation est possible (Plumb, 2011).

La quantité d'agent antagoniste utilisé dépend de la dose de xylazine administrée et du laps de temps après son administration : l'antagonisation de la xylazine doit être réalisée après que la kétamine ait été suffisamment métabolisée (30 à 45 minutes après IM ou 15 à 30 minutes après IV). Si l'administration a été correcte, les effets d'inversion deviennent évidents au bout de 10 minutes suivant l'administration en IM.

5.5.2. Dosage en fonction de l'agoniste

a) Xylazine

La yohimbine est utilisée pour inverser les effets sédatifs et cardiovasculaires de la xylazine chez les différentes espèces de manière efficace (cf. annexe 2).

Les calculs de doses pour la yohimbine sont basés sur le ratio antagoniste/agoniste. Celui-ci chez les animaux domestiques ou d'élevage varie entre 1/2 pour les chats (*Felis silvestris catus*) à 1/10 pour les chiens (*Canis lupus familiaris*) ou les cerfs. Pour les animaux sauvages on va retrouver des valeurs plus larges comprises entre 1/1 chez le tapir, la girafe (*Giraffa camelopardalis*) ou le banteng (*Bos javanicus*), 1/2 pour l'éléphant, 1/10 pour le loup à crinière (*Chrysocyon brachyurus*) ou encore 1/20 pour le loup rouge (*Canis rufus*) et le cerf de Virginie (*Odocoileus virginianus*).

Cependant, la yohimbine est principalement dosée en fonction du poids de l'animal et non en fonction de la quantité d'agoniste utilisé (contrairement à l'atipamézole). La dose la plus courante pour inverser les effets de la xylazine est de 0,125 mg/kg. Plus globalement pour la plupart des espèces (canidés, cervidés, girafidés, mustélidés, lagomorphes...) on retrouve des doses allant de 0,1 et 0,2 mg/kg (cf. annexe 2).

D'autres doses en dehors de cet intervalle sont aussi trouvées : des doses plus faibles paraissant suffisantes sont retrouvées chez les équidés (0,075 mg/kg) ou certains bovidés comme le banteng (*Bos javanicus*) (0,07 mg/kg) et des doses plus fortes sont retrouvées chez les tapirs de Malaisie (*Tapirus indicus*) (0,3 mg/kg) ou chez les lamas (*Lama glama*) (0,250 mg/kg). Des données rares et très variées sont retrouvées chez les félidés avec des doses allant de 0,04 mg/kg à 0,5 mg/kg.

Il faut garder à l'esprit que l'augmentation des doses n'apporte pas forcément une différence d'efficacité mais va être responsable d'effets secondaires plus importants. Une dose de yohimbine à 0,25 mg/kg est efficace par exemple chez le loup gris (*Canis lupus*) pour inverser correctement les effets de la yohimbine en IV, mais une dose de 0,125 mg/kg est tout aussi efficace (Kreeger *et al.*, 1989).

b) **Détomidine**

La yohimbine est utilisée pour inverser les effets sédatifs et cardiovasculaires de la détomidine chez différentes espèces de manière efficace (cf. annexe 2).

Concernant les doses en fonction du poids, la yohimbine est retrouvée avec des doses allant de 0,1 mg/kg chez la girafe (*Giraffa camelopardalis*) à 0,3 mg/kg chez le tapir de Malaisie (*Tapirus indicus*), l'hippopotame (*Hippopotamus amphibius*) ou le watusi (*Bos primigenius taurus*). Concernant les ratios antagoniste sur agoniste, on retrouve des doses variant de 2/1 pour le lamantin du Brésil (*Trichechus inunguis*) à 6/1 pour la girafe (*Giraffa camelopardalis*), l'hippopotame ou le tapir de Malaisie (*Tapirus indicus*), en passant par 3/1 pour le banteng (*Bos javanicus*) ou le watusi (*Bos primigenius taurus*).

c) **Médétomidine**

La yohimbine est rarement utilisée pour inverser les effets sédatifs et cardiovasculaires de la médétomidine chez les différentes espèces (cf. annexe 2).

Responsable d'une antagonisation non satisfaisante avec une inversion lente, voire partielle des effets, avec possible resédation, la yohimbine reste non adaptée pour inverser les effets de la médétomidine. Cependant, concernant les canidés, on retrouve certains articles ou ouvrages fournissant quelques données. Il est toujours utile de les avoir pour information : 0,11 mg/kg pour les chiens domestiques (*Canis lupus familiaris*) et 0,2 à 0,25 mg/kg pour les canidés sauvages.

5.5.3. Dosage de la yohimbine en fonction de l'espèce – Annexe 3

Les différents dosages de la yohimbine issus des données bibliographiques en fonction de l'espèce et de l'agoniste sont répertoriés dans le tableau en annexe 3.

5.6. Médicaments disponibles pour les vétérinaires en France

5.6.1. Médicaments à usage vétérinaire en France

Pas de médicaments disponibles actuellement.

5.6.2. Médicaments à usage humain en France

Pas de médicaments disponibles actuellement en injectable

5.6.3. Médicaments à usage vétérinaire à l'étranger

ANTAGONILI® - WILDLIFE – États-Unis

REVERSAL® - PHOENIX – Nouvelle-Zélande

REVERSAL® - BOMAC – Nouvelle-Zélande / BOMAC ANIMAL HEALTH - Australie

YOBINE® - LLOYD – États-Unis

Médicaments en association avec d'autres principes actifs, séparément ou en mélange :

CONTRAN H® - BOMAC – Nouvelle-Zélande – Yohimbine et naloxone

REVERZINE® - BOMAC ANIMAL HEALTH – Australie – Yohimbine et Fampridine

6) La tolazoline

6.1. Utilisation

La tolazoline était utilisée à la base chez les enfants humains souffrant d'hypertension pulmonaire. Développée et commercialisée dans les années 90 pour une utilisation chez le cheval, c'est un antagoniste non sélectif des récepteurs alpha, utilisé principalement pour inverser les effets sédatifs et cardiovasculaires de la xylazine. Fréquemment utilisée chez de nombreuses espèces sauvages et domestiques (particulièrement chez les équidés et les ruminants) avant la mise sur le marché de l'atipamézole, elle est de nos jours, beaucoup moins utilisée. Avec une affinité moins grande pour les récepteurs alpha2-adrénergiques que la yohimbine, elle est moins efficace que celle-ci chez beaucoup d'animaux. Pourtant elle s'est avérée plus efficace que cette dernière chez les ruminants lors de certaines manipulations et n'est donc pas à écarter totalement.

6.2. Chimie

La tolazoline est un composé synthétique, antagoniste des récepteurs alpha-adrénergiques de structure proche de la phentolamine. Elle se présente sous forme de chlorhydrate de tolazoline ou 2-benzyl-4,5-dihydro-1H-imidazole ($C_{10}H_{12}N_2 \cdot HCl$), poudre blanche cristalline au goût amer et à l'odeur légèrement aromatique. Elle est soluble dans l'eau et l'éthanol et a un Ph de 3 à 4 selon les spécialités commercialisées.

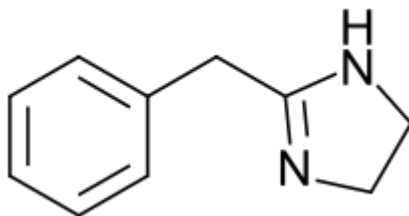


Figure 14 : Structure chimique de la tolazoline.

6.3. Pharmacologie

6.3.1. Pharmacodynamie

La tolazoline est antagoniste compétitif des récepteurs alpha1 et alpha2-adrénergiques qui inverse les effets de la xylazine par déplacement des alpha2-agonistes de leur site de fixation. La tolazoline inverse donc notamment la sédation et l'analgésie. Cependant, elle a une affinité moins grande pour les récepteurs alpha2-adrénergiques que la yohimbine (Schwartz and Clark, 1998) : généralement moins ou pas efficace chez certaines espèces par rapport à celle-ci, elle s'est avérée très efficace chez certains ruminants comme le cerf de Virginie (*Odocoileus virginianus*) (Kreeger *et al.*, 1986 ; Miller *et al.*, 2004 ; Monteith *et al.*, 2012 ; Abrahamsen, 2008).

La tolazoline agit aussi directement sur la relaxation des muscles lisses et des vaisseaux sanguins : c'est un vasodilatateur périphérique direct qui décroît la résistance périphérique totale et augmente la capacité veineuse (Tranquilli *et al.*, 1984). En plus, elle produit des effets histaminergiques et cholinergiques.

6.3.2. Pharmacocinétique

Principalement administrée en IV, elle est rapidement absorbée et agit habituellement dans les 5 minutes.

Largement distribuée elle se concentre dans le foie et les reins. Sa demi-vie chez le cheval à dose recommandée est d'environ 1 heure.

6.4. Indications et contre-indications

6.4.1. Indications

En médecine humaine, elle est utilisée pour diagnostiquer et traiter des troubles vasospastiques périphériques et d'éventuelles complications après injection sous-conjonctivale.

En médecine vétérinaire, la tolazoline est efficace pour inverser les effets sédatifs, cardiovasculaires et gastro-intestinaux de la xylazine chez les équidés et les ruminants. Elle est aussi utilisée dans ce but chez d'autres espèces mais avec beaucoup moins de données disponibles sur son efficacité et son innocuité d'utilisation. Dans les applications sur le terrain, en règle générale, la tolazoline est particulièrement efficace chez les bovidés non domestiques (Kreeger *et al.*, 1986 ; Miller *et al.*, 2004 ; Monteith *et al.*, 2012 ; Abrahamsen , 2008).

6.4.2. Contre-indications et précautions

Les fabricants ne recommandent pas son utilisation chez les animaux stressés, avec des pathologies cardiovasculaires, en hypovolémie, en état de choc ou de grande faiblesse.

Son innocuité pendant la gestation, la lactation ou l'élevage n'a pas été établie. La tolazoline n'est pas non plus recommandée chez le poulain à cause des différentes réactions secondaires et mortalités ayant été rapportées. De même, son innocuité n'a pas été évaluée chez les chevaux physiologiquement instables. Il est donc conseillé d'utiliser avec prudence la tolazoline chez ces animaux.

Il faut faire attention à réaliser l'IV lentement, ce qui permettra des changements cardiovasculaires moins brutaux.

Comme pour l'atipamézole ou la yohimbine, la tolazoline annule les effets sédatifs mais aussi les effets analgésiques des alpha2-agonistes. Il faut donc toujours veiller à prendre en compte un relai de l'analgésie en cas de situation douloureuse avant son administration.

6.4.3. Toxicologie

Les chevaux à qui il a été donné de la xylazine avant l'administration de tolazoline n'ont montré aucun signe clinique de diarrhée ou de colique à 1 fois ou 2 fois la dose préconisée. Par contre, la tolazoline a été testée chez les chevaux à 3 fois (12 mg/kg) et 5 fois (20 mg/kg) la dose recommandée, administrée sans injection de xylazine antérieurement, à 3 intervalles de 6 heures. Bien que tolérée, elle induit alors une hypermotilité gastro-intestinale avec flatulences, diarrhées transitoires ou coliques modérées. Au niveau cardiaque, cela provoque une prolongation du complexe QRS, voire des arythmies ventriculaires pouvant entraîner la mort. Chez le lama (*Lama glama*) recevant une dose de 4,3 mg/kg en IV, et la même dose 45 minutes après, soit environ 5 fois la dose recommandée, ce dernier développe différents effets secondaires : hyper salivation, hypermotilité gastro-intestinale, convulsions, hypotension, tachypnée... Un traitement combinant oxygène, fluidothérapie, phényléphrine et diazépam en IV permet d'annuler ces effets (Plumb, 2011). De même, la tolazoline, lorsqu'administrée à des doses élevées, exerce un effet négatif dromotrope direct ou indirect (ralentissement de la conduction) dans le cœur. Chez les chevaux, suite à une surdose de tolazoline, tous les effets secondaires se dissipent en 35 à 60 minutes.

6.4.4. Effets secondaires et indésirables

La tolazoline peut entraîner des effets secondaires temporaires comme une tachycardie, une vasodilatation périphérique, une hyperhémie conjonctivale et gingivale ou des trémulations musculaires. Il a aussi été observé chez certains chevaux la manifestation de prurit, en particulier dans les régions de la croupe et du cou, 4 à 12 minutes après administration. Les effets secondaires diminuent avec le temps et disparaissent généralement dans les 2 heures. Le risque d'apparition d'effets indésirables augmente avec la dose, lorsque des doses supérieures à celles recommandées sont administrées, ou quand la tolazoline est donnée sans administration préalable de xylazine.

6.5. Modalités d'administration et dosages

6.5.1. Voie et mode d'administration

a) Voie d'administration

Il est possible d'administrer la tolazoline en IV ou en IM.

La voie de choix est l'IV lente. Administrée habituellement par cette voie, elle permet un réveil rapide tout en évitant les effets indésirables neurologiques (excitation) et cardiovasculaires (hypotension et tachycardie). L'IV rapide est quant à elle vivement déconseillée pouvant provoquer une mort soudaine (Plumb, 2011). Par contre, avec l'IV lente, la tolazoline a une courte durée d'action. Concernant la faune sauvage, l'intramusculaire reste une très bonne alternative qui permet de limiter les risques de resédation.

b) Délais et modes d'administration

La tolazoline est habituellement administrée en une injection en IV lente à vitesse d'1 ml/seconde. La tolazoline a un délai d'action généralement inférieur à 5 minutes après administration IV et elle possède une courte durée d'action : des doses répétées peuvent être nécessaires.

La quantité de tolazoline utilisée dépend de la dose de xylazine et du laps de temps après son administration. Son dosage est pourtant fréquemment indiqué en fonction du poids et non de la dose de xylazine (cf. § 6.5.2. a). Concernant sa quantité en fonction du temps après administration de la xylazine, aucune information n'a été publiée à ma connaissance. En revanche, comme pour l'atipamézole et la yohimbine, si la xylazine a été combinée à un cyclohexane il faut attendre 30 à 40 minutes avant l'antagonisation.

Si la tolazoline a été administrée en quantité suffisante les effets de l'antagonisation sont évidents après 5 et 10 minutes en IV et IM respectivement.

6.5.2. Dosage en fonction de l'agoniste

a) Xylazine

La tolazoline est utilisée pour inverser les effets sédatifs, cardiovasculaires et gastro-intestinaux de la xylazine chez différentes espèces (cf. annexe 3).

Les indications de dosage sont en fonction du poids. L'ouvrage "*Lumb and Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia*" indique que l'administration de tolazoline à 2mg/kg en IV inverse les effets sédatifs et cardiovasculaires de la xylazine à 0,3 à 0,4 mg/kg en IV chez les moutons, les bovins adultes ainsi que chez les veaux âgés de 5 à 7 mois. Une étude sur le cerf élaphe (*Cervus elaphus*) de 2011 utilisant de la tolazoline à 2 mg/kg en IM pour inverser de la xylazine à 0,5 mg/kg en IM, 30 minutes post-induction, a montré également une bonne inversion des effets avec des animaux à nouveau ambulatoires à 4 minutes (Kreeger *et al.*, 2011).

Les doses en fonction du poids à administrer pour inverser la xylazine varient entre 2 et 4 mg/kg chez la plupart des espèces (moutons (*Ovis aries*), chèvres, bisons, éléphants, canidés, félidés ou camélidés). Dans l'ouvrage "*Zoo Animal and Wilde Life Immobilization and Anesthesia*" il est même indiqué une dose de 8 mg/kg concernant les canidés sauvages (Kreeger *et al.*, 1996).

b) Détomidine

La tolazoline n'est pas utilisée habituellement pour inverser les effets de la détomidine. Cependant, son emploi a été trouvé chez le tapir de Malaisie (*Tapirus indicus*), avec de la tolazoline à une dose de 4,1 mg/kg administrée en IM pour inverser les effets de la détomidine à 0,035 mg/kg en IM avec une inversion satisfaisante (Miller *et al.*, 2000).

c) Médétomidine

La tolazoline n'est pas utilisée pour inverser les effets de la médétomidine.

6.5.3. Dosage de la tolazoline en fonction de l'espèce – Annexe 4

Les différents dosages de la tolazoline issus des données bibliographiques en fonction de l'espèce et de l'agoniste sont répertoriés dans le tableau en annexe 4.

6.6. Médicaments disponibles pour les vétérinaires en France

6.6.1. Médicaments à usage vétérinaire en France

Pas de médicaments disponibles actuellement.

6.6.2. Médicaments à usage humain en France

Pas de médicaments disponibles actuellement.

6.6.3. Médicaments à usage vétérinaire à l'étranger

TOLAZINE ® - LLOYD - Nouvelle-Zélande / LLOYD – États -Unis

TOLAZOLINE HCL ® - WILDLIFE – États-Unis

7) Bilan des différents antagonistes alpha2-adrénergiques

Voici ci-dessous un tableau récapitulatif des différentes molécules antagonistes alpha2-adrénergiques utilisables et efficaces chez différentes espèces pour chaque alpha2-agoniste. Celui-ci n'est pas exhaustif. Il a été réalisé, au mieux, en fonction des différentes données à disposition avec les associations agonistes, antagonistes et les dosages paraissant les plus indiqués. Les détails seront trouvés en annexes 2, 3 et 4.

Tableau 2 : Récapitulatif pour les alpha2-adrénergiques : doses antagonistes à utiliser en fonction de l'agoniste et de l'espèce.

Monotrèmes	Agonistes	Dose d'antagoniste	Commentaires
Échidnés			
	Xylazine	<u>Yohimbine</u> : 0,1 mg/kg	(Vogelnest, 1999)
	Médétomidine	<u>Atipamézole</u> : 5 X la dose de médétomidine	(Booth, 2003)
Marsupiaux			
Phascolarctidés			
Koala (<i>Phascolarctos cinereus</i>)	Médétomidine	<u>Atipamézole</u> : 200 à 400 µg/kg	(Lynch and Martin, 2003)
Macropodidés			
Kangourou géant (<i>Macropus giganteus</i>)	Médétomidine	<u>Atipamézole</u> : 5 X la dose de médétomidine	Ataxie possible 10 minutes après l'injection d'atipamézole (Pye and Booth, 1998)
Insectivores			
Toutes les espèces			
	Médétomidine	<u>Atipamézole</u> : 100 µg/kg	(Barbiers, 2003)
Primates			
Toutes les espèces			
	Alpha2-agonistes	<u>Yohimbine</u> : 0,125 à 0,250 mg/kg	(Loomis, 2003)
Hominidés			
	Xylazine	<u>Yohimbine</u> : 0,125 à 0,250 mg/kg <u>Atipamézole</u> : 1 mg pour 20 mg de xylazine	(Loomis, 2003 ; Joslin, 2003) Attention au réveil qui peut être soudain (Loomis, 2003)
	Médétomidine	<u>Atipamézole</u> : 100 à 500 µg/kg ou 5 X la dose d'agoniste	(Loomis, 2003 ; Sleeman, 2007)
Prosimiens			
	Médétomidine	<u>Atipamézole</u> : 200 à 500 µg/kg	(Williams and Junge, 2007 ; Joslin, 2003)
	Xylazine	<u>Tolazoline</u> : 0,5 à 5 mg/kg	(Joslin, 2003)
Lémuridés			
	Médétomidine	<u>Atipamézole</u> : 200 µg/kg	(Williams and Junge, 2007)

Suite du tableau 2 : Récapitulatif pour les alpha2-adrénergiques : doses antagonistes à utiliser en fonction de l'agoniste et de l'espèce.

Xénarthres	Agonistes	Dose d'antagoniste	Commentaires
<u>Myrmécophagidés</u>			
Fourmilier géant (<i>Myrmecophaga tridactyla</i>)	Médétomidine	<u>Atipamézole</u> 5 X la dose de médétomidine	(Gillespie, 2003)
	Xylazine	<u>Yohimbine</u> : 0,125 à 0,250 mg/kg	(Gillespie, 2003)
<u>Dasypodidés</u>			
Tatou géant (<i>Priodontes maximus</i>)	Xylazine	<u>Atipamézole</u> : 1 mg pour 10 mg de xylazine	(West et al., 2007)

Lagomorphes	Agonistes	Dose d'antagoniste	Commentaires
<u>Léporidés</u>			
Lapin	Xylazine	<u>Yohimbine</u> : 0,2 mg/kg	Si nécessaire (Plumb, 2011)
	Médétomidine	<u>Atipamézole</u> : 500 µg/kg IM ou SC ou 250µg/kg IV	(Heards, 2007 ; et Plumb, 2011)

Rongeurs	Agonistes	Dose d'antagoniste	Commentaires
<u>Myomorphes</u>			
	Xylazine	<u>Yohimbine</u> : 0,2 mg/kg	Si nécessaire (Plumb, 2011)
		<u>Tolazoline</u> : 10 à 50 mg/kg	Dose élevée par rapport aux doses couramment employées chez les autres espèces (Komulainen and Olson, 1991)
	Médétomidine	<u>Atipamézole</u> : 100 à 1250 µg/kg	Grande variation de la dose en fonction du poids mais restant dans les proportions couramment employées vis-à-vis de la médétomidine (Adamcak and Otten, 2000 ; Sainsbury, 2003)

Cétacés	Agonistes	Dose d'antagoniste	Commentaires
<u>Delphinidés</u>			
Grand dauphin (<i>Tursiops truncatus</i>)	Médétomidine	<u>Atipamézole</u> : 5 X la dose de médétomidine	(Reidarson, 2003)

Pinnipèdes	Agonistes	Dose d'antagoniste	Commentaires
<u>Odobénidés</u>			
Morse (<i>Odobenus rosmarus</i>)	Médétomidine	<u>Atipamézole</u> : 5 X la dose de médétomidine	(Mulcahy et al., 2003 ; Lanthier et al., 1999 ; Brunson, 2007)

Suite du tableau 2 : Récapitulatif pour les alpha2-adrénergiques : doses antagonistes à utiliser en fonction de l'agoniste et de l'espèce.

Pinnipèdes Suite	Agonistes	Dose d'antagoniste	Commentaires
Otariidés			
Otarie de Californie (<i>Zalophus californianus</i>)	Médétomidine	<u>Atipamézole</u> : 200 µg/kg ou 5 X la dose de médétomidine	(Haulena et al., 2000 ; Haulena and Gulland, 2001 ; Spelman, 2004)
Phocidés			
Éléphant de mer du Sud (<i>Mirounga leonina</i>) et Phoque de Weddell (<i>Leptonychotes weddellii</i>)	Xylazine	<u>Yohimbine</u> : 0,06 à 0,5 mg/kg	(Woods et al., 1995 ; Bornemann and Plotz, 1993)
Phoque commun (<i>Phoca vitulina</i>) et éléphant de mer du Nord (<i>Mirounga angustirostris</i>)	Médétomidine	<u>Atipamézole</u> : dose non indiquée	Antagonisation nécessaire sinon bradycardie sévère et récupération très longue (Haulena, 2007)

Siréniens	Agonistes	Dose d'antagoniste	Commentaires
Trichéhidés			
Lamantin de Floride (<i>Trichechus manatus latirostris</i>)	Xylazine	<u>Atipamézole</u> : 1 mg pour 20 mg de xylazine	(Murphy, 2003)
		<u>Yohimbine</u> : 1 mg pour 5 à 10 mg de xylazine	(Murphy, 2003)
	Détomidine	<u>Atipamézole</u> : 0,5 X la dose de détomidine	(Murphy, 2003)
		<u>Yohimbine</u> : 2 à 3 X la dose de détomidine	(Murphy, 2003)

Carnivores	Agonistes	Dose d'antagoniste	Commentaires
Canidés			
Espèces sauvages	Xylazine	<u>Yohimbine</u> : 0,1 à 0,2 mg/kg	(Kreeger et al., 1996 ; Norton, 1990 ; Pessutti et al., 2001 ; Kreeger et al., 1989 ; Philo, 1978 ; Kreeger et al., 1988 ; Sladky et al., 2000 ; Kreeger et al., 2002 ; Van Heerden, 1993 ; De Villiers et al., 1995 ; Osofsky et al., 1996 ; Larsen and Kreeger, 2007 ; Telesco and Sovada, 2002)
		<u>Tolazoline</u> : 8 mg/kg	(Kreeger et al., 1996)

Suite du tableau 2 : Récapitulatif pour les alpha2-adrénergiques : doses antagonistes à utiliser en fonction de l'agoniste et de l'espèce.

Carnivores Suite	Agonistes	Dose d'antagoniste	Commentaires
Canidés Suite			
	Médétomidine	<u>Atipamézole</u> : 1,5 à 5 X la dose de médétomidine <u>Yohimbine</u> : 0,2 mg/kg	Le Chien Viverrin 10 X la dose de médétomidine (Kreeger et al., 1996 ; Larsen and Kreeger, 2007 ; Jalanka and Roeken 1990 ; Arnemo et al., 1993 ; Kreeger et al., 2002 ; Holz et al., 1994 ; Larsen et al., 2002 ; Sladky et al., 2000 ; Van Heerden, 1993 ; Cirone et al., 2004 ; Aguirre et al., 2000 ; Brash, 2003) (Kreeger et al., 1996)
Chien (<i>Canis lupus familiaris</i>)	Xylazine	<u>Yohimbine</u> : 0,1 à 0,11 mg/kg <u>Tolazoline</u> : 4 mg/kg	(LLOYD, YOBINE® ; Plumb, 2011 ; Tranquilli et al., 2007) (LLOYD, TOLAZINE®)
	Médétomidine	<u>Atipamézole</u> : 5 X la dose de médétomidine <u>Yohimbine</u> : 0,11 mg/kg	(Plumb, 2011 ; Tranquilli, 2007 ; ZOETIS, ALZANE®) (Plumb, 2011)
	Dexmédétomidine	<u>Atipamézole</u> : 10 X la dose de dexmédétomidine	(Plumb, 2011 ; Tranquilli, 2007 ; ZOETIS, ALZANE®)
Ursidés			
Ours brun (<i>Ursus arctos</i>), noir (<i>Ursus americanus</i>) et polaire (<i>Ursus maritimus</i>)	Xylazine	<u>Atipamézole</u> 100 µg/kg <u>Yohimbine</u> : 0,1 à 0,2 mg/kg	(Tolazoline inefficace Cattet et al., 2003b ; Cattet et al., 2003c) (Cattet et al., 2003b ; Cattet et al., 2003c ; Ramsay, 2003)
	Médétomidine	<u>Atipamézole</u> : 3 à 5 X la dose de médétomidine	(Caulkett and Cattet, 1997 ; Cattet et al., 1999 ; Arnemo et al., 2001 ; Caulkett, 2007 ; Ramsay, 2003 ; Caulkett et al., 1999)
Procyonidés			
	Xylazine	<u>Yohimbine</u> : 0,15 mg/kg	(Kreeger et al., 2002 ; Belant, 2004)
	Médétomidine	<u>Atipamézole</u> : 2 à 5 X la dose de médétomidine	(Jalanka and Roeken 1990)
	Médétomidine	<u>Yohimbine</u> : 0,25 mg/kg	(Georoff et al., 2004)
Mustélidés			
	Xylazine	<u>Atipamézole</u> : 20 à 60 µg/kg <u>Yohimbine</u> : 0,2 à 0,5 mg/kg	(Fowler, 1995 ; Kreeger et al., 2002 ; Mitcheltree et al., 1999) (Fernandez-Moran, 2003 ; Kreeger et al., 2002 ; Spellman, 1999)
	Médétomidine	<u>Atipamézole</u> : 5 X la dose de médétomidine <u>Yohimbine</u> : 0,5 mg/kg	(Fernandez-Moran et al., 2001 ; Fournier et al., 1998 ; Kreeger et al., 2002 ; Fernandez-Moran, 2003 ; Wolfensohn and Lloyd, 1998) (Fournier et al., 1998)
Viverridés			
Binturong (<i>Arctictis binturong</i>)	Médétomidine	<u>Atipamézole</u> : dose non indiquée	(Moresco and Larsen, 2003)

Suite du tableau 2 : Récapitulatif pour les alpha2-adrénergiques : doses antagonistes à utiliser en fonction de l'agoniste et de l'espèce.

Carnivores Suite	Agonistes	Dose d'antagoniste	Commentaires
Hyéniidés			
	Xylazine	<u>Yohimbine</u> : 0,11 mg/kg <u>Tolazoline</u> : 0,5 à 1 mg/kg	(Hahn et al., 2007) (Stander and Gasaway, 1991)
	Alpha2-agonistes	<u>Atipamézole</u> : 100 à 200 µg/kg	(Hahn et al., 2007)
Félidés			
Chat domestique (Felis silvestris catus)	Xylazine	<u>Yohimbine</u> : 0,5 mg/kg <u>Tolazoline</u> : 4 mg/kg	Antagonisation possible également par Tolazoline mais plus d'effets secondaires (Tranquilli, 2007) (LLOYD, TOLAZINE ®)
	Médétomidine	<u>Atipamézole</u> : 2,5 X la dose de médétomidine	(Plumb, 2011 ; ZOETIS, ALZANE ® ; VIRBAC, REVERTOR ®)
	Dexmédétomidine	<u>Atipamézole</u> : 5 X la dose de médétomidine	(Plumb, 2011 ; ZOETIS, ALZANE ® ; VIRBAC, REVERTOR ®)
Espèces sauvages	Xylazine	<u>Yohimbine</u> : 0,03 à 0,04 mg/kg <u>Tolazoline</u> : 0,5 à 2 mg/kg	Antagonisation possible également par Tolazoline mais plus d'effets secondaires (Gunkel and Lafortune, 2007) (Thurmon et al., 1996 ; Paddleford and Harvey, 1999)
	Médétomidine	<u>Atipamézole</u> : 2,5 X la dose de médétomidine	Inversion par Yohimbine non fiable : ataxie et resédation observées (Jalanka and Roeken, 1990 ; Deem et al., 1998 ; Miller et al., 2003 ; Galloway et al., 2002 ; Curro et al., 2004 ; Wenger et al., 2010)

Tubulidentés	Agonistes	Dose d'antagoniste	Commentaires
Oryctéropidés			
Oryctéropte du Cap (Orycteropus afer)	Xylazine	<u>Atipamézole</u> : 1 mg pour 3 mg de xylazine	(Nel et al., 2000)
	Détomidine	<u>Atipamézole</u> : 0,5 X la dose de détomidine	(Vodicka, 2004)
	Médétomidine	<u>Atipamézole</u> : 5 X la dose de médétomidine	(Langan, 2003)

Hyracoïdes	Agonistes	Dose d'antagoniste	Commentaires
Procaviidés			
Damans	Médétomidine	<u>Atipamézole</u> : 4 X la dose de médétomidine	(Collins, 2003)

Suite du tableau 2 : Récapitulatif pour les alpha2-adrénergiques : doses antagonistes à utiliser en fonction de l'agoniste et de l'espèce.

Proboscidiens	Agonistes	Dose d'antagoniste	Commentaires
Éléphantidés			
	Xylazine	<u>Atipamézole</u> : 1 mg pour 10 mg de xylazine <u>Yohimbine</u> : 0,05 à 0,125 mg/kg <u>Tolazoline</u> : 0,5 mg/kg	(Kreeger et al., 2002) (Cheeran et al., 2002 ; Sarma et al., 2001) (Kock et al., 1993 ; Raath, 1993)

Périssodactyles	Agonistes	Dose d'antagoniste	Commentaires
Équidés			
Cheval de Przewalski (<i>Equus przewalskii</i>)	Détomidine	<u>Atipamézole</u> : 40 µg/kg ou 0,5 à 1 X la dose de détomidine	(Walzer et al., 2000 ; Petit., 2013)
	Médétomidine	<u>Atipamézole</u> : 200 µg/kg	(Matthews et al., 1995)
Cheval domestique (<i>Equus caballus</i>)	Xylazine	<u>Yohimbine</u> : 0,075 mg/kg <u>Tolazoline</u> : 4 mg/kg	(Plumb, 2011) (LLOYD, TOLAZINE®)
	Détomidine	<u>Atipamézole</u> : 5 X la dose de détomidine	Sédation résiduelle fréquemment observée à cette dose, de même qu'à 10 X la dose, alors que chez les zèbres, une dose de 1 mg d'atipamézole par mg de détomidine est suffisante (Hubbell and Muir, 2006 ; Karmeling et al., 1991 ; ORION, DOMOSSEDAN®)
Hémione (<i>Equus hemionus</i>)	Xylazine	<u>Yohimbine</u> : 0,125 mg/kg	(Kreeger, 1996)
Tapiridés			
	Xylazine	<u>Yohimbine</u> : 0,2 à 0,3 mg/kg <u>Tolazoline</u> : 4 à 6 mg/kg	(Janssen et al., 1996 ; Miller-Edge et al., 1994) (Foester et al., 2000 ; Miller et al., 2000 ; Blanco Marquez and Blanco Marquez, 2004)
	Détomidine	<u>Yohimbine</u> : 0,3 mg/kg <u>Tolazoline</u> : 4,12 mg/kg <u>Atipamézole</u> : 60 µg/kg ou 1 X la dose de détomidine	(Janssen et al., 1996) (Miller et al., 2000) (Mangini et al., 2001)
	Médétomidine	<u>Atipamézole</u> : 60 µg/kg	(Mangini et al., 2001)
Rhinocérotydés			
	Détomidine	<u>Yohimbine</u> : 0,125 mg/kg	Pour les jeunes (Gandolf et al., 2006)
	Médétomidine	<u>Atipamézole</u> : 5 X la dose de médétomidine	(Radcliffe and Morkel, 2007)

Suite du tableau 2 : Récapitulatif pour les alpha2-adrénergiques : doses antagonistes à utiliser en fonction de l'agoniste et de l'espèce.

Artiodactyles	Agonistes	Dose d'antagoniste	Commentaires
Suidés			
Babiroussa (<i>Babryrousa babyrussa</i>)	Xylazine	<u>Yohimbine</u> : 0,14 mg/kg	(James et al., 1999)
Cochon domestique (<i>Sus scrofa domestica</i>)	Médétomidine	<u>Atipamézole</u> : 2 à 5 X la dose de médétomidine	(Nishimura et al., 1992 ; Morris and Shima, 2003)
Espèces sauvages	Médétomidine	<u>Atipamézole</u> : 5 X la dose de médétomidine	(Morris and Shima, 2003)
Hippopotamidés			
	Xylazine	<u>Yohimbine</u> : 0,1 à 0,3 mg/kg	(Miller, 2003)
	Détomidine	<u>Yohimbine</u> : 0,1 à 0,3 mg/kg	(Miller, 2003 ; Morris et al., 2001 ; Dumonceaux et al., 2000 ; Weston et al., 1996)
		<u>Atipamézole</u> : 5 X la dose de détomidine	(Miller, 2007 ; Miller, 2003)
	Médétomidine	<u>Atipamézole</u> : 2 à 5 X la dose de médétomidine	(Miller, 2003 ; Stalder et al., 2012)
Camélidés			
	Xylazine	<u>Yohimbine</u> : 0,125 à 0,25 mg/kg	(Fowler, 2003 ; Fowler, 1989)
		<u>Tolazoline</u> : 0,5 à 5 mg/kg	(Blanco Marquez and Blanco Marquez, 2004 ; Plumb, 2011 ; Fowler, 2003)
	Alpha2-agonistes	<u>Atipamézole</u> : 100 à 200 µg/kg	(Plumb, 2011)
	Détomidine	<u>Tolazoline</u> : 0,5 à 5 mg/kg	(Fowler, 2003)
	Médétomidine	<u>Atipamézole</u> : 4 à 5 X la dose de médétomidine	(Fowler, 2003)
Cervidés			
	Xylazine	<u>Yohimbine</u> : 0,1 à 0,3 mg/kg	(Caulkett and Haigh, 2007 ; Murray et al., 2000 ; Tranquilli et al., 2007 ; Millspaugh, 1995)
		<u>Tolazoline</u> : 2 à 4 mg/kg	(LLOYD, TOLAZINE®)
		<u>Atipamézole</u> : 1 mg pour 10 mg de xylazine	(Arnemo et al., 1993)
	Médétomidine	<u>Atipamézole</u> : 3 à 5 X la dose de médétomidine	(Caulkett et al., 2000 ; Arnemo et al., 1994)

Suite du tableau 2 : Récapitulatif pour les alpha2-adrénergiques : doses antagonistes à utiliser en fonction de l'agoniste et de l'espèce.

Artiodactyles Suite	Agonistes	Dose d'antagoniste	Commentaires
Girafidés			
Girafe (<i>Giraffa camelopardalis</i>)	Xylazine	<u>Yohimbine</u> : 0,1 à 0,2 mg/kg	(<i>Bush et al., 2002 ; Bush, 2003 ; Citino et al., 2006 ; Citino and Bush 2007</i>)
		<u>Atipamézole</u> : 100 à 200 µg/kg ou 1 X la dose de xylazine	(<i>Citino and Bush, 2006</i>)
		<u>Tolazoline</u> : 0,07 mg/kg	(<i>Bush, 2003</i>)
Détomidine		<u>Yohimbine</u> : 0,1 à 0,2 mg/kg	(<i>Bush et al., 2002 ; Bush, 2003 ; Citino et al., 2006</i>)
		<u>Atipamézole</u> : 100 à 200 µg/kg ou 5 X la dose de détomidine	(<i>Citino and Bush, 2006</i>)
		<u>Tolazoline</u> : 0,2 mg/kg	(<i>Bush, 2003</i>)
Médétomidine		<u>Atipamézole</u> : 5 X la dose de médétomidine	(<i>Citino and Bush, 2007</i>)
Okapi (<i>Okapia johnstoni</i>)	Xylazine	<u>Yohimbine</u> : 0,1 à 0,2 mg/kg	(<i>Citino, 1996 ; Raphael, 1999 ; Citino and Bush, 2007 ; Bush, 2003</i>)
		<u>Atipamézole</u> : 120 µg/kg	(<i>Citino and Bush, 2007</i>)
		<u>Tolazoline</u> : 0,5 mg/kg	Inversion possible avec Tolazoline mais incomplète (<i>Citino, 1996 ; Raphael, 1999 ; Citino and Bush, 2007</i>)
Détomidine		<u>Tolazoline</u> : 5 X la dose de détomidine	<i>Fowler, 1989</i>
Médétomidine		<u>Atipamézole</u> : 5 X la dose de médétomidine	(<i>Citino and Bush, 2007</i>)
Bovidés			
Bovins	Xylazine	<u>Yohimbine</u> : 0,07 à 0,25 mg/kg	Dose la plus forte pour les veaux de moins de six mois (0,25 mg/kg) (<i>Tranquilli et al., 2007 ; Plumb, 2011 ; Curro, 2007 ; Schumacher et al., 1997 ; Chave, 2011</i>)
		<u>Tolazoline</u> : 2 à 4 mg/kg	(<i>Klein and Klide, 1989 ; Caulkett and Haigh, 2007 ; LLOYD, TOLAZINE®</i>)
		<u>Atipamézole</u> : 80 à 200 µg/kg ou 1 mg pour 1 à 23 mg de xylazine	(<i>Curro, 2007 ; Chave, 2011 ; Arnemo and Soli, 1993</i>)
Détomidine		<u>Yohimbine</u> : 0,18 à 0,33 mg/kg	(<i>Curro, 2007</i>)
		<u>Atipamézole</u> : 30 à 150 µg/kg ou 0,6 à 6 X la dose de détomidine	Grande variation de la dose (<i>Curro, 2007</i>)
Médétomidine		<u>Atipamézole</u> : 5 X la dose de médétomidine	Attention dosage plus élevé chez le Bongo avec 6 à 8 X la dose (<i>Curro, 2007 ; Chave, 2011 ; Morris, 2001 ; Cooper et al., 2005 ; Chave, 2011</i>)

Suite du tableau 2 : Récapitulatif pour les alpha2-adrénergiques : doses antagonistes à utiliser en fonction de l'agoniste et de l'espèce.

Artiodactyles Suite	Agonistes	Dose d'antagoniste	Commentaires
Antilopes	Xylazine	<u>Yohimbine</u> : 0,1 mg/kg	Certaines morts subites ont été rapportées après antagonisation (Chave, 2011)
		<u>Atipamézole</u> : 1 mg pour 10 mg de xylazine	(Chave, 2011 ; Petit et Poilane, 1989)
	Détomidine	<u>Atipamézole</u> : 3 à 5 X la dose de détomidine	(Portas et al., 2003 ; Petit et Poilane, 1989)
	Médétomidine	<u>Atipamézole</u> : 2,5 à 5 X la dose de médétomidine	(Chave, 2011 ; Portas et al., 2003 ; Citino et al., 2002 ; Morris, 2001 ; Chave, 2011 ; Petit et Poilane, 1989)
Gazelles	Alpha2-agonistes	<u>Atipamézole</u> : 100 µg/kg <u>Tolazoline</u> : 0,5 à 1 mg/kg	Yohimbine possible mais beaucoup moins efficace West, 2007 ;) (West, 2007)
Ovins et caprins domestiques	Xylazine	<u>Tolazoline</u> : 1 à 4 mg/kg	(LLOYD, TOLAZINE® ; Plumb, 2011)
	Alpha2-agonistes	<u>Atipamézole</u> : 100 à 200 µg/kg	(Plumb, 2011)
Ovins et caprins sauvages	Xylazine	<u>Atipamézole</u> : 1 mg pour 10 mg de xylazine	(Shurey and Caulkett, 2006)
	Médétomidine	<u>Atipamézole</u> : 3 à 5 X la dose de médétomidine	(Caulkett and Haigh, 2007 ; Jalanka, 1989 ; Chave, 2011 ; Morris, 2001)

CONCLUSION DES ANTAGONISTES ALPHA2-ADRÉNERGIQUES

Les alpha2 agonistes, tels que la xylazine ou la médétomidine, produisent sédation, analgésie et myorelaxation. Ils sont utilisés pour immobiliser les différentes espèces sauvages et domestiques dans différents buts comme pratiques de soins, déplacements, prélèvements... L'utilisation des alpha2 antagonistes a permis une meilleure maîtrise et une plus grande sûreté de l'anesthésie permettant une inversion des effets avec un réveil et un retour dans son milieu plus rapide.

De nos jours, pour les vétérinaires de parc zoologique en France, l'atipamézole est la molécule la plus facile à obtenir. Seule molécule disponible en France, c'est aussi la plus indiquée car de loin la plus spécifique et la plus affine des substances alpha2-antagonistes. C'est la seule molécule pouvant antagoniser de façon satisfaisante la médétomidine. Utilisable chez la plupart des espèces, généralement à 5 fois la dose de médétomidine, elle s'administre en IM afin de produire une inversion douce et durable de l'anesthésie dans les 10 minutes, la voie veineuse pouvant être utilisée en urgence uniquement et en injection lente. La yohimbine et la tolazoline sont beaucoup plus difficiles à obtenir en France. Peu ou pas efficaces pour antagoniser la médétomidine, elles restent cependant une alternative efficace pour inverser les effets de la xylazine. La yohimbine étant plus efficace chez les félidés et les canidés et la tolazoline chez les équidés et les ruminants.

Dans cette thèse, seuls les principaux alpha2-antagonistes utilisés ont été présentés. Mais il en existe d'autres comme l'idazoxan ou le RX8210027, tout aussi efficaces voire plus efficaces qui méritent d'être plus développés.

Contrairement aux animaux sauvages dans la nature où ceux-ci doivent impérativement rejoindre les leurs le plus rapidement possible, les animaux en captivité n'ont pas forcément besoin d'un réveil immédiat. De plus les modifications brutales cardiovasculaires et respiratoires ne sont pas sans danger (Morts subites chez les antilopes, myopathies ou traumatismes). La pertinence de l'inversion des alpha2-agonistes est donc à évaluer au cas par cas.

B. ANTAGONISTES OPIOÏDES

I. PRÉSENTATION DES OPIOÏDES

Anciennement qualifiés de narcotiques, le terme "opioïdes" est généralement utilisé pour désigner tous les produits chimiques dérivés des composés purifiés de l'opium. C'est le terme qui sera utilisé pour décrire cette classe de molécules tout au long de cette thèse.

1) Les opioïdes dans l'anesthésie de la faune sauvage

Les opioïdes sont des agents immobilisants proches de la morphine et de la thébaïne, deux alcaloïdes issus de l'opium obtenue à partir du jus de pavot (*Papaver somniferum*). Utilisés depuis les années 1960, les opioïdes sont les molécules les plus puissantes utilisées pour l'immobilisation de la faune sauvage.

Ils sont 3,5 fois à plus de 9000 fois plus puissants que la morphine, opioïde de référence. L'étorphine, le fentanyl, le sufentanil, le carfentanil, le thiafentanil ainsi que dans une moindre mesure le butorphanol sont ainsi utilisés pour l'immobilisation de la faune sauvage. Peu utilisés pour leur pouvoir immobilisant en médecine vétérinaire des carnivores domestiques, certaines substances sont beaucoup plus fréquemment utilisées en parc zoologique en France. Leur développement a révolutionné l'anesthésie fixe des grands animaux. Outre leur puissance, ils ont l'avantage majeur d'être antagonisables et ce, de manière spécifique. Ce sont de puissants analgésiques mais par contre, de mauvais relaxants musculaires. Utilisés chez de nombreuses espèces ils sont particulièrement employés et efficaces chez les herbivores.

2) Pharmacologie générale des opioïdes

2.1. Pharmacodynamie

Les opioïdes, qu'ils soient exogènes (fentanyl, étorphine...) ou endogènes (béta-endorphine, enképhaline, dynorphine) agissent en tant qu'agonistes en se fixant à des récepteurs opioïdes retrouvés chez tous les mammifères (cf. Fig.15). Ils agissent directement sur le système nerveux central : la fixation des opioïdes à ces récepteurs, récepteurs mu préférentiellement, provoque une activation de ces derniers entraînant une modulation et une dépression du SNC. Trois types de récepteurs opioïdes ont été identifiés : kappa, delta et mu. Chacun est stéréospécifique et saturable. La diversité des récepteurs opioïdes s'est étendue avec la mise en évidence de l'existence de plusieurs sous-types de récepteur mu, kappa et delta (mu 1, 2, 3, delta 1 et 2, kappa 1a, 1b, 2 et 3). Cependant, la signification fonctionnelle de ces sous-types reste encore peu explorée (Smith and Lee, 2003).

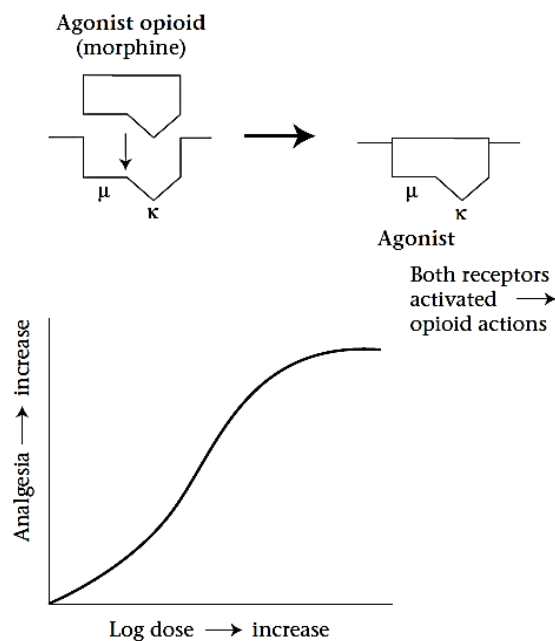


Figure 15 : Effets de l'opioïde-agoniste : Activation du récepteur opioïde grâce à la fixation d'un opioïde agoniste pur (Grimm and Lamont, 2007).

Les récepteurs opioïdes appartiennent à la superfamille des récepteurs liés à une membrane couplés aux protéines G (Smith and Lee, 2003). Ils ont été mis en évidence principalement dans le cerveau, la moelle épinière (Yaksh, 1998 ; Gutstein and Akil, 2001) mais aussi dans les tissus périphériques (cœur, reins, tractus digestif). L'agent opioïde se lie aux récepteurs qui activent des protéines G transmembranaires. Leur activation ouvre les canaux potassiques des membranes des neurones. Il s'ensuit une hyper polarisation du neurone qui devient insensible à toute stimulation et bloque la neurotransmission (Lyon, 2003 ; Inturrisi, 2002). Les récepteurs mu contrôlent l'analgésie supra spinale, la sédation, la dépression du système cardio-pulmonaire et la température corporelle. Ils sont responsables des effets analgésiques et sédatifs ainsi que de la plupart des effets secondaires associés (Kieffer, 1999). Les récepteurs delta participent aussi à l'action antinociceptive. Quant aux récepteurs kappa, ils contrôlent l'analgésie, la sédation sans dépression du système cardio-pulmonaire et la température corporelle.

L'effet des molécules opioïdes sur leurs récepteurs diffère en termes d'activité intrinsèque et d'affinité (cf. rappels). Les opioïdes sont classés en agonistes purs (activité intrinsèque =1), agonistes partiels (activité intrinsèque entre 0 et 1) ou antagoniste (activité intrinsèque = 0). Un agoniste produit un effet dose dépendant avec un plateau avec inconscience et anesthésie alors qu'un agoniste partiel donnera un plateau mais avec une réponse moins importante qu'un agoniste pur et ce, malgré des doses plus importantes.

Les molécules mises sur le marché et responsables d'une immobilisation présentent une affinité plus ou moins importante pour ces récepteurs mu-opioïdes, ce qui détermine leur puissance individuelle ainsi que leur dosage (leur rôle sur les récepteurs delta et kappa diffère selon les substances mais nous importe peu). La morphine est l'opioïde de référence avec lequel est comparée la puissance des différents opioïdes. Elle est moins puissante que ces derniers d'où sa faible utilisation en faune sauvage bien qu'elle soit responsable d'une sédation chez certaines espèces à forte dose (sédation avec 8 mg/kg chez le lapin et 2 mg/kg chez les primates non humains). Toutes les espèces n'ont pas la même sensibilité aux opioïdes : chez le rat (*Rattus norvegicus*), le fentanyl est approximativement 290 fois plus puissant, l'étorphine 1000 fois plus puissante et le carfentanil 9441 fois plus puissant que la morphine. Alors que chez l'humain, l'étorphine est seulement 500 fois plus puissante que la morphine (Kreeger and Arnemo, 2007).

2.2. Pharmacocinétique

2.2.1. Administration et absorption

Les opioïdes sont administrables par de très nombreuses voies (IM, IV, IO, SC, IP...). Ils sont alors absorbés et atteignent le système nerveux central relativement rapidement, après avoir franchi la barrière hémato-méningée. L'administration IV entraîne une absorption quasi-immédiate alors que l'administration orale, transdermique, rectale ou via la muqueuse buccale, entraîne une absorption systémique variable dépendant de différents facteurs (agent opioïde, espèce, température...). L'administration neuraxiale (espace sous-arachnoïdien ou épidural) est la voie d'administration la plus rapide et efficace, de petites doses suffisent pour produire un effet puissant et durable. La rapidité d'action ne dépend pas uniquement de la voie d'administration mais aussi de nombreux facteurs comme l'agent opioïde administré, la dose, l'espèce, l'état physiologique de l'animal, la température corporelle, la présence ou l'absence de la douleur ainsi que la présence ou non de stress.

2.2.2. Métabolisation et élimination

Métabolisés par le foie, ils sont ensuite excrétés dans les urines.

Concernant la métabolisation, différentes voies sont utilisées selon l'agent opioïde ou l'espèce. Par exemple, la glucuroconjugaison est la première voie de conjugaison de l'opioïde morphine chez de nombreuses espèces mais pas chez le chat (*Felis silvestris catus*) : cette espèce est relativement déficiente en certains mécanismes de la glucuroconjugaison (Court and Greenblatt, 1997). Chez le chat, c'est la sulfate-conjugaison qui est la première voie de métabolisme de la morphine. Malgré ces différences, il s'avère cependant que les chats métabolisent efficacement la morphine.

3) Caractéristiques générales et effets secondaires

Les opioïdes sont utilisés pour soulager les douleurs modérées à sévères ainsi que pour l'immobilisation des animaux. Les effets des opioïdes varient en fonction de la molécule, de la dose et de l'espèce : ils seront responsables d'excitation chez certaines espèces et de dépression chez d'autres. Ce sont de puissants analgésiques et sédatifs mais de mauvais myorelaxants, ils sont pour cela fréquemment utilisés en combinaison de molécules telles que les alpha2-agonistes pour y palier. Ils sont aussi responsables de nombreux effets secondaires, variables eux aussi en fonction de l'agent, de la dose ou de l'espèce. Étant donné le peu d'information concernant les espèces de la faune sauvage, la majorité des effets secondaires notés provient d'observations sur les espèces domestiques.

Bien que classés dans les anesthésiques, les opioïdes induisent plus correctement une immobilisation et non une anesthésie. Les animaux auxquels on administre des substances opioïdes continuent souvent à répondre au bruit, au toucher et à d'autres stimulations indiquant qu'ils ne sont pas complètement inconscients, ce qui est une caractéristique de l'anesthésie générale. Seuls, ils n'induisent donc pas une anesthésie satisfaisante. Les interventions chirurgicales ne devraient pas être réalisées sur un animal ayant reçu uniquement des opioïdes.

3.1. Action sur le système nerveux central

Les opioïdes vont entraîner, selon les espèces, une dépression du système nerveux central (sédation) chez le chien (*Canis lupus familiaris*) ou les primates humains et non humains ainsi que sur de nombreuses espèces. Ils vont, au contraire, créer une stimulation du système nerveux central (excitation, hypertonicité ou activité locomotrice spontanée) chez le chat (*Felis silvestris catus*), le cheval (*Equus caballus*), le mouton (*Ovis aries*), le cochon (*Sus scrofa*) ou la vache (*Bos taurus*) (Branson *et al.*, 2001) due à différentes concentration et distribution de chacun des types de récepteurs dans le cerveau (Hellyer *et al.*, 2003).

3.2. Action sur le système respiratoire

Les opioïdes sont responsables d'une dépression respiratoire dose-dépendante principalement due à l'activation des récepteurs μ_2 . Il s'agit d'une diminution de la réponse à l'augmentation de la pression partielle en dioxyde de carbone. Tous les agents ne produisent pas la même intensité de dépression respiratoire et toutes les espèces n'y ont pas la même sensibilité. Par exemple, les primates paraissent relativement résistants aux dépressions respiratoires (Riviere and Papich, 2009) contrairement aux bovidés.

3.3. Action sur le système cardio-vasculaire

La plupart des opioïdes ont des effets minimes sur le rythme et le débit cardiaque ainsi que sur la pression artérielle sanguine. Une bradycardie peut cependant apparaître due à une stimulation vagale médullaire. Ils sont communément utilisés dans des protocoles anesthésiques en médecine humaine et animale pour les patients atteints de cardiopathies.

3.4. Effets secondaires

Les opioïdes entraînent la plupart du temps une hypothermie, agissant sur le système de thermorégulation hypothalamique. Une hyperthermie peut pourtant être induite chez le chat (*Felis silvestris catus*), le cheval (*Equus caballus*) ou les ruminants. Celle-ci est due à une augmentation de l'activité musculaire à la fois en raison d'une excitation du système nerveux central chez ces espèces ainsi qu'aux facteurs de stress (Branson *et al.*, 2001). Les opioïdes sont aussi responsables chez certaines espèces d'effets émétiques (chiens (*Canis lupus familiaris*), chats (*Felis silvestris catus*), ...), de propriétés antitussives ou d'une activité sur le système gastro intestinal diminuant la motilité intestinale (tympanisme ruminal chez les ruminants, colique chez les équidés).

4) Principaux agonistes opioïdes utilisés

4.1. Fentanyl

4.1.1. Pharmacologie

Le fentanyl agit comme tous les opioïdes en tant qu'agoniste des récepteurs mu-opioïdes. Il a une puissance analgésique 100 fois supérieure à celle de la morphine et est 292 fois plus puissant que celle-ci (Fowler, 1978 ; Nielsen, 1999). Moins puissant que l'étorphine ou le carfentanil, il est également beaucoup moins déprimeur du système respiratoire. Administrable en IV, IM, par les muqueuses ou en transdermique, il agit rapidement (haute solubilité lipophile) et permet d'approcher et de manipuler certaines espèces tout en les laissant debout. Rapidement distribué avec un délai d'action dans les 3 à 15 minutes après injection IM, ses effets sont de courte durée (15 à 30 minutes en IV contre 1 heure en moyenne en IM). Il a une demi-vie plasmatique chez l'animal domestique courte de 45 mn chez le chien (*Canis lupus familiaris*) contre 2 heures et 30 minutes chez le chat (*Felis silvestris catus*) en IV. Il est rapidement métabolisé dans le foie et excrété par voie urinaire.

4.1.2. Indications

Le fentanyl est utilisé pour obtenir une sédation debout et une modification du comportement avec des animaux se laissant approcher par l'homme. Efficace pour immobiliser les herbivores, en particulier ceux de petite taille, il reste par contre inefficace sur les équidés et peu fiables sur les éléphants. Il est utilisé seul ou en combinaison avec des sédatifs ou tranquillisants.

4.1.3. Effets secondaires

Ses effets secondaires sont dose-dépendants. Dépression respiratoire, bradycardie, hypotension et vomissements peuvent être observés suite à son administration.

4.2. Carfentanil et Etorphine

Ces deux opioïdes à l'inverse des autres n'ont pas été créés principalement pour leur effet analgésique mais pour la contention et la capture des animaux sauvages. Ce sont des opioïdes extrêmement puissants dont l'utilisation exige la disponibilité immédiate d'antagonistes pas uniquement pour inverser des effets de ces substances chez les animaux, mais aussi par précaution de sécurité dans le cas d'une injection accidentelle à l'humain. Bien que l'étorphine et le carfentanil soient injectés en IM, des études récentes ont montré une administration orale ou transmucosale efficace sur des espèces variées dont l'ours brun (*Ursus arctos*), le tapir brésilien (*Tapirus terrestris*) et le chimpanzé (*Pan troglodytes*). Ils sont de préférence à utiliser en combinaison avec de l'acépromazine, de la xylazine ou de la médétomidine pour ajouter une relaxation musculaire (Kearns *et al.*, 2000 ; Mama *et al.*, 2000 ; Mortenson and Bechert, 2001 ; Pollock and Ramsay, 2003).

4.2.1. Carfentanil

a) Pharmacologie

Le carfentanil est un agoniste mu-opioïde analogue du fentanyl. C'est l'opioïde le plus puissant utilisé en faune sauvage. Il est presque 10000 fois plus puissant que la morphine avec une large marge de sécurité. Après administration en IM, il a un délai d'action très court, avec une induction en 2 à 10 mn après injection. Il possède une demi-vie longue, supérieure à celle de beaucoup d'antagonistes (diprénorphine, naloxone...). Il est pour cela courant d'observer une resédation après antagonisation.

b) Indications

Utilisé seul ou en association avec un sédatif, le carfentanil est principalement employé pour l'immobilisation de grands animaux tels que les rhinocéros, les girafes ou les éléphants. Par contre, il n'est pas adapté aux équidés chez lesquels il provoque une immobilisation brutale avec d'importantes contractions musculaires (Allen, 1989 ; Allen, 1992, Allen, 1994 ; Allen, 1997 ; Klein and Citino, 1995 ; Morris, 1992). Il est responsable d'une sédation et d'une modification du comportement (animaux se laissant approcher par l'homme).

c) Effets secondaires

Ses effets secondaires sont dose-dépendants : bradycardie et hypotension sont couramment rencontrés. Par contre, contrairement à la majorité des opioïdes, il n'est que peu déprimeur du système respiratoire. Une renarcotisation ou des effets agonistes prolongés sont souvent rencontrés lors d'une antagonisation avec des substances pas assez puissantes ou ayant une trop courte durée d'action.

4.2.2. Étorphine

a) Pharmacologie

L'étorphine est un agoniste des récepteurs mu-opioïdes. Grâce à une très haute affinité pour ces récepteurs, elle est 80 à 6000 fois plus puissante que la morphine avec une analgésie 10000 fois supérieure. Responsable d'une action à partir de 2 à 6 minutes pour une action maximum autour des 15 à 30 minutes en IM, elle est responsable d'une immobilisation d'environ 1 heure. Excrétée par les voies hépatique et intestinale, elle subit un recyclage dû à une circulation entérohépatique et est redistribuée à partir des dépôts dans les tissus adipeux, ce qui peut conduire à une renarcotisation de l'animal.

b) Indications

L'étorphine est utilisée principalement pour l'immobilisation et la capture des ongulés, mais surtout pour des gros animaux tels que les éléphants, les girafes, les zèbres ou l'hippopotame (*Hippopotamus amphibius*). Elle produit une sédation et une modification du comportement. Elle est utilisée seule ou en combinaison avec un sédatif, un tranquillisant ou un anti-muscarinique.

c) Effets secondaires

Excitation, dépression respiratoire, bradycardie, stase ruminale et diminution de la motilité intestinale sont rencontrés. Une renarcotisation ou des effets agonistes prolongés peuvent être aussi observés, lors d'une antagonisation avec des substances pas assez puissantes ou ayant une trop courte durée d'action.

4.3. Thiafentanil

4.3.1. Pharmacologie

Le thiafentanil ou A-3080 est l'agoniste mu-opioïde le plus récent, utilisé dans l'immobilisation de la faune sauvage. Il est environ 6 000 fois plus puissant que la morphine, soit de puissance similaire à l'étorphine et moins puissant que le carfentanil (Smith *et al.*, 1993). Il est responsable d'une induction plus rapide (1,6 à 2,3 minutes chez le cerf élaphe (*Cervus elaphus*) en IM) et sa durée d'action est beaucoup plus courte (Stanley *et al.*, 1988 ; Janssen *et al.*, 1991) que le carfentanil ou l'étorphine sur animaux de laboratoires.

4.3.2. Indications

Utilisé avec succès pour l'immobilisation de différentes espèces, cet antagoniste pas encore mis sur le marché reste, pour le moment, réservé à l'expérimentation. Chez le cerf élaphe (*Cervus elaphus*) de même que chez plusieurs espèces africaines, le thiafentanil possède un temps d'induction court en IM (< 2 minutes) et une courte durée d'action (environ 30 minutes) lorsqu'il est employé seul. La récupération observée est dose dépendante mais aucune resédation n'a été observée (Stanley *et al.*, 1988).

4.3.3. Effets secondaires

Pas d'effets secondaires majeurs contrairement aux autres opioïdes.

4.4. Alfentanil, Sufentanil et Rémifentanil

4.4.1. Pharmacologie

Ces trois molécules synthétiques agissent en tant qu'agonistes Mu opioïdes. Ces analogues structuraux du fentanyl, proches du carfentanil, ont été développés afin d'obtenir des analgésies d'action rapide avec une durée prévisible. Le sufentanil par exemple est 4521 fois plus puissant que la morphine soit 10 fois plus puissant que le fentanyl, avec une induction rapide (1 à 3 minutes après injection IV) et une durée d'action moins longue que le fentanyl (Van Bever *et al.*, 1976). Leur temps de demi-vie est plus court que celui du fentanyl : 20 minutes chez le chien (*Canis lupus familiaris*) pour l'alfentanil, 6 et 17 minutes chez le chien et le chat (*Felis silvestris catus*) pour le rémifentanil et moins de 2 h 30 chez le chien en IM pour le sufentanil.

4.4.2. Indications

Ces molécules ont des propriétés sédatives, analgésiques et anesthésiques. Le sufentanil, par exemple, employé premièrement en médecine humaine puis sur les petits animaux de compagnie, n'est que très peu utilisé sur les animaux sauvages (Kreeger and Seal, 1990). Peu de choses ont été publiées à ce sujet sur les espèces de la faune sauvage.

4.4.3. Effets secondaires

Leurs effets secondaires sont similaires à tous les opioïdes mais leur courte durée d'action présente l'avantage d'une récupération rapide.

4.5. Butorphanol : agoniste et antagoniste opioïde

4.5.1. Pharmacologie

Le butorphanol est un agoniste-antagoniste 4 à 7 fois plus puissant que la morphine avec une activité agoniste 10 fois plus puissante que son activité antagoniste. Son action agoniste des récepteurs kappa est responsable des effets cliniques tels que l'analgésie et la sédation modérée. C'est aussi un agoniste des récepteurs delta mais un antagoniste des récepteurs mu (cf. Fig. 16). Administrable via de nombreuses voies (IV, IM, PO...) il est rapidement absorbé et bien distribué dans beaucoup de tissus (foie, reins, intestins, poumons, rate, cœur, tissus adipeux...) malgré un important premier passage hépatique. Il est métabolisé dans le foie et excrété par les reins. Le butorphanol a une demi-vie courte (moyenne < 1 h chez le cheval (*Equus caballus*) et < 2 h chez le chien (*Canis lupus familiaris*)), avec 97 % de la dose éliminés en moyenne en moins de 5 h chez le cheval (IV) et moins de 10 h chez le chien (IM). La demi-vie chez les chats (*Felis silvestris catus*) est plus élevée (4 h en IV, 6 h en SC), 97 % de la dose étant éliminés après environ 30 h. Sa durée d'action dépend donc de l'espèce, du dosage et de la voie d'administration mais reste de courte durée (- de 90 minutes chez les félidés) (Lascelles and Robertson, 2004).

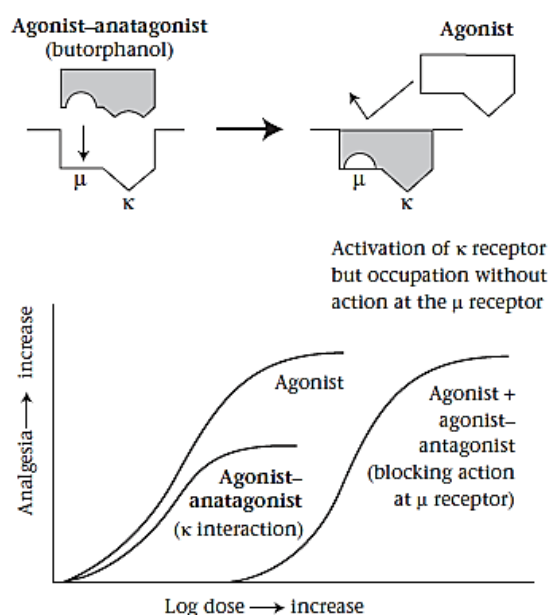


Figure 16 : Effet d'un agoniste-antagoniste opioïde : la fixation de l'agoniste-antagoniste opioïde mixte sur son récepteur, avec activation du site kappa mais non activation du site mu, empêche la fixation d'un agoniste pur (Grimm and Lamont, 2007).

4.5.2. Indications

Le butorphanol est très utilisé en médecine vétérinaire sur toutes les espèces pour diverses raisons (analgésie, prémédication, sédation). Responsable d'une sédation non profonde, son emploi seul reste donc limité aux animaux calmes, non dangereux que l'on peut contenir et pour lesquels les manipulations ne sont pas ou peu douloureuses.

4.5.3. Antagoniste opioïde

A faibles doses, le butorphanol est capable, grâce à son action antagoniste sur les récepteurs mu-opioïdes, d'inverser partiellement un excès de sédation induit par un opioïde mu-agoniste pur. Avec une puissance 40 fois inférieure à celle de la naloxone, il a déjà été par exemple, utilisé pour inverser l'anesthésie des grands félidés. Son utilisation dans ce sens s'est révélée efficace notamment pour le transport d'animaux comme les rhinocéros ou pour lever une détresse respiratoire induite par un opioïde. Il faut cependant être prudent car de hautes doses (> 0,5 mg/kg) de butorphanol peuvent au contraire entraîner l'absence d'effets antagonistes voir même potentialiser la sédation. Il est employé notamment combiné à de l'étorphine pour l'immobilisation des rhinocéros ou des zèbres, et permet selon les études, soit une diminution de la détresse respiratoire et une myorelaxation supérieure, soit une sédation plus rapide à prendre effet et plus marquée (Wenger *et al.*, 2007).

4.5.4. Effets secondaires

Le butorphanol peut provoquer une dépression cardiovasculaire et respiratoire, une excitation locomotrice ou une stase gastro-intestinale selon les espèces. Ces effets restent cependant minimes, inférieurs à ceux induits par les opioïdes purs.

4.5.5. Antagoniser ou pas le butorphanol ?

Le butorphanol, lorsqu'employé en association avec d'autres molécules pour induire une anesthésie, est couramment antagonisé à la fin de l'intervention. Cependant, l'antagonisation n'est pas toujours réalisée. Par exemple, pour les guépards (*Acinonyx jubatus*) en liberté, l'anesthésie induite par une association de médétomidine, butorphanol et midazolam est inversée en utilisant les trois antagonistes respectifs alors que pour les guépards captifs, seul la médétomidine est antagonisée, les effets sédatifs et analgésiques du butorphanol et du midazolam pouvant être bénéfiques à l'animal et donc non inversés. De plus, nombreuses sont les anesthésies en faune sauvage où le butorphanol n'est pas antagonisé et où le réveil est néanmoins satisfaisant.

En pratique, il a été montré suite à une étude sur le serval (*Leptailurus serval*) l'absence totale de différence concernant autant les paramètres physiologiques que le temps de réveil et de récupération entre l'administration à T+45 minutes ou non de naloxone, avec une dose de 0,1 mg de naloxone par mg de butorphanol, soit dans cette étude 0,038 mg/kg en IM de naloxone (Moresco et al., 2009). De nombreuses publications ont par ailleurs montré la présence d'un bon réveil malgré l'absence d'inversion du butorphanol dosé de 0,1 à 0,3 mg/kg. De plus, le butorphanol a une courte durée d'action (inférieure à 90 minutes chez félinés, encore moins longtemps chez les équidés et canidés) (Lascelles and Robertson, 2004). Le butorphanol n'aurait donc pas besoin d'être inversé à la fin d'une procédure à cause de sa courte durée d'action et de ses effets minimes sur le comportement (Robertson, 2005).

Pourtant, une étude sur le loup gris (*Canis lupus*) a montré, au contraire, une efficacité d'antagoniser le butorphanol à une dose de 0,4 mg/kg pour supprimer la sédation qui, sans antagonisation produit un effet visible pendant plus de 2 heures (Kreeger et al., 1989).

En parc zoologique, bien que l'animal anesthésié doive pouvoir être ambulateur le plus rapidement possible, il n'a cependant pas à fuir un prédateur, suivre le mouvement d'un groupe ou chasser. Un effet résiduel du butorphanol n'est pas néfaste pour ce dernier. Il n'est donc pas nécessaire d'antagoniser le butorphanol. Par contre, lors d'utilisation de butorphanol à fortes doses ou concernant les animaux relâchés dans la nature, il reste conseillé d'antagoniser le butorphanol par précaution pour éviter d'avoir une sédation résiduelle.

5) Toxicité

Il faut faire très attention car ces opioïdes sont non seulement très puissants mais aussi potentiellement très toxiques que ce soit pour les animaux comme pour l'homme : fortement dépresseur respiratoire, les indices thérapeutiques (ratio dose létale 50 DL50/dose efficace DE 50) pour le carfentanil par exemple, varie de 16,77 chez les furets domestiques (*Mustela putorius furo*) (Kreeger and Arnemo, 2007 ; Kearns *et al.*, 2000) à 10600 chez les rats (*Rattus norvegicus*) (Van Bever *et al.*, 1976). D'après une étude sur des chimpanzés (*Pan troglodytes*) (le plus proche de l'homme génétiquement) et l'index thérapeutique chez l'humain (estimé à 25-30) (Kreeger and Arnemo, 2007 ; Kearns *et al.*, 2000), 1 ml de carfentanil (à 3 mg/ml) administré en IM ou en IV pourrait suffire à tuer un humain. Des cas concernant un contact par éclaboussures de carfentanil sur le visage sans effet provoqué ont été rapportés. Cependant, il n'y avait pas eu de contact avec les lèvres ou autres muqueuses. Les agents opioïdes immobilisants ne devraient jamais être utilisés lorsque l'on travaille seul ou sans avoir immédiatement un antagoniste sous la main. Concernant l'étorphine, les humains sont particulièrement sensibles : la dose létale de l'étorphine chez l'humain est inférieure à 30 µg. L'apparition rapide d'effets toxiques (2 minutes IM) avec perte de conscience, respiration lente superficielle, cyanose, chute de la pression sanguine, contractions musculaires, coma et mort par dépression respiratoire est possible.

En cas d'empoisonnement accidentel d'un manipulateur, il est préconisé d'administrer 1 ml de naloxone à 0,4 mg/ml de préférence en IV (sinon en IM), le plus rapidement possible, à répéter toutes les 2 à 3 minutes jusqu'à disparition des symptômes. Tout autre antagoniste opioïde pur est potentiellement utilisable à défaut de naloxone.

Les opioïdes sont des molécules puissantes, couramment utilisées en faune sauvage pour leurs effets sédatifs et analgésiques. Cependant, ils possèdent de puissants effets secondaires dose-dépendants non négligeables tels que des perturbations de la thermorégulation, ainsi qu'une forte dépression respiratoire. Utilisés comme agents immobilisants sur les animaux sauvages, ces effets secondaires vont s'ajouter aux nombreux risques concernant l'immobilisation de ces animaux (myopathies, stase digestive...). Cependant, ces effets peuvent être inversés et cela grâce aux antagonistes opioïdes.

II. PRÉSENTATION DES ANTAGONISTES OPIOÏDES

1) Antagonistes des opioïdes dans l'anesthésie de la faune sauvage

Un des plus importants avantages de l'utilisation des opioïdes concernant l'anesthésie des animaux sauvages est leur réversibilité. La possibilité d'inverser l'action des molécules opioïdes et de passer d'un animal immobilisé à un animal debout ayant retrouvé des réflexes et fonctions physiologiques naturelles dans les minutes suivant l'antagonisation a permis un certain degré de contrôle non existant auparavant.

Les antagonistes opioïdes, des plus anciens synthétisés tels que le lévallorphan (plus utilisé à l'heure actuelle) aux plus récents (naltrexone, nalméfène), sont employés ainsi depuis plus de 40 ans et font d'eux des outils indispensables pour la capture d'animaux sauvages. Aujourd'hui ils sont indiqués pour antagoniser les effets d'agonistes opioïdes puissants tels que le fentanyl, l'étorphine, le thiafentanil ou le carfentanil.

Leur emploi pose cependant problème : de nombreux antagonistes ayant des caractéristiques et qualités propres sont utilisables pour inverser différents agonistes, sur différentes espèces, avec différents modes d'administration. Les informations les concernant sont généralement désordonnées, éparpillées, voire même contradictoires. Un récapitulatif faisant le tour de toutes les données disponibles concernant la faune sauvage est nécessaire, avec toujours une référence aux données concernant les animaux domestiques pour lesquels les études sont plus nombreuses.

2) Intérêt : pourquoi antagoniser les effets des agonistes opioïdes ?

L'induction et l'excitation prolongée par les opioïdes sont délétères voire létales pour l'animal immobilisé. Elles sont responsables d'une augmentation de la température, d'une augmentation du rythme cardiaque, d'une acidose métabolique et de myopathie de capture. De plus, les opioïdes sont des dépresseurs respiratoires majeurs. Ces effets, bien que tolérés si contrôlés chez les animaux en bonne santé sont plus problématiques chez les animaux pour lesquels il existe une maladie respiratoire préexistante, une pression intracrânienne élevée ou s'il y a gestation. Ils sont aggravés par la co-administration d'agents sédatifs ou anesthésiques, menant à une dépression respiratoire significative et une hypercapnie (Stoelting, 1999 ; Gutstein and Akil, 2001).

Les causes de mortalités les plus fréquentes avec les opioïdes sont la dépression respiratoire et l'hyperthermie. La disponibilité d'un antagoniste opioïde permet donc d'annuler les effets opioïdes induits et de limiter le risque de défaillance respiratoire et de lésions auto induites. De plus, comme pour les molécules alpha2-adrénergiques, l'antagonisation va permettre de limiter les risques liés à l'immobilisation en elle-même : la diminution du temps d'intervention va diminuer les problèmes associés à un décubitus prolongé (troubles neuromusculaires, ballonnements, hypothermie) et réduire le temps que passe l'animal éloigné de son groupe et donc le risque de rejet et conflits interspécifiques.

3) Pharmacologie générale

Peu d'études pharmacocinétiques et pharmacodynamiques impliquant les antagonistes chez les animaux sauvages ont été menées, la plupart des informations seront donc à prendre en compte par extrapolation à partir d'espèces domestiques ou espèces sauvages proches.

Les antagonistes opioïdes, avec une haute affinité pour les récepteurs opioïdes, sont capables de déplacer les agonistes opioïdes de ceux-ci. Ils agissent par compétition, soit en ayant une affinité supérieure à celle de l'agoniste pour certains sites des récepteurs, soit en étant administrés en quantité supérieure.

Ils sont classés dans deux familles différentes : ceux qui ont un certain degré d'activité intrinsèque (comprise entre 0 et 1) et ont un certain effet sur le SNC sont classés comme agonistes-antagonistes mixtes et les autres n'ayant aucune activité intrinsèque ($\alpha = 0$) sont classés en tant qu'antagonistes purs. Les antagonistes purs (naloxone, naltrexone, nalméfène) sont des substances qui administrées seules sont dépourvues de tout effet agoniste (Gustein and Akil, 2001). Ils vont se fixer au récepteur à la place de l'agoniste mais ne déclencheront pas d'activation du récepteur (cf. Fig. 17). Ils présentent des propriétés antagonistes sur les 3 types de récepteurs et inversent la majorité des effets opioïdes sans effets secondaires. Les autres types d'agonistes sont dits agonistes-antagonistes mixtes (nalorphine, diprénorphine, nalbuphine) car ils agissent de manière antagoniste aux récepteurs mu tout en présentant des propriétés agonistes sur les deux autres types de récepteurs opioïdes. Ce ne sont pas en réalité des antagonistes mu mais des agonistes partiels mu, ayant une activité intrinsèque inférieure à celle des agonistes opioïdes et jouant alors un rôle antagoniste. Ils sont utilisés pour inverser les effets de divers puissants opioïdes. Par contre, à de fortes doses, ils causent des effets agonistes tels que dépression respiratoire et sédation.

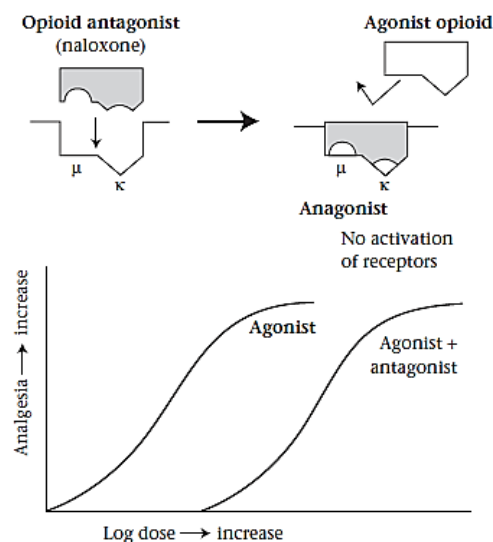


Figure 17 : Effets de l'opioïde antagoniste : fixation de l'antagoniste sur un récepteur opioïde sans l'activer, entraînant l'impossibilité pour l'agoniste opioïde de s'y fixer (Grimm and Lamont, 2007).

Administrables en IV, en SC, en IM, en transcutané ou via les muqueuses, ils vont être absorbés et atteindre rapidement le SNC et être tout aussi rapidement redistribués des tissus hautement perfusés (SNC) aux tissus les moins perfusés (graisses, muscles). Cela entraîne une rapide augmentation suivi d'une rapide diminution des concentrations et effets dans les organes cibles malgré une persistance longue dans l'organisme.

L'injection IV procure une inversion des effets rapides en 1 à 2 minutes, contre 5 à 10 minutes pour l'injection IM avec une récupération plus douce. Ils sont ensuite métabolisés dans le foie et excrétés majoritairement par voie urinaire.

La voie d'administration de l'antagoniste influence beaucoup la récupération, l'IM est responsable d'une respiration contrôlée et douce ce qui est généralement le but recherché (Busch *et al.*, 2002 ; Busch, 2003 ; Lamberski *et al.*, 2004 ; Citino and Bush, 2007). Concernant l'IV, l'administration de l'antagoniste est beaucoup plus rapide mais peut être dangereuse, c'est le cas de la girafe (*Giraffa camelopardalis*) qui va s'exciter et essayer de se lever avant d'être tout à fait prête et peut retomber et se blesser. Au contraire, cette voie sera favorisée par exemple chez le rhinocéros qui, lui, réagit de manière imprévisible suite à une IM avec une réponse souvent lente et incomplète. La dose injectée en IM ou SC procure une libération plus lente et ainsi une période plus longue d'antagonisation permettant de prévenir un recyclage de l'agoniste. L'administration intranasale est une alternative efficace et rapide pour les sédatifs et anesthésiques chez le lapin (Robertson and Eberhart, 1994 ; Lindhardt *et al.*, 2001). Les dosages d'antagonistes opioïdes sont la plupart du temps donnés en ratio mg d'antagoniste par mg d'agoniste. Ces doses indiquées ont été trouvées plus ou moins de manière empirique.

4) Resédation

Un phénomène couramment observé associé à l'utilisation d'antagonistes opioïdes pour l'immobilisation des animaux est la resédation ou renarcotisation. Après un certain temps après l'administration d'un antagoniste, l'animal paraît être à nouveau sous l'influence des agonistes opioïdes. Cela peut arriver assez rapidement ou après 8 à 72 heures après l'épisode d'immobilisation (Miller, 1996). La resédation paraît se dérouler plus fréquemment, mais pas exclusivement, avec l'utilisation du carfentanil (Kreeger and Arnemo, 2007 ; Jessup *et al.*, 1985 ; Kreeger and Seal, 1990). D'après une étude réalisée sur l'oryx d'Arabie (*Oryx leucoryx*) comparant différents protocoles anesthésiques utilisant soit de l'étorphine soit du

carfentanil après inversion à la diprénorphine la renarcose est deux fois plus fréquente après une immobilisation au carfentanil qu'avec l'étorphine (Petit et Poilane, 1989).

La resédation peut être due à un agoniste plus puissant étant métabolisé plus lentement que l'antagoniste, à une libération prolongée des opioïdes lipophiles stockés dans les tissus graisseux ou à la circulation entérohépatique. L'augmentation de la dose d'un antagoniste ne diminue pas habituellement le temps de récupération (Kreeger *et al.*, 1987 ; Mutlow, 2004), mais de hautes doses peuvent prolonger l'antagonisme en maintenant des concentrations sériques à de hautes concentrations. Cette resédation peut être fatale, l'animal pouvant être victime de blessures et de chutes mais aussi, s'il est en liberté, victime de prédateurs. C'est pourquoi lorsqu'on a le choix, on devrait sélectionner l'antagoniste qui est le plus spécifique des récepteurs affectés par les molécules utilisées pour l'immobilisation et avec la plus longue vie biologique dans l'animal.

Toutes les espèces n'ont pas la même sensibilité vis-à-vis des opioïdes et n'ont pas toutes la même tendance à la resédation. Chez les antilopes notamment, elle apparaît plus fréquemment chez les espèces venant de climats arides. Des différences au sein d'une même espèce sont aussi visibles : par exemple, chez les girafes (*Giraffa camelopardalis*), la resédation semble se produire plus fréquemment chez la girafe de Rothschild (*Giraffa camelopardalis rothschildi*), et la girafe d'Afrique du Sud (*Giraffa camelopardalis giraffa*) que chez la girafe réticulée (*Giraffa camelopardalis reticulata*) (Citino and Bush, 2007). De même, chez les rhinocéros, le rhinocéros blanc (*Ceratotherium simum*) paraît plus prédisposé à la resédation que le rhinocéros noir (*Diceros bicornis*) (Kock *et al.*, 1990 ; Portas, 2004). Il n'est pas rare chez certains bovidés, particulièrement chez certaines espèces comme le gaur (*Bos gaurus*), d'observer une resédation 12 à 24 h après l'administration de la naltrexone : agitation, excitation légère, piétinements sont des signes de renarcotisation opioïdes. Il est alors conseillé une administration supplémentaire de 50 % de la dose initiale en IM. Les signes de resédations devraient disparaître dans les 5 à 15 minutes (Curro, 2007).

De plus, lorsqu'un antagoniste est administré au décours d'un agoniste, un phénomène de rebond est classiquement observé, c'est-à-dire que les phénomènes ne reviennent pas exactement à l'état initial avant l'administration d'opioïdes : par exemple en présence d'une stimulation nociceptive, l'administration de naloxone après celle d'un agoniste révèle un état d'hyperalgésie plus intense que celui qui existait avant l'administration de l'agoniste (Guirimand, 1997).

Plusieurs hypothèses expliquent ce phénomène. Toute stimulation nociceptive s'accompagne de la mise en jeu d'opioïdes endogènes. L'administration d'agonistes, puis d'antagonistes modulent la libération de ces substances si bien que le système ne se retrouve jamais dans l'état où il était initialement.

Les antagonistes opioïdes sont des substances qui agissent sur les mêmes récepteurs que les molécules agonistes et vont en inverser les effets. Grâce à elles, il va être possible de lever l'immobilisation plus rapidement que la réponse physiologique. Une resédation peut cependant être observée. Quelles sont les différentes molécules antagonistes opioïdes à disposition et comment les utiliser aux mieux, c'est-à-dire, pour que leur administration soit la plus efficace possible et éviter au maximum une possible resédation ? Nous allons retrouver dans ces prochains chapitres chacune des différentes molécules les plus couramment employées avec en tête de liste les antagonistes opioïdes purs (naltrexone, naloxone, nalméfène) suivi des agonistes-antagonistes mixtes (diprénorphine, nalorphine, nalbuphine).

5) La naltrexone

5.1. Utilisation

La naltrexone est un puissant antagoniste pur, d'action longue, des récepteurs opioïdes. Utilisée en médecine vétérinaire dans le début des années 90, c'est un des antagonistes les plus récemment synthétisés qui ne possède pas de propriétés agonistes connues. Elle est employée avec succès chez un très grand nombre d'espèces pour inverser les effets induits par les opioïdes. C'est surtout l'antagoniste de choix pour les opioïdes ayant une durée d'action longue tels que le carfentanil et l'étorphine. Son mode d'action est identique à celui de la naloxone, mais sa demi-vie est plus longue (plus de 10 heures chez la plupart des espèces), ce qui empêche une renarcotisation de l'animal.

5.2. Chimie

La naltrexone ou (17-(Cyclopropylmethyl)-4,5 α -epoxy-3,14-dihydroxy-morphinan-6-one) est un analogue structural synthétique de la thébaïne. Dérivé de l'oxymorphone, elle diffère de celui-ci par le remplacement d'un groupe méthyl sur l'atome d'azote par un groupe cyclopropylméthyl. Sous forme de chlorhydrate de naltrexone (C₂₀H₂₃NO₄•HCl) proche de la naloxone, elle se présente sous forme de poudre blanche cristalline soluble dans l'eau.

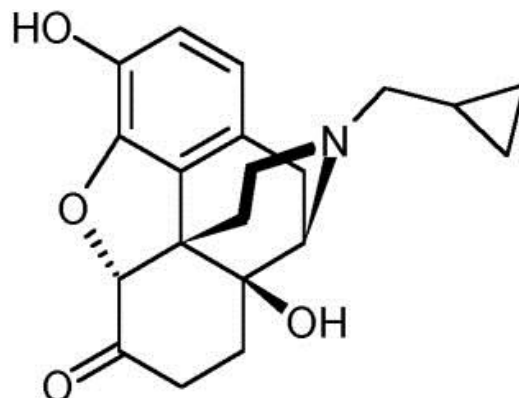


Figure 18 : Structure chimique de la naltrexone

5.3. Pharmacologie

5.3.1. Pharmacodynamie

La naltrexone est un opioïde antagoniste, non sélectif des 3 types de récepteurs opioïdes, ayant un effet pharmacologique long (24 à 72 heures). C'est un antagoniste principalement des récepteurs mu et kappa, et dans une moindre mesure des récepteurs delta. Elle agit en se fixant sur les récepteurs opioïdes du SNC, par compétition avec les opiacés endogènes et exogènes, sans en déclencher l'activation. Elle atténue ou bloque ainsi complètement selon sa quantité, de manière réversible, les effets des opioïdes. Elle a une puissance antagoniste 2 à 9 fois plus élevée que la naloxone et 17 fois plus élevée que la nalorphine (Kreeger and Arnemo, 2007).

5.3.2. Pharmacocinétique

La naltrexone peut être administrée par voie orale, IV, SC ou IM. Administrée par voie entérale, elle est rapidement et presque entièrement absorbée via le tractus gastro-intestinal (96 %) mais elle subit un important premier passage hépatique et présente une faible biodisponibilité de 5 à 40 %. Après son injection, la naltrexone est rapidement distribuée. Selon une étude, une dose de naltrexone de 100 mg chez l'homme, soit 1 à 2 mg/kg, bloque encore 96 % des récepteurs à 24 h, 86,5 % à 48 h et 46,6 % à 72 h.

Après administration IV, la naltrexone agit dans les 30 secondes à 2 minutes pour une récupération complète, aux doses recommandées, en 2 à 20 minutes selon les espèces et l'agoniste. Pour l'animal, selon les espèces, la demi-vie plasmatique est de 3,9 à 10,3 heures (Crabtree, 1984).

La naltrexone est métabolisée ensuite dans le foie principalement en 6-béta-naltrexol grâce à la dihydrodiol déhydrogénase par glucuroconjugaison, ainsi qu'en 2-hydroxy-3-methoxy-6-β-naltrexol et la 2-hydroxy-3-methyl-naltrexone en plus faibles quantités.

Son principal métabolite a une certaine activité antagoniste sur les récepteurs opioïdes et est présent plus longtemps dans le plasma à des concentrations supérieures à celles de la molécule mère (chez l'homme, sa demi-vie plasmatique est de 4 heures pour la naltrexone, 13 heures pour sa forme métabolisée) (Crabtree, 1984).

Concernant son élimination, sa clairance systémique après administration IV est de 3 à 5 L/minute chez l'homme ce qui dépasse le débit sanguin hépatique. Cela laisse à penser qu'une grande partie de la naltrexone est métabolisée (plus de 98 % chez l'homme) et qu'il existe possiblement des sites de métabolisation extra hépatique. La naltrexone a une demi-vie d'élimination lente de 96 heures. Ses métabolites sont éliminés par excrétion urinaire majoritairement (70 % en 24 heures) et intestinale en faibles quantités (< 0,5 %).

5.4. Indications et contre-indications

5.4.1. Indications

En médecine humaine, la naltrexone est utilisée comme inhibiteur des opiacés (endogènes et exogènes) dans le traitement des toxicomanies aux opiacés et de l'alcoolisme chronique. C'est aussi l'antagoniste de choix pour toute exposition accidentelle aux puissants agonistes opioïdes chez l'humain, grâce à une marge thérapeutique importante et une longue durée d'action limitant la resédation.

En médecine vétérinaire, la naltrexone est principalement utilisée en faune sauvage pour bloquer les récepteurs opioïdes et annuler les effets d'agonistes opiacés puissants tels que l'étorphine et le carfentanil. C'est le seul antagoniste capable d'inverser correctement les effets du carfentanil et ce, sur une longue période, permettant de prévenir, à dose suffisante, toute renarcotisation. Elle est utilisable pour antagoniser de manière complète la sédation et l'analgésie induite mais peut aussi, à plus faible dose, uniquement inverser la dépression respiratoire en diminuant la profondeur de l'analgésie chez différentes espèces comme le lamantin de Floride (*Trichechus manatus latirostris*) (Chittick and Walsh, 2007). Elle est aussi retrouvée employée pour le traitement des troubles du comportement animal (compulsivité, automutilation) chez les chiens (*Canis lupus familiaris*), les chats (*Felis silvestris catus*) et certains oiseaux.

5.4.2. Contre-indications et précautions

Il n'y a aucune contre-indication vraie connue à l'utilisation de la naltrexone en médecine vétérinaire contrairement en humaine où elle est contre-indiquée chez les patients ayant des troubles hépatiques (insuffisance hépatique, hépatite). Il faut cependant être prudent dans l'administration de cette molécule aux animaux atteints d'insuffisance hépatique ainsi qu'aux animaux insuffisants rénaux. Bien qu'excrétée dans le lait, aucune toxicité chez les nouveau-nés n'a été mise en évidence. Son utilisation n'est donc pas contre-indiquée durant l'allaitement.

Les opioïdes utilisés pour l'immobilisation étant de puissants analgésiques, il est donc important de prévoir un relai si nécessaire.

Grâce à sa longue durée d'action, les renarcotisations ne sont que rarement rencontrées, contrairement au cas de la naloxone ou de la diprénorphine. Cependant, il faut faire attention à l'utiliser en quantité suffisante, surtout pour antagoniser le carfentanil car ce dernier a une demi-vie plus longue que la naltrexone (222 minutes pour la naltrexone contre 462 minutes pour le carfentanil en IM chez l'éland commun (*Taurotragus oryx*) (Cole *et al.*, 2006). A faible dose, une inversion complète des effets pourra être observée mais une resédation peut apparaître rapidement après. Plus la dose de naltrexone sera grande et plus son effet durera dans le temps. Par exemple, 50 mg de naltrexone bloquera les effets pharmacologiques de la morphine chez l'humain jusqu'à 24 h. En doublant la dose de naltrexone, cela procurera un blocage pour 48 h et en triplant, de 72 h (Kreeger and Arnemo, 2007).

Le dosage pour antagoniser le carfentanil par exemple est généralement de 100 mg de naltrexone par mg de carfentanil. En dessous de ce ratio, il y a un risque de renarcotisation (Miller *et al.*, 1996). Ce seuil varie légèrement en fonction des espèces : un ratio de 100 est nécessaire pour les wapitis (*Cervus elaphus nelsoni*) alors qu'un ratio minimum de 90 mg de naltrexone par mg de carfentanil est nécessaire chez le bison des bois d'Amérique du Nord (*Bison bison athabascae*) (Haigh and Gates, 1995). Par contre, si les animaux doivent être de nouveau immobilisés avec des opiacés dans les 24 heures ou moins après administration d'une dose de naltrexone, l'opiacé utilisé sera moins efficace. Il est donc préférable d'attendre 24 à 48 h avant de tenter de ré-immobiliser un animal aux opiacés, ou alors il est judicieux de s'orienter sur d'autres classes de molécules anesthésiques telles que les alpha2-adrénergiques.

Les doses indiquées en ratio sont fréquemment inférieures aux dosages recommandés. Par exemple chez les rhinocéros, la naltrexone utilisée à un ratio de 12,5 mg de naltrexone par mg d'étorphine ne pose aucun problème. Cependant, des signes de reste de sédation ont été rapportés chez le rhinocéros blanc (*Ceratotherium simum*) et un minimum de 40 mg de naltrexone pour 1 mg d'étorphine est recommandé pour prévenir toute renarcotisation (Rogers, 1993 ; Kock *et al.*, 1995 ; Portas, 2004).

Une inversion à seulement 50 fois la dose de carfentanil en IV est suffisante chez le cheval de Przewalski (*Equus przewalskii*) sans resédation observée (Allen, 1992).

5.4.3. Toxicologie

Aux doses recommandées, la naltrexone n'est pas toxique. De même, à hautes doses elle est relativement sûre : une dose de naltrexone administrée chez le wapiti des Montagnes Rocheuses (*Cervus elaphus nelsoni*) à 500 fois la dose de carfentanil n'a provoqué aucune toxicité (Miller *et al.*, 1996). Quant à la médecine humaine, des hommes ayant reçu 800 mg de chlorhydrate de naltrexone par jour pendant une semaine n'ont montré aucun signe de toxicité.

Une embryotoxicité et une hépatotoxicité doses-dépendantes ont été mises en évidence : la naltrexone est responsable, à partir de 30 mg/kg/jour d'une embryotoxicité et, à partir de doses de 100 mg/kg/jour, d'une augmentation significative des pseudo-gestations et d'une diminution du taux de grossesse chez les rats (*Rattus norvegicus*). Son utilisation est donc conseillée avec précaution chez les femelles gestantes. Par contre, aucun effet tératogène n'a été mis en évidence après une étude sur des rats et des lapins pendant la période d'organogenèse avec des doses allant jusqu'à 200 mg/kg/jour PO (32 et 65 fois la dose thérapeutique recommandée, respectivement).

L'hépatotoxicité dose-dépendante a déjà été décrite plusieurs fois chez l'homme : le chlorhydrate de naltrexone ne semble pas être hépatotoxique aux doses recommandées mais il a la capacité de causer des dommages hépatocellulaires lorsqu'il est administré en doses excessives. Cette dose hépatotoxique n'est pas exactement déterminée.

De même, à très hautes doses (> 1 g/kg), hypersalivation, dépression, activité réduite, tremblements et convulsions peuvent être observés. La DL50 chez le chien (*Canis lupus familiaris*) avec injection SC est de 200 mg/kg, et respectivement 1,1 g/kg et de 3 g/kg chez la souris (*Mus musculus*) et le singe PO avec des mortalités liées à des convulsions cloniques ou toniques et / ou une insuffisance respiratoire (Plumb, 2011).

5.4.4. Effets secondaires et indésirables

Aux doses recommandées la naltrexone ne provoque que rarement des effets secondaires. Certains patients présentent cependant des douleurs abdominales, des nausées, des vomissements, de la diarrhée et de l'excitation.

5.5. Modalités d'administration et dosages

5.5.1. Voie et mode d'administration

a) Voie d'administration

La naltrexone peut être administrée en IV, en IM, en SC, ou par voie intranasale.

La voie IV agit plus rapidement. Pratique, elle permet une récupération rapide de l'animal, avec une diminution des risques liés à un réveil prolongé (chutes, lésions auto induites, myopathies...). Cette voie est recommandée dans les situations d'urgence de type dépression respiratoire sévère. Par contre, par cette voie, la naltrexone est plus rapidement éliminée de l'organisme et agira moins longtemps. Cette voie est donc de préférence à utiliser en dose suffisante et pour des agonistes avec une demi-vie inférieure ou égale à celle de la naltrexone, donc pour l'étorphine, le fentanyl ou le butorphanol.

La voie IM permet une récupération plus douce un peu moins rapide qu'en IV. Elle sera à préférer pour le carfentanil ayant une longue demi-vie ainsi que sur les espèces ayant tendance à présenter une resédation comme la girafe (*Giraffa camelopardalis*).

La voie intranasale est une alternative intéressante à l'IM. Cette voie, étudiée chez le cerf de Virginie (*Odocoileus virginianus*), ne présente pas de différence significative avec la voie IM (SHURY *et al.*, 2010). La voie SC est aussi une alternative à la voie IM, car sa pharmacocinétique est proche de celle de l'IM avec une absorption légèrement moins rapide.

Dans la littérature, on mentionne aussi l'administration combinée de deux voies, avec notamment la combinaison moitié IM moitié IV ou $\frac{1}{4}$ en IV et $\frac{3}{4}$ en SC. L'idée d'administrer une partie de la dose en IV pour avoir un réveil plus rapide et une partie en IM ou SC pour une action prolongée se défend. Utilisée notamment chez le cerf mulot (*Odocoileus hemionus*) selon cette combinaison de voies, l'inversion est inférieure à 1 minute et aucune renarcose n'a été observée (Wolfe *et al.*, 2004). Cependant, une étude de 2004 sur les chèvres (*Capra aegagrus hircus*) suggère qu'il n'y a aucun avantage à diviser la dose (Mutlow *et al.*, 2004). En effet, le temps de relevé chez ces chèvres est légèrement plus court suite à l'injection IV ou IV/IM qu'avec l'injection IM seule. Par contre, aucune différence significative concernant les paramètres pharmacocinétiques de la naltrexone n'a été observée que la dose soit divisée en deux voies ou entièrement en IV ou IM (hormis le fait d'une récupération plus douce en IM) (Mutlow *et al.*, 2004).

b) Délais et mode d'administration

La naltrexone est administrée fréquemment en une injection unique.

Si un agent dissociatif tel que la kétamine a été utilisé pour l'induction de l'anesthésie, il est conseillé comme pour les alpha2-antagonistes d'attendre un minimum de 30 minutes à 45 minutes après la dernière injection de kétamine. Cela permet à l'animal de métaboliser et d'éliminer suffisamment la kétamine et d'avoir un réveil doux et complet.

5.5.2. Dosage en fonction de l'agoniste

a) Fentanyl

La naltrexone est très rarement utilisée pour inverser les effets du fentanyl.

Peu de données existent à ce sujet. Cependant, une utilisation à un ratio de 2 mg de naltrexone par mg de fentanyl est efficace chez la loutre de mer (*Enhydra lutris*).

b) Carfentanil

La naltrexone est très fréquemment et même vivement recommandée pour inverser les effets du carfentanil.

La dose la plus couramment employée suit le ratio de 100 mg de naltrexone par mg de carfentanil. Cependant la dose dépend de l'espèce et de la situation. Par exemple, il est conseillé d'utiliser la naltrexone à dose de 100 mg par mg de carfentanil pour les rhinocéros captifs contre 150 pour les rhinocéros en liberté, afin d'avoir une plus grande marge de sécurité et diminuer davantage les risques de resédation. Le dosage n'est pas forcément évident car une dose très importante ne provoquera pas une meilleure inversion ni plus d'effets secondaires visibles mais coûtera plus cher alors qu'une dose insuffisante fournira un réveil identique mais avec une resédation pouvant survenir ensuite. Des doses nettement supérieures ou inférieures aux doses nécessaires ont été ainsi trouvées dans la littérature allant de 25 mg de naltrexone par mg de carfentanil à 500 mg de naltrexone par mg de carfentanil chez le Wapiti des Montagnes rocheuses (*Cervus elaphus nelsoni*) (Miller, 1996) . Il faut donc trouver le juste milieu. Ainsi une dose de 100 mg de naltrexone par mg de carfentanil est suffisante pour de nombreuses espèces comme le chimpanzé (*Pan troglodytes*), l'okapi (*Okapia johnstoni*), les cerfs, les antilopes, les gazelles ou le buffle. Des doses supérieures sont trouvées chez le bison d'Amérique (*Bison bison*) (100 à 125 mg de naltrexone par mg de carfentanil) ou l'élan d'Alaska (*Alces alces gigas*) (171 mg de naltrexone par mg de carfentanil) et des ratios moindres allant dans certaines études de 50/1 chez le cheval de Przewalski (*Equus przewalskii*) à 90/1 chez le grizzly (*Ursus arctos horribilis*) et chez le bison des bois (*Bison bonasus*) sont retrouvées dans diverses études et protocoles anesthésiques.

c) Étorphine

La naltrexone est fréquemment utilisée pour inverser de manière efficace les effets de l'étorphine.

Concernant la faune sauvage, elle est fréquemment indiquée à la dose de 40 mg de naltrexone par mg d'étorphine mais même au sein de chaque espèce on trouve un large éventail de données concernant son dosage. Des ratios antagoniste/agoniste de 40/1 à 100/1 sont employées chez l'éléphant ou encore des ratios de 30/1 à 100/1 sont employées chez la girafe.

Selon les espèces, on trouve des doses allant de 15 chez les antilopes à 100 mg de naltrexone par mg d'étorphine pour le zèbre de Grévy (*Equus grevyi*), le watusi (*Bos primigenius taurus*) ou la hyène, voire même 125 mg de naltrexone par mg d'étorphine pour la girafe (*Giraffa camelopardalis*).

d) **Thiafentanil**

La naltrexone est couramment utilisée pour inverser de manière efficace les effets du thiafentanil.

Elle est fréquemment employée à une dose de 10 mg de naltrexone par mg de thiafentanil (buffle africain (*Syncerus caffer*), gaur (*Bos gaurus*)) mais est utilisée à dose de 30 mg par mg de thiafentanil chez la girafe (*Giraffa camelopardalis*), les antilopes ou l'impala (*Aepyceros melampus*).

e) **Sufentanil**

La naltrexone est utilisée pour inverser de manière efficace les effets du sufentanil.

Il existe peu d'études à ce sujet mais un emploi à la dose de 10 mg de naltrexone par mg de sufentanil s'est révélé satisfaisant et suffisant pour inverser l'anesthésie l'élan d'Alaska (*Alces alces gigas*).

f) **Butorphanol**

La naltrexone est couramment utilisée pour inverser les effets du butorphanol de manière efficace.

Concernant la faune sauvage, les doses de naltrexone en fonction de la dose de butorphanol varient d'un facteur 10 en fonction des études et vont de 0,25/1 pour l'otarie de Californie (*Zalophus californianus*) à 16/1 pour le banteng (*Bos javanicus*). Généralement employée à dose de 1 mg de naltrexone par mg de butorphanol, chez de nombreuses espèces (guépard (*Acinonyx jubatus*), lamantin de Floride (*Trichechus manatus latirostris*), tapir de Baird (*Tapirus bairdii*), okapi (*Okapia johnstoni*), bongo (*Tragelaphus eurycerus*)), elle se révèle efficace et suffisante. Des doses supérieures avec un ratio de 4/1 chez le tapir du Brésil (*Tapirus terrestris*) et l'hippopotame (*Hippopotamus amphibius*) ou de 2/1 chez la girafe (*Giraffa camelopardalis*) sont néanmoins retrouvées dans la littérature. Il est à rappeler qu'il

n'est pas forcément nécessaire d'antagoniser le butorphanol, un effet résiduel n'étant pas néfaste pour les animaux de parcs zoologiques. Par contre, lors d'utilisation de butorphanol à fortes doses ou concernant les animaux relâchés dans la nature, il est conseillé d'antagoniser le butorphanol pour éviter d'avoir une sédation résiduelle.

5.5.3. Dosage en fonction de l'espèce – Annexe 5

Les différents dosages de la naltrexone issus des données bibliographiques en fonction de l'espèce et de l'agoniste sont répertoriés dans le tableau en annexe 5.

5.6. Médicaments disponibles pour les vétérinaires en France

5.6.1. Médicaments à usage vétérinaire en France

Pas de médicaments disponibles actuellement.

5.6.2. Médicaments à usage humain en France

Pas de médicaments injectables disponibles actuellement.

5.6.3. Médicaments à usage vétérinaire à l'étranger

Au 1^{er} janvier 2014

TREXONIL ® - WILDLIFE – États-Unis

6) La naloxone

6.1 Utilisation

La naloxone est un antagoniste pur des récepteurs opioïdes. Grâce à une affinité supérieure à celle des agonistes pour les récepteurs opioïdes, elle se lie à ces derniers sans en déclencher l'activation et en inverse les différents effets tels que la sédation et l'analgésie. Utilisée avec succès chez de très nombreuses espèces animales et chez l'homme, elle est efficace pour lever les dépressions respiratoires ainsi que pour inverser une anesthésie provoquée par les opioïdes. Par contre, sa durée d'action est assez courte, et une resédation, lors de l'emploi suite à un agoniste ayant une longue demi-vie, peut être rencontrée.

6.2 Chimie

La naloxone est un analogue de synthèse d'oxymorphone. Elle en diffère en ce que le groupe méthyle sur l'atome d'azote est remplacé par un groupe allyle. Son nom naloxone vient en fait d'une association de la N-allyl et de l'oxymorphone. Elle se présente sous forme de chlorhydrate de naloxone ($C_{19}H_{21}NO_4 \cdot HCl$), poudre blanche soluble dans l'eau, les acides dilués et les alcalins forts, légèrement soluble dans l'alcool, pratiquement insoluble dans l'éther et le chloroforme. Elle présente un pKa de 7,94 et un pH variant entre 3 et 4,5 selon les formes commercialisées.

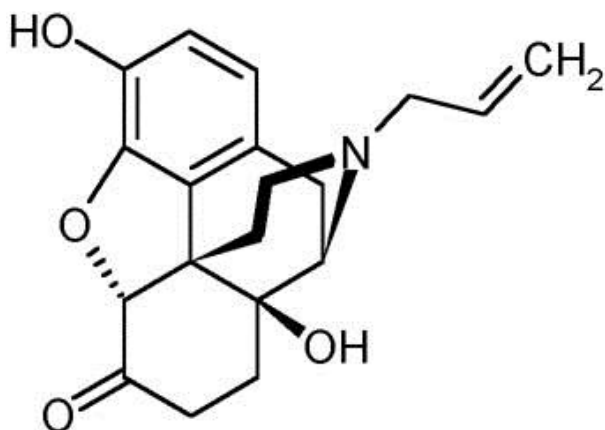


Figure 19 : Structure chimique de la naloxone

6.3 Pharmacologie

6.3.1. Pharmacodynamie

La naloxone est un antagoniste opioïde pur et spécifique des 3 types de récepteurs opioïdes sans effet agoniste. Elle agit par compétition avec une affinité particulièrement élevée pour les récepteurs mu-opioïdes, et inverse les effets des opioïdes endogènes et exogènes (analgésie, sédation, dépression respiratoire). Son action dépend de la dose, de la puissance de l'opioïde à antagoniser et de l'intervalle séparant l'injection des deux produits. Administrée seule, elle est dépourvue de propriétés pharmacologiques propres. Suivant l'administration d'un opioïde, la naloxone inverse la plupart des effets tels que sédation et analgésie. La plupart car, par exemple, elle n'inverse pas l'effet émétique de l'apomorphine chez le chien. A hautes doses, elle possède aussi une activité sur les mécanismes dopaminergiques et agit comme antagoniste des récepteurs GABA sur lesquels elle a une activité convulsivante (100 mg/kg chez la souris (*Mus musculus*) nécessaire) (IPCS INCHEM).

6.3.2. Pharmacocinétique

La naloxone peut être administrée par voie orale, en IV, en IM, en SC voire en transmucoale. L'administration entérale, malgré une absorption rapide, présente une biodisponibilité systémique faible en raison d'un premier passage hépatique. Des doses plus importantes sont alors à prévoir par rapport aux autres voies pour obtenir le même effet.

La rapidité de l'antagonisation par la naloxone dépend de la cinétique de l'opioïde qui nécessite d'être inversé sur le récepteur. Plus l'agoniste aura une forte affinité pour ses récepteurs, plus son déplacement de ces derniers sera longue et plus l'antagonisation prendra du temps (Olofsen *et al.*, 2010). En moyenne, après administration parentérale, son délai d'action varie de 30 secondes à 2 minutes après administration IV, contre 2 à 10 minutes après administration IM ou SC.

La naloxone est ensuite rapidement distribuée dans l'organisme. Traversant rapidement la barrière hémato-méningée, elle est distribuée dans tout le corps avec de fortes concentrations dans le cerveau en particulier, les reins, la rate, les muscles squelettiques, le poumon et le cœur. La diffusion de la naloxone au niveau cérébral est très bonne : aux concentrations sériques maximales (soit 15 minutes après injection IM), les concentrations cérébrales sont 1,5 fois plus élevées que les concentrations plasmatiques (Ngai *et al.*, 1976). Elle est capable aussi de traverser la barrière placentaire. Les études de la pharmacocinétique de la naloxone par voie intraveineuse ont été réalisées chez le rat (*Rattus norvegicus*), le lapin et le chien (*Canis lupus familiaris*) : la concentration sérique de naloxone trouvée 5 minutes après l'injection est similaire chez le rat et le chien (IPCS INCHEM). Par contre, sa demi-vie est moins longue chez le rat (30 minutes) que chez le chien (71 minutes). L'absorption et la distribution sont donc de vitesse similaire chez le rat et le chien mais la vitesse d'élimination varie en fonction de l'espèce.

La naloxone est rapidement métabolisée, d'où une courte durée d'action (20 à 45 secondes après injection IV contre 2 à 3 heures après IM ou SC chez l'humain).

La naloxone est métabolisée dans le foie selon un cycle entérohépatique, principalement par glucuroconjugaison avec la naloxone-3-glucuronide comme principal métabolite chez tous les mammifères. Chez l'homme, la demi-vie plasmatique chez l'adulte varie entre 30 à 45 minutes et 81 à 90 minutes selon les études. Ce temps est augmenté chez les nouveau-nés avec une demi-vie plasmatique après IV 2 à 3 fois plus longue que celle rapportée chez l'adulte (Moreland *et al.*, 1980).

L'élimination de la naloxone et de ses métabolites se fait par voie urinaire. Après une administration orale ou intraveineuse, environ 25 à 40 % du médicament sont excrétés sous forme de métabolites dans l'urine dans les 6 heures, 50 % dans les 24 heures, et 60 à 70 % en 72 heures.

6.4. Indications et contre-indications

6.4.1. Indications

En médecine humaine, la naloxone est utilisée principalement pour inverser de façon partielle ou complète la dépression secondaire aux opioïdes (naturels ou synthétiques) comme la méthadone. Elle inverse également certains agonistes-antagonistes mixtes tels que la nalbuphine ou le butorphanol. Elle est aussi indiquée pour diagnostiquer un surdosage aigu d'opioïdes suspecté ou connu. Elle commence aussi à être utilisée comme traitement d'appoint pour augmenter la pression artérielle dans le traitement du choc septique et dans d'autres domaines tels que le choc cardiogénique et les septicémies pour combattre l'hypovolémie.

En médecine vétérinaire, elle est utilisée presque exclusivement pour contrer les effets déprimeurs et anesthésiques des opioïdes comme le butorphanol, le fentanyl ou l'étorphine. Comme en médecine humaine, elle commence à être utilisée pour traiter sepsis et chocs hypovolémiques ou cardiogéniques.

6.4.2. Contre-indications et précautions

Il n'y a pas de contre-indication propre. Par contre, l'administration de la naloxone doit être évitée ou administré avec prudence chez les animaux atteints de défaillances cardiovasculaires graves car la brutale inversion des effets hémodynamiques des morphinomimétiques peut entraîner une hypertension artérielle et une tachycardie. Elle est aussi à éviter sur les animaux longtemps traités aux opioïdes ayant développé une certaine dépendance. Dans ce dernier cas, des doses moindres doivent être utilisées. De même, concernant les maladies telles que l'insuffisance rénale ou les hépatopathies, l'innocuité et l'efficacité de la naloxone n'ont pas été cliniquement établies. Il faut donc rester prudent lors de l'utilisation sur les animaux concernés.

Il faut être particulièrement prudent sur son utilisation si l'on compte sur l'effet non seulement anesthésique mais aussi analgésique des opiacés notamment concernant des chirurgies lourdes : des doses excessives de naloxone chez les patients en post-opératoire peuvent entraîner une inversion significative de l'analgésie et causer des troubles indésirables comme hypotension, tachycardie ventriculaire, fibrillation, dyspnée, œdème pulmonaire et arrêt cardiaque.

Il est important de prendre aussi en considération le fait que la naloxone a une durée d'action courte (30 minutes en moyenne en IV) pouvant être inférieure à la durée d'action de l'agoniste opioïde qu'elle inverse : une renarcotisation peut survenir à partir de 15 à 30 minutes post-administration. Cette renarcotisation est plus fréquemment observée lors de l'antagonisation d'opioïdes ayant une longue demi-vie comme l'étorphine ou encore plus fréquemment le carfentanil. Encore plus important que l'utilisation d'une dose suffisante, il est primordial d'assurer un bon monitoring et/ou de prévoir des ré-administrations en bolus. L'utilisation d'une perfusion permet de prolonger l'action de la naloxone mais est non applicable sur animaux sauvages.

6.4.3. Toxicologie

Aucune toxicité n'a été observée aux doses recommandées.

Des études sur la toxicité aiguë de la naloxone réalisées chez la souris (*Mus musculus*), le rat (*Rattus norvegicus*) et le chien (*Canis lupus familiaris*) ont observé, pour une administration IV, une DL50 de respectivement 150 mg/kg, 109 mg/kg et 80 mg/kg (IPCS INCHEM). Pour des rats nouveau-nés (24 h de vie) la DL50 était de 260 mg/kg avec une administration SC (IPCS INCHEM). La dose maximum non toxique en SC chez le rat a été trouvée aux alentours des 50 mg/kg (IPCS INCHEM). Une dose de 200 mg/kg en SC chez ces derniers entraîne trémulations, convulsions et ptyalisme. Des doses quotidiennes de 0,2 mg/kg pendant 16 jours en IV chez le chien et de 5 mg/kg pendant 30 jours en SC ne causent aucune toxicité, cependant, une dose SC de 20 mg/kg produit des trémulations et de la léthargie chez le singe.

La naloxone n'a jamais été observée comme tératogène lors des études chez la souris (*Mus musculus*), le rat (*Rattus norvegicus*) ou le lapin : les études de reproduction menées chez la souris et le rat à des doses 4 à 8 fois la dose indiquée en humaine (10 mg / jour pour 50 kg d'humain) n'ont démontré aucun effet tératogène ou embryotoxique dû à la naloxone. Aucune étude concernant un possible effet mutagène n'a été publiée.

6.4.4. Effets secondaires et indésirables

La naloxone ne provoque que très rarement l'apparition d'effets néfastes lorsqu'utilisée aux doses recommandées. Ayant une très large marge de sécurité, il arrive cependant, à très fortes doses ou lors de brusques renversements de la dépression opioïde, les effets secondaires possibles suivants : nausées, agitation, vomissements, augmentation de la pression artérielle, convulsions, tremblements, tachycardie ventriculaire et fibrillation, œdème pulmonaire voire arrêt cardiaque.

6.5. Modalités d'administration et dosages

6.5.1. Voie et mode d'administration

a) Voie d'administration

La naloxone peut être administrée en IV, en IM, en SC et en transmuqueuse.

La voie IV agit plus rapidement. Pratique, elle permet une récupération rapide de l'animal, avec une diminution des risques liés à un réveil prolongé (chutes, blessures, myopathies...). Cette voie est recommandée dans les situations d'urgence de type dépression respiratoire sévère. Par contre, par cette voie, la naloxone est plus rapidement éliminée de l'organisme et agira moins longtemps. Elle n'est donc pas la plus indiquée pour antagoniser des opioïdes ayant une longue demi-vie comme l'étorphine ou le carfentanil.

La voie en IM permet une récupération plus douce un peu moins rapide qu'en IV. Elle sera à préférer pour l'étorphine et le carfentanil. La voie SC est aussi une alternative à la voie IM, car sa pharmacocinétique est proche de celle de l'IM avec une absorption légèrement moins rapide. La naloxone peut être aussi administrée en transmuqueuse : administrée en sublingual aux nouveau-nés après césarienne présentant une dépression respiratoire provoquée par l'administration à la mère d'un agoniste opioïde, elle donne de bons résultats.

Dans la littérature l'utilisation combinées de deux voies, avec notamment la combinaison moitié IM moitié IV ou moitié SC moitié IV. Une étude de 2004 concernant la naltrexone, un antagoniste opioïde proche de la naloxone, sur les chèvres (*Capra aegagrus hircus*) suggère qu'il n'y a aucun avantage à diviser la dose (Mutlow *et al.*, 2004).

b) Délais et mode d'administration

Fréquemment administrée à l'aide d'une injection unique en médecine vétérinaire, il est indiqué en médecine humaine d'injecter ml par ml en IV lente (1ml/15s) toutes les 2 minutes jusqu'à obtenir une ventilation spontanée suffisante.

La durée d'action de certains opioïdes pouvant excéder celle de la naloxone, une étroite surveillance de signe de renarcotisation est à prévoir et des doses répétées peuvent être nécessaires. Il est aussi possible pour éviter une renarcotisation de la passer en perfusion intraveineuse : en médecine humaine, on utilise une perfusion avec une concentration de 0,004 mg de naloxone/ml de solution perfusée soit 2 mg de chlorhydrate de naloxone dans 500 ml de solution (NaCl 0.9 % ou glucose 5 %) et la vitesse d'administration doit être adaptée en fonction de la réponse du patient. Bien que pratique en théorie, il n'est pas possible de pouvoir adapter ce type de protocole sur des animaux sauvages.

6.5.2. Dosage en fonction de l'agoniste

a) Fentanyl

La naloxone est utilisée pour inverser les effets du fentanyl de manière efficace.

Contrairement à la naltrexone qui est dosée en fonction de la dose d'agoniste administré, la naloxone est presque toujours retrouvée en fonction du poids corporel de l'animal. Conseillée à dose de 0,04 mg/kg (félins, lycaon (*Lycaon pictus*), furet (*Mustela putorius furo*)...), elle est cependant employée à plus forte dose chez différentes espèces. Retrouvée à 0,05 mg/kg chez le furet, 0,06 mg/kg chez le lycaon ou même à 0,2 mg/kg chez les antilopes (céphalophes, puku (*Kobus Vardonii*), steenbok (*Raphicerus*), suni de Zanzibar (*Neotragus moschatus*) ...) ou la loutre de mer (*Enhydra lutris*).

b) **Carfentanil**

La naloxone peut être utilisée avec prudence pour inverser les effets du carfentanil car de nombreuses resédations sont rencontrées après antagonisation.

La dose indiquée est de 100 mg de naloxone par mg de carfentanil pour toutes espèces confondues. Avec des doses inférieures, des resédations voire même des morts sont observées (Haigh and Gates, 1995).

c) **Étorphine**

La naloxone peut être utilisée avec prudence pour inverser les effets de l'étorphine car des resédations peuvent être rencontrées après antagonisation.

Elle peut être administrée à 0,04 à 0,07 mg/kg en SC suivie de 0,1 à 0,25 mg/kg en IV (Swan, 1993).

Concernant la faune sauvage, on retrouve indiqué des doses allant de 0,01 à 0,04 mg/kg selon les espèces. Cependant, il a été testé chez le chien (*Canis lupus familiaris*) une dose de 0,02 mg/kg de naloxone suite à l'anesthésie à l'IMMOBILON Small animals® (Etorphine à 0,074 mg/ml + méthotriméprazine à 18 mg/ml). Cette dose ne permet en réalité qu'une brève inversion des dépressions cardiovasculaires et respiratoires. Une dose de 0,6 mg/kg est nécessaire pour permettre une récupération totale. L'action de la naloxone est tout de même de courte durée et une resédation a tendance à se reproduire au bout de 15 minutes (Dodman and Waterman, 1978).

d) **Sufentanil**

Peu de données concernent l'inversion du sufentanil avec la naloxone. Une expérience chez des loups gris (*Canis lupus*) immobilisés au sufentanil, avec une antagonisation à la naloxone à 2,5 mg/kg avait montré une resédation ayant entraîné hypothermie et mort (Kreeger and Seal, 1990).

e) **Butorphanol**

La naloxone est utilisée pour inverser les effets du butorphanol de manière efficace.

Sa dose indiquée en fonction du poids corporel varie de 0,01 à 0,05 mg/kg en fonction des différentes espèces. Des doses plus importantes ont déjà été rencontrées avec 0,3 mg/kg chez le tapir de Malaisie (*Tapirus indicus*) par exemple.

Une étude sur le serval (*Leptailurus serval*) a montré l'absence totale de différence concernant autant les paramètres physiologiques que le temps de réveil et de récupération entre l'administration à T+45 minutes ou non de naloxone à 0,1 mg de naloxone par mg de butorphanol soit dans cette étude 0,038 mg/kg de naloxone (Moresco *et al.*, 2009). D'autres publications ont par ailleurs montré la présence d'un bon réveil malgré l'absence d'inversion du butorphanol dosé de 0,1 à 0,3 mg/kg. Une autre étude chez le loup gris (*Canis lupus*) a montré qu'en l'absence de naloxone, suite à l'induction avec 0,4 mg/kg de butorphanol, une sédation moyenne était observée avec un retour à la normale en 166 minutes. L'utilisation de naloxone à la dose de 0,05 mg/kg à partir de 15 minutes après l'administration du butorphanol, inverse les effets de ce dernier (Kreeger *et al.*, 1989).

L'antagonisation du butorphanol reste donc au choix du vétérinaire lors de l'emploi d'une faible dose pour une manipulation de longue durée. Elle reste indiquée lors d'utilisation de fortes doses de butorphanol ou lors d'un réveil désiré très proche du temps d'induction.

6.5.3. Dosage en fonction de l'espèce – Annexe 6

Les différents dosages de la naloxone issus des données bibliographiques en fonction de l'espèce et de l'agoniste sont répertoriés dans le tableau en annexe 6.

6.6. Médicaments disponibles pour les vétérinaires en France

6.6.1. Médicaments à usage vétérinaire en France

Pas de médicaments disponibles actuellement.

6.6.2. Médicaments à usage humain en France

Au 1^{er} janvier 2014

NALOXONE AGUETTANT ® - AGUETTANT - Chlorhydrate de naloxone à 0,4 mg/ml

NALOXONE MYLAN ® - MYLAN - Chlorhydrate de naloxone à 0,4 mg/ml

NARCAN ® - SERB – Chlorhydrate de naloxone à 0,4 mg/ml

6.6.3. Médicaments à usage vétérinaire à l'étranger

Au 1^{er} janvier 2014

NARCAN ® - ENDO – États-Unis

CONTRAN H ® - BOMAC – Naloxone associée à de la yohimbine - Nouvelle-Zélande

7) Le nalméfène

7.1 Utilisation

Le nalméfène est un antagoniste opioïde non spécifique pas encore utilisé en faune sauvage en France. Initialement développé dans le début des années 70 sous le nom de nalmétrène, le nalméfène est proche de la naltrexone par sa structure et son activité. Il inverse les effets des opiacés tels que la dépression respiratoire, la sédation et l'hypotension. Avec une durée d'action plus longue que la naloxone, il a en plus l'avantage de ne pas avoir une hépatotoxicité dose dépendante.

7.2 Chimie

Le nalméfène (17-cyclopropylmethyl-4,5 α -epoxy-6-méthylenemorphan-3,14-diol ou 6-méthylène-naltrexone) diffère de la naltrexone par substitution du groupe cétone en position 6 de la naltrexone par un groupe méthyle, ce qui augmente l'affinité de liaison pour le récepteur opioïde μ . Le nalméfène se présente sous forme de chlorhydrate de nalméfène (C₂₁H₂₅NO₃•HCl), poudre blanche cristalline soluble dans l'eau jusqu'à 130 mg/ml et est soluble dans le chloroforme. Il présente un pKa de 7,6 et un pH de 3.9.

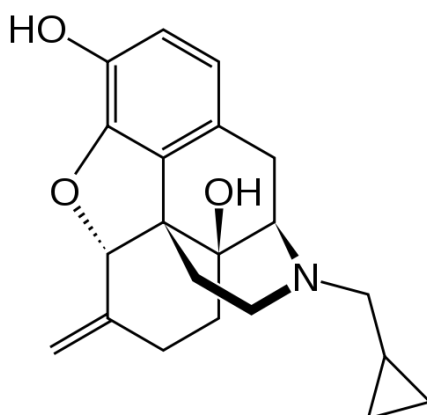


Figure 20 : Structure chimique du nalméfène

7.3 Pharmacologie

7.3.1. Pharmacodynamie

Le nalméfène est un antagoniste non spécifique de type compétitif des 3 types de récepteurs opioïdes sans aucune activité agoniste : avec une grande affinité de liaison pour le récepteur mu-opioïde, il possède également une affinité élevée pour les autres récepteurs opioïdes et est connu comme un « antagoniste universel » pour sa capacité à les bloquer tous les trois (mu, delta et kappa). Administré seul en l'absence d'agoniste opioïde, il n'a aucune activité pharmacologique et ne provoque aucune dépression respiratoire (Michel *et al.*, 1985). Par contre, comme la naloxone et la naltrexone, utilisé suite à l'administration d'un opioïde, il abolit toutes les actions agonistes des opiacés (sédation, analgésie, dépression respiratoire et cardiovasculaire). Une étude sur le rat, basée sur l'IC50 (concentration inhibitrice médiane) a montré qu'il se lie de manière plus efficace aux récepteurs opioïdes mu et aux récepteurs kappa et delta, que la naltrexone et la naloxone (Michel *et al.*, 1985).

Sa puissance est rapportée comme identique à celle de la naloxone, il se différencie que par une durée d'action plus longue (Glass *et al.*, 1994). Cependant, une étude à la même époque sur un groupe de 8 chiens (*Canis lupus familiaris*) montre que le nalméfène est 4 fois plus puissant que la naloxone, avec un délai d'action plus rapide que cette dernière et une durée d'action plus longue (Wilhelm *et al.*, 1995). Comparé à la naltrexone, le nalméfène semble un peu moins puissant sur certains ongulés (Oryx algazelle (*Oryx gazella dammah*), Oryx d'Arabie (*Oryx leucoryx*), Gazelle dama (*Gazella dama ruficollis*) et Mouflon oriental (*Ovis orientalis gmelini*). Une étude sur plus de 1000 ongulés de 35 espèces différentes a montré qu'avec un ratio de 100/1 de nalméfène/carfentanil ou naltrexone/carfentanil, il y avait 2,7 % des animaux montrant une renarcotisation après administration de naltrexone contre 7 % après administration de nalméfène en IV (Allen, 1996).

7.3.2. Pharmacocinétique

Le nalméfène peut être administré en IV, en IM, en SC et PO. Chez l'homme, la biodisponibilité relative des voies d'administration intraveineuse, intramusculaire et sous-cutanée sont proches de 100 %. Après injection IM ou SC, il agit en 5 à 15 minutes chez l'homme (concentrations plasmatiques maximales atteintes en $2,3 \pm 1,1$ heures après intramusculaire et $1,5 \pm 1,2$ heures après l'administration sous-cutanée) contre moins de 2 minutes après injection IV. Sa rapidité d'action dépend aussi de la puissance de l'agoniste à antagoniser : à dose identique, il inversera plus rapidement les effets de l'étorphine que ceux du carfentanil (Jacobson *et al.*, 1987).

Le nalméfène est rapidement distribué dans tout le corps avec de fortes concentrations dans le cerveau en particulier. Il possède une bonne diffusion au niveau cérébral : 1 mg de nalméfène chez l'homme bloque 80 % des récepteurs opioïdes 5 minutes après administration.

Le nalméfène est presque entièrement métabolisé dans le foie selon un cycle entérohépatique, par glucuroconjugaison en nalméfène glucuronide (métabolite pharmacologiquement inactif) et par N-dealkylation en nornalméfène (métabolite avec activité pharmacologique minime). Une étude *in vivo* chez le rat (*Rattus norvegicus*) et le chien (*Canis lupus familiaris*) a montré que le nornalméfène était le principal métabolite éliminé dans les urines chez le rat alors que c'est le nalméfène glucuronide qui est majoritairement éliminé dans les urines chez le chien (Murthy *et al.*, 1996). Moins de 5 % est excrété non métabolisé chez l'homme. Sa durée d'action plus longue que celle de la naloxone est due à une plus longue demi-vie d'élimination du cerveau (Kim *et al.*, 1997).

7.4. Indications et contre-indications

7.4.1. Indications

En médecine humaine, il est utilisé dans la gestion de la dépendance à l'alcool et autres dépendances et pour le traitement des overdoses. Il est plus rarement utilisé pour contrer les effets des opioïdes de l'anesthésie en post-opératoire de manière complète ou partielle.

En médecine vétérinaire, il est principalement employé pour inverser les effets des opioïdes, incluant la dépression respiratoire, la sédation et l'hypotension, lors d'anesthésie ou d'immobilisation d'animaux domestiques et sauvages. Son administration IV est efficace sur les dépressions respiratoires induites par les opioïdes et administré avant l'apparition de troubles respiratoires, il permet de les prévenir. Possédant une demi-vie longue, il est intéressant pour éviter les renarcotisations d'opioïdes longue action comme l'étorphine ou le carfentanil (Osborn *et al.*, 2010). Il ne reste cependant que peu utilisé en médecine vétérinaire, probablement à cause de la mise à disposition de l'antagoniste plus puissant qu'est la naltrexone. Cela reste néanmoins une bonne alternative à la naloxone, ayant une plus longue durée d'action, et étant au moins aussi efficace.

7.4.2. Contre-indications et précautions

Il n'y a pas de contre-indication propre. Chez l'homme, des doses allant jusqu'à 24 mg de nalméfène en IV sans agoniste préalable n'ont pas produit de sérieuses réactions secondaires, signes ou symptômes. Une étude sur l'antagonisation chez le nouveau-né a même montré son utilité et son innocuité. Cependant, il est conseillé de prendre des précautions concernant les patients ayant des défaillances cardiologiques : œdème pulmonaire, hyper ou hypotension, tachycardie ventriculaire ou fibrillation ventriculaire ont déjà été rapportés suite à l'administration de cet antagoniste opioïde.

Les études pharmacologiques ont montré une diminution de la clairance plasmatique et une augmentation de la demi-vie d'élimination chez les personnes ayant une hépatopathie ou ayant une insuffisance rénale. Aucun ajustement des doses n'est préconisé chez les insuffisants rénaux ou atteints d'hépatopathie mais une administration lente est préconisée. La pharmacologie diffère aussi avec l'âge. Concernant les nouveau-nés, une étude préclinique menée sur des bébés rats (*Rattus norvegicus*) auxquels on a administré des doses de nalméfène allant jusqu'à 205 mg/m²/jour en SC n'a pas montré d'effets délétères. Cependant, il reste conseillé d'utiliser le nalméfène sur les nouveau-nés uniquement en cas de nécessité. Le nalméfène et ses métabolites sont excrétés dans le lait chez le rat, atteignant des concentrations environ trois fois supérieures à celles du plasma une heure après son administration en bolus. Ces concentrations sont diminuées par deux au bout de 24 heures. Bien que non prouvé délétère sur les nouveau-nés, il reste à utiliser prudemment chez les femelles allaitantes.

Avec sa durée d'action longue, le risque de renarcotisation reste faible avec un risque plus élevé lors de l'antagonisation d'un opioïde ayant une longue demi-vie. La resédation a déjà été observée lors de l'inversion de l'étorphine et du carfentanil. Une dose insuffisante favorise aussi grandement la probabilité d'observer une resédation. Par exemple, le nalméfène utilisé à la dose de 1 mg par mg d'étorphine est responsable d'une renarcotisation alors qu'à 10 fois la dose, ce n'est pas le cas (Kreeger *et al.*, 1987).

7.4.3. Toxicologie

Concernant sa toxicité, le nalméfène a été bien toléré et sans toxicité sérieuse durant l'administration expérimentale à 15 fois la dose maximale recommandée chez l'homme. Il a été responsable chez quelques sujets de symptômes suggérant une inversion d'effets des opioïdes endogènes (nausées, myalgie, crampes abdominales, douleur). Contrairement à la naltrexone, aucune hépatotoxicité n'a été observée à fortes doses.

Le nalméfène n'a pas d'activité mutagène selon les études sur des souris (*Mus musculus*) ou des rats (*Rattus norvegicus*). Les études de reproduction menées chez le rat (jusqu'à 1200 mg/m²/jour) chez le lapin (jusqu'à 2400 mg/m²/jour) par voie orale et chez le lapin par voie intraveineuse (jusqu'à 96 mg/m²/jour soit 114 fois la dose humaine) n'ont mis en évidence aucune modification de fertilité, reproduction ou survie de la progéniture. Il n'y a, cependant, aucune étude adéquate et bien contrôlée sur animaux gestants ou femmes enceintes.

7.4.4. Effets secondaires et indésirables

Les effets secondaires les plus fréquemment rencontrés sont une tachycardie, une hypertension, des nausées, des vomissements et moins fréquemment de la fièvre, une hypotension, des arythmies, une bradycardie ou un œdème pulmonaire après administration IV.

7.5. Modalités d'administration et dosages

7.5.1. Voie et mode d'administration

a) Voie d'administration

Le nalméfène peut être administré en IV, en IM et en SC.

Comme pour la naloxone et la naltrexone, pour une action plus rapide notamment en cas de détresse respiratoire majeure en urgence et pour une meilleure possibilité de titration, la voie veineuse est la voie de choix. Cependant, son action durera moins longtemps et il y a alors un risque présent bien que faible de renarcotisation. De plus, il est à administrer en IV lente chez les animaux insuffisants rénaux ou atteints d'hépatopathie.

La voie intramusculaire est la voie d'administration la plus couramment utilisée. Agissant plus lentement (action dans les 5 à 15 minutes), elle permet une récupération plus douce et limite le risque de resédation.

La voie sous cutanée est moins utilisée. Cette voie alternative est moins intéressante que la voie IM car agissant légèrement moins rapidement. Elle est de plus, efficace moins longtemps que l'IM, ce qui ne présente que peu d'intérêt dans le cas de son utilisation en vue d'éviter toute resédation.

b) Délais et mode d'administration

Le nalméfène est administré généralement en une administration unique.

En médecine humaine, il est conseillé de l'administrer de manière progressive avec des doses en IV successives, en titration, jusqu'à obtenir un retour à la normale. Pour l'antagonisation de la dépression aux opioïdes en postopératoire chez l'homme : une inversion des effets de manière titrée, avec des doses de 0,25 µg/kg répétées toutes les 2 à 5 minutes est conseillée jusqu'à obtention de la réponse thérapeutique désirée (tout en sachant qu'à partir de la dose cumulée de 1 µg/kg, il n'y a plus d'effets additionnels thérapeutiques). Cette technique n'est évidemment pas réalisable en médecine vétérinaire pour des animaux sauvages.

Une augmentation de la dose n'apportera pas une récupération plus rapide mais entraînera plus d'effets secondaires. Il faut faire attention aux doses à répétition : le nalméfène ayant une longue durée d'action, une administration d'une nouvelle dose, en cas de réapparition de dépression respiratoire, devrait être titrée pour éviter de sur-inverser l'effet des opiacés.

7.5.2. Dosage en fonction de l'agoniste

Les doses recommandées représentent un compromis entre un renversement contrôlé souhaitable et la nécessité d'une réponse rapide avec une longue durée d'action. En utilisant des doses trop élevées ou à des intervalles plus courts entre des doses progressives on est susceptible d'augmenter la fréquence et la gravité des symptômes liés à la réversion tels que nausées, vomissements ou hypertension artérielle.

a) Fentanyl

Le nalméfène est utilisé pour inverser la dépression respiratoire induite par le fentanyl de manière efficace.

Peu de données existent concernant le nalméfène. Cependant, une dose de 0,012 mg/kg/h est aussi efficace que la naloxone à 0,048 mg/kg/h pour inverser la dépression respiratoire induite par le fentanyl chez le chien (*Canis lupus familiaris*). De façon logique, une dose 4 fois inférieure à la dose de naloxone serait ainsi utilisable et efficace. Chez le chat (*Felis silvestris catus*) en une injection unique en IV, une dose de 0,03 mg/kg est efficace.

b) Carfentanil

Le nalméfène est utilisé pour inverser les effets du carfentanil de manière moyennement satisfaisante.

Il est conseillé dans plusieurs études d'administrer le nalméfène pour reverser la sédation au carfentanil avec un ratio de 26 à 70 mg de nalméfène par mg de carfentanil chez l'éléphant d'Afrique (Kock *et al.*, 1993 ; Raath, 1999). Cependant, le nalméfène est moins puissant et possède une action moins longue que la naltrexone. Une dose au moins égale à celle de la naltrexone devrait être utilisée pour inverser les effets du carfentanil. Chez les ongulés, il est à conseiller à une dose de 100 mg de nalméfène par mg de carfentanil et une renarcotisation dans 7 % des cas est encore observée (Allen, 1996).

c) **Étorphine**

Le nalméfène est utilisé pour inverser les effets de l'étorphine de manière efficace.

La dose utilisée chez le cerf de Virginie (*Odocoileus virginianus*), et de 10 mg de nalméfène par mg d'étorphine (Kreeger *et al.*, 1987).

7.5.3. Dosage en fonction de l'espèce – Annexe 7

Les différents dosages du nalméfène issus des données bibliographiques en fonction de l'espèce et de l'agoniste sont répertoriés dans le tableau en annexe 7.

7.6. Médicaments disponibles pour les vétérinaires en France

7.6.1. Médicaments à usage vétérinaire en France

Pas de médicaments disponibles actuellement.

7.6.2. Médicaments à usage humain en France

Pas de médicaments disponibles actuellement.

7.6.3. Médicaments à usage vétérinaire à l'étranger

Pas de médicaments disponibles actuellement.

8.3. Pharmacologie

8.3.1. Pharmacodynamie

La diprénorphine est un agoniste-antagoniste mixte. C'est un antagoniste non spécifique des récepteurs opioïdes, donc antagoniste globalement des récepteurs mu, kappa et delta. Totalement antagoniste des récepteurs mu, il possède cependant une certaine activité agoniste pour les récepteurs kappa. Cette activité agoniste est différente selon les espèces. Une étude, par exemple, a montré que la diprénorphine a une activité kappa-agoniste au niveau de l'iléon chez le cochon d'inde (*Cavia porcellus*) alors qu'elle a, au contraire, une activité kappa antagoniste au niveau du canal déférent chez le lapin (Traynor *et al.*, 1987).

La diprénorphine est un antagoniste qui agit par compétition. Elle est capable de déplacer des opioïdes puissants de leur récepteur mu-opioïde grâce à une affinité très élevée pour ceux-ci et d'en inverser les effets. A fortes doses, son effet agoniste kappa est responsable d'un prolongement de l'immobilisation, d'une sédation et d'une amplification de la dépression respiratoire. Chez le rat (*Rattus norvegicus*), elle a une affinité supérieure à celle de l'étorphine pour les récepteurs opioïdes, ce qui évite toute renarcotisation suite à l'antagonisation de celle-ci (Lewis and Husbands, 2004 ; Furst *et al.*, 1995). La diprénorphine possède une action similaire à la nalorphine mais est 35 fois plus puissante avec une durée d'action 2 à 3 fois plus longue que cette dernière.

8.3.2. Pharmacocinétique

La diprénorphine est indiquée comme pouvant être administrée en IV, IM ou SC.

Le délai d'action, c'est à dire le temps entre l'injection de l'antagoniste et l'obtention d'un animal ambulateur est de quelques secondes à 3 minutes après administration IV et de 5 à 20 minutes en IM. Cette vitesse de récupération comprend son action sur différents opioïdes. Son délai d'action dépend de la puissance de l'opioïde à antagoniser : elle inversera plus rapidement le fentanyl que l'étorphine. Ce temps par contre sera plus long encore avec le carfentanil (Nielsen, 1999).

8.4. Indications et contre-indications

8.4.1. Indications

En médecine humaine, la diprénorphine n'est pas utilisée notamment à cause de ses effets agonistes. L'homme semble particulièrement sensible à la dépression respiratoire induite par celle-ci. Et bien que souvent commercialisée avec l'étorphine (IMMOBILON®), elle ne doit pas être utilisée même pour exposition accidentelle chez l'humain, la naloxone ou la naltrexone étant à préférer.

En médecine vétérinaire, elle est fréquemment commercialisée associée à son agoniste cible l'étorphine, sous forme de pack (IMMOBILON Large animals®/REVIVON®). Elle est souvent utilisée pour inverser les effets de l'étorphine principalement, mais aussi du fentanyl ou du thiafentanil de manière satisfaisante chez les animaux domestiques et sauvages. Agoniste-antagoniste, un certain degré de dépression peut cependant persister voire être aggravé à fortes doses. Elle est de moins en moins utilisée pour cette raison et avec la mise à disposition d'antagonistes purs plus puissants comme la naltrexone.

8.4.2. Contre-indications et précautions

La diprénorphine est relativement sûre avec une grande marge thérapeutique, un surdosage chez l'animal est responsable de beaucoup moins d'effets toxiques que les autres opioïdes agonistes. Par contre, à forte dose, son activité agoniste peut aggraver la dépression respiratoire.

L'inversion partielle a pu être relevée dans certains cas, avec des effets opioïdes résiduels. Il semblerait que cela se produit principalement lors d'association de différentes molécules puissantes pour l'induction. Certaines combinaisons peuvent ne produire une récupération complète qu'en 24 h voire plus (Alford *et al.*, 1974).

Un recyclage des opioïdes et une renarcotisation suivant l'administration de la diprénorphine ont déjà été observés (Petit et Poilane, 1989 ; Nielsen, 1999). Concernant l'étorphine, son affinité pour les récepteurs opioïdes inférieure à celle de la diprénorphine induit que même administrées en doses identiques en même temps, la diprénorphine durera plus longtemps que l'étorphine dans l'organisme. Une resédation produite par l'étorphine paraît donc improbable (Lewis and Husbands, 2004 ; Furst *et al.*, 1995). Cependant, utilisée à une dose moyenne de 1,2 mg de diprénorphine pour antagoniser chaque mg d'étorphine, une resédation est rencontrée une fois sur 10 chez l'oryx d'Arabie (*Oryx leucoryx*). Un recyclage peut être observé 2 à 72 h après une procédure utilisant le carfentanil. Chez l'oryx d'Arabie l'utilisation de la diprénorphine à 7 fois la dose de carfentanil est responsable d'une renarbose dans un cas sur cinq. (Petit et Poilane, 1989).

8.4.3. Effets secondaires et indésirables

La diprénorphine ne provoque que très rarement l'apparition d'effets secondaires indésirables aux doses recommandées. Excitation, incoordination, vomissements et dépressions respiratoires peuvent parfois être rencontrés. Par contre, un surdosage entraîne un prolongement de l'immobilisation et une exacerbation de la dépression respiratoire.

8.5. Modalités d'administration et dosages

8.5.1. Voie et mode d'administration

a) Voie d'administration

Il est possible d'administrer la diprénorphine en IV, en SC et en IM.

La voie IV est fréquemment employée. Elle permettra une action beaucoup plus rapide et sera à préférer en situation d'urgence, permettant une récupération plus rapide et limitant ainsi les états transitoires à risques (tentatives de relevés avec chute, excitation, myopathies...).

La voie IM est tout aussi employée, permettant une récupération plus douce mais augmentant la durée de la période de récupération et donc de possibles chutes ou blessures. La voie SC est peu employée mais reste une alternative à la voie IM.

Une association IM et IV ou SC et IV est aussi fréquemment rencontrée.

A ma connaissance, aucune donnée n'a été publiée sur la probabilité de l'apparition en fonction du mode d'administration. Cependant, une étude sur 1600 animaux, sur différentes espèces (équidés, girafidés, félidés, canidés, cervidés, proboscidiens, suidés, macropodidés...) a montré une inversion efficace de la diprénorphine utilisée à la dose de 2 mg par mg d'étorphine en IV dans 97 % des cas (Alford *et al.*, 1974).

b) Délais et modes d'administration

Elle est utilisée en une injection unique.

Avec une demi-vie plus courte que la naltrexone, des résédations suite à l'antagonisation d'opioïdes ayant une longue durée d'action ont déjà été observées, en particulier avec le carfentanil. Des doses répétées peuvent donc être à prévoir dans ce cas-là.

8.5.2. Dosage en fonction de l'agoniste

a) Fentanyl

La diprénorphine est utilisée pour inverser les effets du fentanyl de manière efficace et complète. (cf. Annexe 8).

On retrouve, concernant la faune sauvage, les doses de diprénorphine en fonction de la dose de fentanyl proposées à raison de 2 à 3 mg de diprénorphine par mg de fentanyl. Cependant, une étude sur 6 espèces de gazelles différentes a montré une bonne récupération rapide et complète avec un animal debout en 0,7 minutes en moyenne pour une dose de seulement 0,25 mg de diprénorphine par mg de fentanyl, sans renarcotisation rapportée (Greth *et al.*, 1993).

Concernant la dose en fonction du poids, la dose de diprénorphine est de 0,04 mg/kg.

b) Carfentanil

La diprénorphine est rarement utilisée pour inverser les effets du carfentanil, de manière efficace mais non durable (cf. Annexe 8).

La longue demi-vie du carfentanil conduit fréquemment à l'observation d'une resédation après antagonisation à la diprénorphine. L'emploi de la diprénorphine suite à l'immobilisation n'est donc pas conseillé. Son utilisation est indiquée cependant à 7 fois la dose de carfentanil, avec néanmoins un risque non négligeable de resédation (20 % chez l'oryx d'Arabie (*Oryx leucoryx*) (Petit et Poilane, 1989)). Il pourrait être intéressant de l'utiliser à une dose plus importante.

c) **Étorphine**

La diprénorphine est très fréquemment utilisée pour inverser les effets de l'étorphine de manière efficace (cf. Annexe 8).

En théorie, le ratio de 1mg de diprénorphine par mg d'étorphine est tout à fait satisfaisant pour produire une inversion de l'antagonisation. D'après les fabricants des produits commercialisés (IMMOBILON LA ®/REVIVON ®), elle induit une inversion complète et rapide de l'immobilisation par l'étorphine avec une dose de 1,3 mg de diprénorphine par mg d'étorphine, grâce à une utilisation pratique de volume par volume d'agoniste/antagoniste. Cela reste néanmoins en pratique insuffisant suivant les conditions et les espèces.

La dose classique employée est de 2 mg de diprénorphine par mg d'étorphine. Avec une inversion complète et satisfaisante sans renarcotisation dans 97 % des cas, cette dose est efficace chez de très nombreuses espèces comme le glouton (*Gulo gulo*), le watusi (*Bos primigenius taurus*), la girafe (*Giraffa camelopardalis*), le cheval (*Equus caballus*) ... (Alford *et al.*, 1974). Il est cependant recommandé de multiplier les doses (jusqu'à 5 fois la dose d'étorphine) en fonction de l'espèce mais aussi en fonction de la masse de l'animal et en fonction de la réponse clinique. On retrouve donc des doses allant de 1,33 mg de diprénorphine par mg d'étorphine pour différents bovidés de taille moyenne tels que l'hippotrague (*Hippotragus*), le markhor (*Capra falconeri*) ou le cobe à croissant (*Kobus ellipsiprymnus*), à 3 mg de diprénorphine par mg d'étorphine chez le tapir de Baird (*Tapirus bairdii*) ou le rhinocéros, voire même 5 fois la dose pour l'éléphant. Pourtant une étude rétrospective a montré que chez de nombreuses espèces dont les éléphants, une inversion avec un ratio de 2 mg de diprénorphine par mg d'étorphine est efficace (Alford *et al.*, 1974). Les doses indiquées proviennent de sources plus ou moins récentes et évoluent avec le temps. Par exemple, concernant le watusi (*Bos primigenius taurus*), le yack (*Bos grunniens*) et le gaur

(*Bos gaurus*), la dose de diprénorphine couramment employée est de 2 mg de diprénorphine par mg d'étorphine. Or des immobilisations lors de ces 10 dernières années ont été également inversées avec seulement 1,33 mg de diprénorphine par mg d'étorphine et se sont révélées suffisantes.

d) **Thiafentanil**

La diprénorphine est très peu employée pour inverser les effets du thiafentanil. (cf. Annexe 8). Concernant la faune sauvage, elle a déjà été utilisée chez la girafe (*Giraffa camelopardalis*) à dose de 2 mg de diprénorphine par mg de thiafentanil de manière efficace. Des doses en fonctions du poids sont indiquées entre 0,02 et 0,06 mg/kg pour inverser tous les opioïdes autres que le fentanyl, le carfentanil et l'étorphine.

e) **Alfentanil, Sufentanil et Rémifentanil, Butorphanol**

La diprénorphine est rarement utilisée pour inverser ces différents opioïdes. Des doses en fonctions du poids sont indiquées entre 0,02 et 0,06 mg/kg pour inverser tous les opioïdes autres que le fentanyl, le carfentanil et l'étorphine.

8.5.3. Dosage en fonction de l'espèce – Annexe 8

Les différents dosages de la diprénorphine issus des données bibliographiques en fonction de l'espèce et de l'agoniste sont répertoriés dans le tableau en annexe 8.

8.6. Médicaments disponibles pour les vétérinaires en France

8.6.1. Médicaments à usage vétérinaire en France

Pas de médicaments disponibles actuellement.

8.6.2. Médicaments à usage humain en France

Pas de médicaments disponibles actuellement.

8.6.3. Médicaments à usage vétérinaire à l'étranger

Au 1^{er} janvier 2014

LARGE ANIMAL DIPREVO ® - ABBEYVET - Grande Bretagne

LARGE ANIMAL REVIVON ® - NOVARTIS - Grande Bretagne

M50-50 ® - NOVARTIS – Afrique du sud

Disponibles également par pack :

LARGE ANIMAL REVIVON ® - NOVARTIS - Grande Bretagne

M50-50 DIPRENORPHINE ® - WILDLIFE – États-Unis

9) La nalbuphine

9.1 Utilisation

La nalbuphine n'est pas un réel antagoniste. C'est un agoniste-antagoniste mixte synthétisé depuis 1965 et utilisé lors d'immobilisation aux opioïdes afin d'alléger une dépression respiratoire majeure. Elle permet d'inverser les effets déresseurs respiratoires tout en conservant, voire en augmentant, l'effet analgésique. Peu puissante et responsable d'une possible aggravation des effets opiacés, elle est peu utilisée de nos jours à cause de la mise à disposition de substances plus efficaces agonistes/antagonistes comme la diprénorphine ou d'antagonistes purs tels que la naloxone ou la naltrexone.

9.2 Chimie

La nalbuphine est un antagoniste opioïde semi-synthétique d'action centrale. Sa structure chimique est proche de la naloxone et de l'oxymorphone. La nalbuphine est utilisée sous forme de chlorhydrate de nalbuphine (C₂₁H₂₇NO₄-HCl). Elle est soluble dans l'eau et l'éthanol.

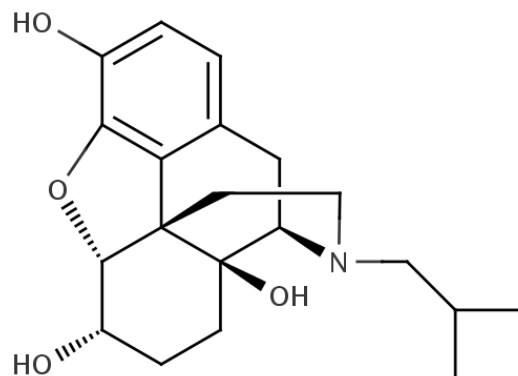


Figure 22 : Structure chimique de la nalbuphine

9.3 Pharmacologie

9.3.1. Pharmacodynamie

La nalbuphine est un agoniste-antagoniste opioïde kappa agoniste/mu antagoniste. La nalbuphine se lie aux trois types de récepteurs opioïdes, sa faible activité intrinsèque mu l'a fait classée, à tort, parmi les antagonistes mu. C'est en réalité un agoniste partiel des récepteurs mu et kappa avec une activité agoniste plus ou moins intense. Sa puissance analgésique est à peu près équivalente à celle de la morphine en humaine (Beaver and Feise, 1978) et est approximativement 10 fois plus puissante qu'un autre opioïde agoniste-antagoniste mixte, le butorphanol. Elle présente une activité antagoniste opioïde à des doses égales voire inférieures à celles nécessaires pour l'analgésie. Administrée après un opioïde mu-agoniste comme le fentanyl, la nalbuphine peut réverser partiellement voire même bloquer la dépression respiratoire générée par l'opioïde mu-agoniste. Son activité antagoniste est d'un quart la puissance de la nalorphine en humaine.

Son mécanisme d'action n'est pas tout à fait connu mais son effet opioïde antagoniste résulterait d'une inhibition par compétition sur les récepteurs.

9.3.2. Pharmacocinétique

La biodisponibilité moyenne est meilleure après administration intramusculaire qu'après administration sous-cutanée (83 % de biodisponibilité en IM contre 76 % en SC pour une dose de 20 mg en humaine). Quant à l'absorption après administration orale ou par voie rectale, la biodisponibilité est très faible (respectivement 5 à 16 % et 25 à 30 %). Rapidement distribuée en raison de sa forte liposolubilité, elle possède une importante diffusion tissulaire. La diffusion transplacentaire de la nalbuphine est rapide avec un rapport fœto-maternel supérieur à 1, expliquant que des dépressions respiratoires aient été rapportées chez les nouveau-nés.

En humaine, la nalbuphine a un délai d'action de 2 à 3 minutes en IV contre 10 à 20 minutes en IM ou SC et une durée d'action (analgésique) respective de 3 à 6 heures en IV pour 4 à 8 heures en IM ou SC. Le temps de demi-vie plasmatique est de 5 heures en médecine humaine.

Son métabolisme est exclusivement hépatique par glucuroconjugaison avec une extraction hépatique proche de 100 %. La nalbuphine est excrétée ensuite majoritairement par voie urinaire ainsi que dans le lait mais en très petite quantité (moins de 1 % de la dose administrée chez l'homme).

9.4. Indications et contre-indications

9.4.1. Indications

En médecine humaine, la nalbuphine est utilisée pour soulager les douleurs modérées à sévères. Elle est aussi utilisée en complément de l'anesthésie, pour les douleurs en préopératoire comme en postopératoire. Elle est aussi utilisée pour réduire la consommation d'opiacés chez les personnes dépendantes.

En médecine vétérinaire, elle est principalement utilisée pour limiter la dépression respiratoire induite par les opioïdes (Gal *et al.*, 1982). Sans agoniste au préalable, elle est responsable d'une dépression respiratoire chez l'homme et l'animal mais sans induire d'effets cardiovasculaires. Administrée après un opioïde mu-agoniste comme le fentanyl, la nalbuphine peut en effet réverser partiellement voire même bloquer la dépression respiratoire générée par l'opioïde mu-agoniste tout en conservant un certain degré de sédation et d'analgésie.

La nalbuphine est une excellente option pour antagoniser un effet mu agoniste non désiré comme un excès de sédation, une récupération anesthésique longue ou une dépression respiratoire sans perdre pour autant l'effet analgésique (Kreeger and Arnemo, 2007). Ainsi, une inversion dose-dépendant et graduée de l'anesthésie opioïde peut être réalisable. Cela se révèle utile en Afrique notamment pour la capture et le transport de gros animaux tels que le rhinocéros.

Les rhinocéros sont initialement anesthésiés avec de l'étorphine puis, une fois maîtrisés, la nalbuphine est alors administrée à de faibles doses pour accéder à une récupération partielle. Le rhinocéros devient alors ambulateur mais sans pour autant être réactif aux stimuli et personnes extérieures. Il peut être ainsi guidé ou déplacé par les manipulateurs (cf. Photo 2). L'animal souvent ne reçoit pas d'autre antagoniste et termine ainsi la journée dans un état équivalent à une tranquillisation (Kreeger and Arnemo, 2007).



Photographie 2 : Antagonisation de l'étorphine avec de la nalbuphine : la nalbuphine permet une inversion partielle de l'anesthésie et un déplacement, comme dans ce cas, d'un jeune rhinocéros blanc (Ceratotherium simum). Des résultats similaires peuvent être observés lors de l'antagonisation par la nalorphine (Petit, 2013).

9.4.2. Contre-indications et précautions

Il n'existe pas de contre-indication vraie. La nalbuphine n'entraîne pas de modification hémodynamique, il n'y a pas de contre-indication chez les animaux ayant des troubles cardiovasculaires. Elle est par contre à utiliser avec précaution chez les sujets présentant des troubles respiratoires ainsi que lors de traumatisme crânien.

La nalbuphine est elle-même responsable d'une dépression respiratoire jusqu'à atteindre un certain seuil où les effets dépresseurs respiratoires n'augmentent plus malgré des doses plus fortes (dépression respiratoire à partir de 0,1 mg/kg et n'augmentant plus au-delà de 0,3 à 0,5 mg/kg) (Kreeger and Arnemo, 2007) Ces effets sont plus marqués chez les animaux débilités que chez les animaux en bonne santé. Il correspond en moyenne à une dépression de 50 % de la réponse au CO₂. Cet effet n'a qu'une faible traduction clinique, mais devient important chez les sujets insuffisants respiratoires chroniques et est renforcé par toute substance diminuant la commande respiratoire dont les benzodiazépines.

Elle peut aussi aggraver la dépression respiratoire induite par les opioïdes. Il est conseillé de prévoir un bon monitoring et une surveillance étroite de l'animal lors de son utilisation. Il est aussi fortement conseillé d'avoir à disposition un antagoniste opioïde pur comme la naloxone afin d'inverser ses effets si besoin ainsi que lors de surdosages.

Elle est aussi à utiliser avec précaution chez les femelles gestantes : non néfaste pour la mère, ni pendant la gestation, elle provoque lors de la parturition de sévères bradycardies fœtales. Celles-ci sont réversibles à l'aide de la naloxone.

9.4.3. Toxicologie

Par voie orale, la LD₅₀ est de 1100 mg/kg chez le chien (*Canis lupus familiaris*).

Des études sur la cancérogénicité à long terme sur les rats (*Rattus norvegicus*) et les souris (*Mus musculus*) lors d'administration orale avec des doses allant jusqu'à 200 mg/kg/jour n'ont montré aucune augmentation d'apparition de tumeurs. Cependant, chez la souris, elle augmente la fréquence des mutations lors d'étude sur les lymphomes, donc elle posséderait tout de même une activité mutagène.

Aucune teratogénicité ni modification de la fertilité n'ont été observées chez les rats avec respectivement des doses de 100 mg/kg/jour et 56 mg/kg/jour en SC.

9.4.4. Effets secondaires et indésirables

Elle n'entraîne pas de modifications significatives des paramètres cardiovasculaires, ni de la motilité du tube digestif (bien que responsable d'une augmentation du tonus du pylore et un retard à la vidange). Il n'y a pas d'effets secondaires majeurs mais elle peut produire nausées/vomissements, ataxie, voire excitation, troubles cardiovasculaires (hyper ou hypotension, tachycardie ou bradycardie), dyspnée et dépression respiratoire, prurit.

9.5. Modalités d'administration et dosages

9.5.1. Voie et mode d'administration

Il est possible d'administrer la nalbuphine en IV lente, en SC, en IM ou même en IR.

9.5.2. Dosage

La dose de nalbuphine chez l'homme est de 10 à 30 mg par voie intraveineuse, intramusculaire ou sous-cutanée, renouvelable toutes les 3 à 6 heures. Chez l'enfant (à partir de 18 mois), la posologie est de 0,2 mg/kg toutes les 4 à 6 heures (inversion partielle). Elle pourrait être employée soit à 0,2 mg/kg en IM soit, étant donné son utilisation pour diminuer la détresse respiratoire en urgence, de préférence en IV lente soit en titration, soit en doses de 0,1 mg/kg en 0,1 mg/kg toutes les 2 à 3 minutes jusqu'à obtention du résultat désiré sans dépasser 0,5 mg/kg.

9.6. Médicaments disponibles pour les vétérinaires en France

9.6.1. Médicaments à usage vétérinaire en France

Pas de médicaments disponibles actuellement.

9.6.2. Médicaments à usage humain en France

Au 1^{er} janvier 2014

NALBUPHINE AGUETTANT® - AGUETTANT - Chlorhydrate de nalbuphine à 20 mg/2ml

NALBUPHINE RENAUDIN® - RENAUDIN - Chlorhydrate de nalbuphine à 20 mg/2ml

NALBUPHINE MYLAN® - MYLAN - Chlorhydrate de nalbuphine à 20 mg/2ml

NALBUPHINE SERB® - SERB - Chlorhydrate de nalbuphine à 20 mg/2ml

9.6.3. Médicaments à usage vétérinaire à l'étranger

Pas de médicaments disponibles actuellement.

10) La nalorphine

10.1 Utilisation

La nalorphine n'est pas un réel antagoniste. C'est un des premiers antagonistes opioïdes utilisés synthétisés. Utilisée longtemps comme un agoniste-antagoniste mixte pour réverser les effets du fentanyl et de l'étorphine chez de nombreuses espèces variées, elle est reconnue maintenant comme ayant un rôle agoniste partiel sur les récepteurs mu-opioïdes plutôt qu'un rôle antagoniste. Elle est maintenant peu utilisée en raison de ses effets agonistes et de la disponibilité de molécules plus puissantes (diprénorphine). Elle prévient et antagonise la dépression respiratoire induite par les opioïdes chez différentes grandes espèces notamment les rhinocéros.

10.2 Chimie

La nalorphine ou N-allylnormorphine est un dérivé synthétique de la morphine présentée sous forme de chlorhydrate de nalorphine (C₁₉H₂₁NO₃-HCL), poudre blanche hydrosoluble, liposoluble et soluble dans l'éthanol et les acides faibles.

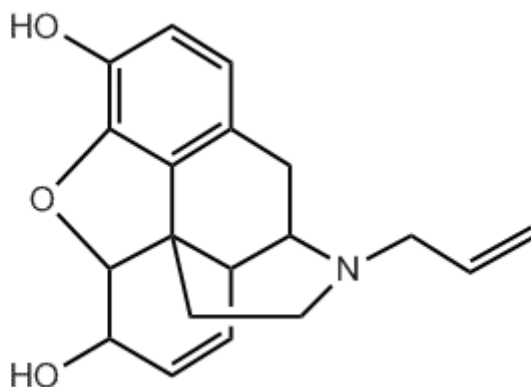


Figure 23 : Structure chimique de la nalorphine

10.3 Pharmacologie

10.3.1. Pharmacodynamie

Longtemps considérée comme agoniste-antagoniste mixte, antagoniste des récepteurs mu et agoniste partiel des récepteurs kappa, la nalorphine serait plus proche en réalité d'un agoniste partiel des récepteurs mu et kappa. Elle serait plus précisément agoniste des récepteurs mu mais avec une faible activité intrinsèque d'où un rôle antagoniste lorsqu'administrée après des opioïdes. La nalorphine est responsable d'une dépression respiratoire importante anciennement imputée à son activité agoniste partiel, or les agonistes kappa sélectifs (brémazocine sur les chiens (*Canis lupus familiaris*) ou les rats (*Rattus norvegicus*) par exemple) ne sont pas déprimeurs respiratoire. La dépression respiratoire induite serait plutôt liée à son action sur les récepteurs mu.

La nalorphine agit comme antagoniste par compétition avec les agonistes opioïdes sur les récepteurs stéréospécifiques opioïdes, les déplaçant de ces derniers et en limitant les effets.

De puissance similaire à la morphine ou au butorphanol, son action dépend de sa dose et de la puissance de l'agoniste à antagoniser.

10.3.2. Pharmacocinétique

La nalorphine agit rapidement avec un délai d'action de 1 à 3 minutes et de 15 à 20 minutes suivant son injection respectivement en IV et en IM.

Le relever de l'animal se produit dans la minute.

10.4. Indications et contre-indications

10.4.1. Indications

En médecine humaine, elle est utilisée à fortes doses lors d'intoxications morphiniques pour diminuer la détresse respiratoire induite, mais sans inverser complètement les effets opioïdes. Elle est aussi utilisée lors de tests pour diagnostiquer une dépendance aux morphiniques depuis les années 50.

En médecine vétérinaire, la nalorphine est utilisée principalement pour inverser la dépression respiratoire induite par les opioïdes. Sans agoniste, elle produit une dépression du SNC et une analgésie. Elle va au contraire jouer le rôle d'antagoniste et inverser des dépressions respiratoires profondes dues à de fortes doses ou de puissants opioïdes. Par contre, une dépression modérée n'est pas antagonisée et peut même être renforcée.

La nalorphine antagonise partiellement les effets opioïdes, améliore la respiration et provoque un réveil partiel. Cela se révèle utile pour faire marcher un animal hors d'un terrain difficile (rhinocéros, buffle) : à faibles doses elle permet de réduire la dépression respiratoire sans précipiter le réveil. Elle est utilisée chez le rhinocéros blanc pour estomper l'effet des opioïdes, après quoi l'animal sera capable de marcher sur une certaine distance sous contrôle (cf. photo 2).

10.4.2. Contre-indications et précautions

Elle est contre-indiquée lors de dépressions respiratoires non induites par les opioïdes car elle aggrave alors les effets. Elle est aussi contre-indiquée lors d'insuffisance hépatique sévère. En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique de la nalorphine lorsqu'elle est administrée pendant la gestation. En conséquence, et en raison de ses effets déprimeurs respiratoires propres, l'utilisation de la nalorphine est contre-indiquée également tout au long de la gestation. Elle est aussi déconseillée pendant l'allaitement.

Il faut faire attention car toutes les espèces n'ont pas la même sensibilité à cet antagoniste : par exemple, pour améliorer la respiration chez les rhinocéros, il est conseillé de donner 5 mg en IV pour un rhinocéros noir (*Diceros bicornis*) contre 20 à 30 mg pour un rhinocéros blanc (*Ceratotherium simum*). Selon ces doses, malgré une différence de poids (rhinocéros blanc deux fois plus lourd que le noir), il faut à peu près deux fois plus de nalorphine (1 mg/100kg) pour le rhinocéros blanc que pour le rhinocéros noir (0,5 mg/100kg) (Radcliffe and Morkel, 2007).

10.4.3. Toxicologie

Concernant la toxicité, il n'y a pas de données fiables de tératogénèse chez l'animal.

10.4.4. Effets secondaires et indésirables

Chez un sujet n'ayant pas reçu d'opioïdes préalablement, la nalorphine peut entraîner une dépression respiratoire, un myosis, un effet analgésique faible, un état euphorique ou dysphorique. Son administration répétée provoque l'apparition d'une accoutumance et son arrêt, un syndrome d'abstinence. Suite à l'administration d'un opioïde, une dépression respiratoire peut être rencontrée. Il faut faire attention car en cas de fortes doses ou de surdosage, la nalorphine, à cause de ses propriétés agonistes, peut prolonger l'immobilisation et aggraver la dépression respiratoire.

10.5. Modalités d'administration et dosages

10.5.1. Voie et mode d'administration

a) Voie d'administration

La nalbuphine peut être administrée en IV, en IM et en SC.

Fréquemment utilisée en IV, cette voie est recommandée dans les situations d'urgence grâce à une action rapide. Les voies IM et SC sont des voies alternatives.

b) Délais et mode d'administration

Elle est fréquemment administrée à l'aide d'une injection unique en médecine vétérinaire.

En médecine humaine, pour traiter une overdose aux opiacés (comme l'héroïne), la nalorphine est administrée par voie veineuse à la dose de 5 à 10 mg répétées toutes les 5 à 15 minutes jusqu'à reprise de la respiration sans excéder cependant 40 mg au total.

Chez les animaux, elle peut aussi être administrée par titration lors d'une inversion partielle de l'immobilisation : chez le rhinocéros noir (*Diceros bicornis*), des doses de 5 mg par 5 mg sont injectées en IV jusqu'à obtenir l'effet désiré.

10.5.2. Dosage en fonction de l'agoniste

La nalorphine est utilisée pour inverser partiellement l'anesthésie induite par certains opioïdes. Dans la littérature, on trouve que la nalorphine doit être donnée à la dose de 25 mg de nalorphine par mg d'étorphine (Nielsen, 1999) et, pour les autres opioïdes, donnée à une dose de 0,3 à 0,9 mg/kg (Nielsen, 1999). Chez le bongo (*Tragelaphus eurycerus*), elle est utilisée à une dose de 3 mg de nalorphine par mg de fentanyl. Concernant l'antagonisation du butorphanol, elle ne peut être efficace que s'il y a une surdose et une importante détresse respiratoire.

Elle ne peut inverser les effets du carfentanil.

10.5.3. Dosage en fonction de l'espèce – Annexe 9

Les différents dosages de la nanorphine issus des données bibliographiques en fonction de l'espèce et de l'agoniste sont répertoriés dans le tableau en annexe 9.

10.6. Médicaments disponibles pour les vétérinaires en France

10.6.1. Médicaments à usage vétérinaire en France

Pas de médicaments disponibles actuellement.

10.6.2. Médicaments à usage humain en France

Pas de médicaments disponibles actuellement.

10.6.3. Médicaments à usage vétérinaire à l'étranger

Au 1^{er} janvier 2014

NALLINE HYDROCHLORIDE ® - Merial - États-Unis
--

11) Bilan des différents antagonistes opioïdes

Voici ci-dessous un tableau récapitulatif des différentes molécules antagonistes opioïdes utilisables et efficaces chez différentes espèces pour chaque opioïde-agoniste. Celui-ci n'est pas exhaustif. Il a été réalisé en fonction des différentes données à disposition et selon une interprétation personnelle. Les détails seront trouvés en annexes 5, 6, 7, 8 et 9.

Tableau 3 : Récapitulatif pour les opioïdes : doses antagonistes à utiliser en fonction de l'agoniste et de l'espèce.

Marsupiaux	Agonistes	Dose d'antagoniste	Commentaires
<u>Potoroïdés</u>			
Potorou À Long Nez (<i>Potorous Tridactylus</i>)	Étorphine	<u>Diprénorphine</u> : 2 X la dose d'étorphine	(Alford et al., 1974)
Insectivores			
<u>Toutes les espèces</u>			
	Fentanyl	<u>Naloxone</u> : 0,16 mg/kg	(Armeno and Soli, 1995 ; Barbiere, 2003)
Primates			
<u>Hominidés</u>			
	Butorphanol	<u>Naloxone</u> : 0,02 mg/kg	(Loomis, 2003)
Chimpanzé (<i>Pan Troglodytes</i>)	Carfentanil	<u>Naltrexone</u> : 100 X la dose de carfentanil	Attention réveil soudain (Kearns et al., 2000)
<u>Cercopithécidés</u>			
Macaque Rhésus (<i>Macaca Mulatta</i>)	Étorphine	<u>Diprénorphine</u> : 2 X la dose d'étorphine	(Alford et al., 1974)
Xénarthres			
<u>Myrmécophagidés</u>			
Fourmilier géant (<i>Myrmecophaga tridactyla</i>)	Étorphine	<u>Naltrexone</u> : 80 X la dose d'étorphine	(Gillespie, 2003)
Rongeurs			
<u>Hystrichomorphes</u>			
Chinchilla (<i>Chinchilla Lanigera</i>)	Fentanyl	<u>Naloxone</u> : 0,05 mg/kg	(Henke et al., 2004)
<u>Myomorphes</u>			
	Opioïdes Agonistes	<u>Naloxone</u> : 0,01 à 0,1 mg/kg	(Plumb, 2011)

Suite du tableau 3 : Récapitulatif pour les opioïdes : doses antagonistes à utiliser en fonction de l'agoniste et de l'espèce.

Cétacés	Agonistes	Dose d'antagoniste	Commentaires
<u>Delphinidés</u>			
Grand Dauphin (<i>Tursiops Truncatus</i>)	Opioides Agonistes	<u>Naltrexone</u> : 0,005 mg/kg	(Dold and Ridway, 2007)

Pinnipèdes	Agonistes	Dose d'antagoniste	Commentaires
<u>Odobénidés</u>			
Morse (<i>Odobenus Rosmarus</i>)	Opioides Agonistes	<u>Naltrexone</u> : 0,1 mg/kg	(Brunson, 2007)
<u>Otariidés</u>			
Otarie De Californie (<i>Zalophus Californianus</i>)	Butorphanol	<u>Naltrexone</u> : 0,25 à 0,5 X la dose de butorphanol	(Spelman, 2004)
<u>Phocidés</u>			
	Opioides Agonistes	<u>Naltrexone</u> : dose non indiquée	(Lynch and Bodley, 2007)
		<u>Naloxone</u> : dose non indiquée	(Lynch and Bodley, 2007)

Siréniens	Agonistes	Dose d'antagoniste	Commentaires
<u>Trichéhidés</u>			
Lamantin De Floride (<i>Trichechus Manatus Latirostris</i>)	Butorphanol	<u>Naltrexone</u> : 1 à 2 X la dose de butorphanol	(Murphy, 2003)

Carnivores	Agonistes	Dose d'antagoniste	Commentaires
<u>Canidés</u>			
Chien (<i>Canis Lupus Familiaris</i>)	Opioides Agonistes	<u>Naloxone</u> : 0,01 à 0,04 mg/kg	(Plumb, 2011)
Espèces Sauvages	Fentanyl	<u>Naloxone</u> : 0,04 à 0,06 mg/kg	(De Villiers et al., 1995 ; Larsen and Kreeger, 2007)
	Étorphine	<u>Diprénorphine</u> : 2 X la dose d'étorphine	(Alford et al., 1974)
	Butorphanol	<u>Naloxone</u> : 0,02 à 0,05 mg/kg	(Kreeger et al., 1989 ; Larsen et al., 2002)

Suite du tableau 3 : Récapitulatif pour les opioïdes : doses antagonistes à utiliser en fonction de l'agoniste et de l'espèce.

Carnivores Suite	Agonistes	Dose d'antagoniste	Commentaires
Ursidés			
	Carfentanil	<u>Naltrexone</u> : 50 à 100 X la dose de carfentanil	(Kreeger et al., 2013 ; Ramsay, 2003 ; Mama et al., 2000)
	Étorphine	<u>Diprénorphine</u> : 2 X la dose d'étorphine	(Alford et al., 1974)
		<u>Naltrexone</u> : 100 X la dose d'étorphine	(Ramsay, 2003)
Procyonidés			
	Butorphanol	<u>Naloxone</u> : 0,02 mg/kg	(Kollias and Abou-Madi, 2007)
Mustélidés			
	Fentanyl	<u>Naltrexone</u> : 2 X la dose de fentanyl	(Monson et al., 2001)
		<u>Naloxone</u> : 0,2 mg/kg	(Kreeger and Arnemo, 2007)
	Étorphine	<u>Diprénorphine</u> : 2 X la dose d'étorphine	(Kreeger et al., 2002)
	Butorphanol	<u>Naloxone</u> : 0,01 à 0,04 mg/kg	(Kollias and Abou-Madi, 2007 ; Fernandez-Moran, 2001)
Hyénidés			
	Étorphine	<u>Naltrexone</u> : 100 X la dose d'étorphine	(Hahn et al., 2007 ; Ramsay, 2003)
Félidés			
Chat Domestique (<i>Felis Silvestris Catus</i>)	Opioides Agonistes	<u>Naloxone</u> : 0,01 à 0,02 mg/kg	(Plumb, 2011)
Espèces Sauvages	Opioides Agonistes	<u>Naltrexone</u> : 0,05 à 0,25 mg/kg	(Gunkel and Lafortune, 2007)
		<u>Naloxone</u> : 0,002 à 0,04 mg/kg	(Gunkel and Lafortune, 2007)
		<u>Nalméfène</u> : 0,03 mg/kg	(Dyson et al., 1990 ; Tranquilli et al., 2007)
	Étorphine	<u>Diprénorphine</u> : 2 X la dose d'étorphine	(Alford et al., 1974)
	Butorphanol	<u>Naltrexone</u> : 0,2 à 0,6 mg/kg	(Wenger, 2010 ; EAZWV, 2010 ; Citino et al., 2007)

Proboscidiens	Agonistes	Dose d'antagoniste	Commentaires
Éléphantidés			
	Carfentanil	<u>Naltrexone</u> : dose non indiquée	(Jacobson et al., 1988)
		<u>Nalméfène</u> : 22 à 70 X la dose de carfentanil	(Horne and Loomis, 2007 ; Kock et al., 1993 ; Schumacher et al., 1995)

Suite du tableau 3 : Récapitulatif pour les opioïdes : doses antagonistes à utiliser en fonction de l'agoniste et de l'espèce.

Proboscidiens Suite	Agonistes	Dose d'antagoniste	Commentaires
Éléphantidés Suite			
	Étorphine	<u>Naltrexone</u> : 40 à 100 X la dose d'étorphine <u>Diprénorphine</u> : 0,6 à 2 X la dose d'étorphine	(Horne and Loomis, 2007 ; Kock et al., 1993) (Stegmann, 1999 ; Alford et al., 1974)
Périssodactyles			
Équidés			
Espèces Sauvages	Carfentanil	<u>Naltrexone</u> : 50 X la dose de carfentanil	(Allen, 1992)
	Étorphine	<u>Naltrexone</u> : 20 à 100 X la dose d'étorphine <u>Diprénorphine</u> : 2 X la dose d'étorphine	Dose en fonction de la dose d'étorphine utilisée inférieure aux doses couramment employées mais sans renarcotisation observée (Walzer et al., 2000 ; WILDLIFE, TREXONIL ® ; Walzer, 2007) (Alford et al., 1974)
Espèces Domestiques	Opioides Agonistes	<u>Naloxone</u> : 0,01 à 0,22 mg/kg	(Plumb, 2011)
	Étorphine	<u>Diprénorphine</u> : 2 X la dose d'étorphine	(Alford et al., 1974)
Tapiridés			
	Étorphine	<u>Diprénorphine</u> : 2 à 3 X la dose d'étorphine	(Hernandez-Divers and Bailey, 2007 ; Alford et al., 1974)
	Butorphanol	<u>Naltrexone</u> : 1 à 4 X la dose de butorphanol <u>Naloxone</u> : 0,2 à 0,3 mg/kg	Des doses allant jusqu'à 4 X celle du butorphanol sont retrouvées dans la littérature, alors que seulement 1 X la dose est efficace pour inverser les effets. C'est le désavantage d'avoir un médicament, qui à double dose (voire plus), sera tout aussi efficace sans effets secondaires associés. (Hernandez-Divers and Bailey, 2007 ; Foerster et al., 2000 ; Miller et al., 2000) (Janssen, 2003)
Rhinocerotidés			
	Carfentanil	<u>Naltrexone</u> : 100 à 150 X la dose de carfentanil	(Kock et al., 2006 ; Allen, 1996 ; Swan, 1993)
	Étorphine	<u>Naltrexone</u> : 20 à 79 X la dose d'étorphine <u>Diprénorphine</u> : 2 à 3 X la dose d'étorphine	40 X la dose d'agoniste pour les jeunes (Portas, 2004 , Radcliffe and Morkel, 2007 ; Portas, 2004 ; Kock et al., 2006 ; Allen, 1996 ; Swan, 1993 ; Kock, 1992 ; Atkinson et al., 2002 ; Radcliffe et al., 2000 ; Kock et al., 2006) (Alford et al., 1974 ; Radcliffe and Morkel, 2007)
	Butorphanol	<u>Naltrexone</u> : 1 à 2,5 X la dose de butorphanol	5 X la dose d'agoniste pour les jeunes (Gandolf et al., 2006 ; Radcliffe et al., 2000 ; Radcliffe and Morkel, 2007)

Suite du tableau 3 : Récapitulatif pour les opioïdes : doses antagonistes à utiliser en fonction de l'agoniste et de l'espèce.

Artiodactyles	Agonistes	Dose d'antagoniste	Commentaires
<u>Suidés</u>			
	Étorphine	<u>Diprénorphine</u> : 2 X la dose d'étorphine	(Alford et al., 1974)
<u>Hippopotamidés</u>			
	Carfentanil	<u>Naltrexone</u> : 100 X la dose de carfentanil	(Miller, 2003)
	Étorphine	<u>Naltrexone</u> : 100 X la dose d'étorphine <u>Naloxone</u> : 50 X la dose d'étorphine <u>Diprénorphine</u> : 2 X la dose d'étorphine	(Miller, 2003) (Kreeger and Arnemo, 2007) (Alford et al., 1974)
	Butorphanol	<u>Naltrexone</u> : 2,7 à 4 X la dose de butorphanol	(Miller, 2007 ; Miller, 2003)
<u>Camélidés</u>			
	Étorphine	<u>Diprénorphine</u> : 2 X la dose d'étorphine	(Alford et al., 1974)
<u>Cervidés</u>			
	Fentanyl	<u>Naloxone</u> : 0,2 mg/kg	(Kreeger and Arnemo, 2007)
	Carfentanil	<u>Naltrexone</u> : 100 à 171 X la dose de carfentanil	La dose de naltrexone est retrouvée utilisée à 171 X la dose de carfentanil chez l'élan d'Alaska (<i>Alces alces gigas</i>), soit une dose supérieure aux doses couramment employées chez les autres espèces. Une dose inférieure aurait très probablement été suffisante. (Shury et al., 2010 ; Kreeger and Kellie, 2012 ; Miller et al., 1996)
	Étorphine	<u>Nalméfène</u> : 10 X la dose d'étorphine <u>Diprénorphine</u> : 2 X la dose d'étorphine	(Kreeger et al., 1987) (Alford et al., 1974)
	Sufentanil	<u>Naltrexone</u> : 10 X la dose de sufentanil	(Kreeger and Kellie, 2012)
<u>Girafidés</u>			
	Carfentanil	<u>Naltrexone</u> : 100 à 125 X la dose de carfentanil	(Citino and Bush, 2007 ; Bush, 2003)
	Étorphine	<u>Naltrexone</u> : 30 à 125 X la dose d'étorphine <u>Diprénorphine</u> : 2 X la dose d'étorphine	(Citino and Bush, 2007 ; Bush, 2003) (Citino and Bush, 2007 ; Alford et al., 1974)
	Thiafentanil	<u>Naltrexone</u> : 30 X la dose de thiafentanil <u>Diprénorphine</u> : 2 X la dose de thiafentanil	(Citino and Bush, 2007) (Citino and Bush, 2007)
	Butorphanol	<u>Naltrexone</u> : 1 à 2 X la dose de butorphanol	(Citino and Bush, 2007 ; Bush et al., 2002 ; Bush, 2003)

Suite du tableau 3 : Récapitulatif pour les opioïdes : doses antagonistes à utiliser en fonction de l'agoniste et de l'espèce.

Artiodactyles Suite	Agonistes	Dose d'antagoniste	Commentaires
Bovidés			
Bovins	Fentanyl	<u>Nalorphine</u> : 3 X la dose de fentanyl	(Ball, 2007)
	Carfentanil	<u>Naltrexone</u> : 96 à 150 X la dose de carfentanil	(Curro, 2007 ; Caulkett and Haigh, 2007 ; Haigh and Gates, 1995 ; Schumacher et al., 1997 ; Cole et al., 2006)
	Étorphine	<u>Naltrexone</u> : 95 à 113 X la dose d'étorphine	(Curro, 2007)
		<u>Diprénorphine</u> : 1,3 à 3,1 X la dose d'étorphine	(Curro, 2007 ; Chave, 2011 ; Alford et al., 1974 ; Ball, 2007)
	Thiafentanil	<u>Naltrexone</u> : 4,7 à 47,2 X la dose de thiafentanil	(Curro, 2007 ; Cooper et al., 2005)
Butorphanol	<u>Naltrexone</u> : 0,6 à 16,8 X la dose de butorphanol	Dose en fonction de la dose de butorphanol utilisée bien supérieure aux doses couramment employées. (Curro, 2007 ; Morris, 2001)	
Aepycerotins, Alcélapins, Antilopins, Céphalopins	Fentanyl	<u>Naloxone</u> : 0,2 mg/kg	(Kreeger and Arnemo, 2007)
	Carfentanil	<u>Naltrexone</u> : 100 X la dose de carfentanil	(Ball, 2007 ; West, 2007)
	Étorphine	<u>Naltrexone</u> : 15 X la dose d'étorphine	Dose en fonction de la dose de l'étorphine utilisée inférieure aux doses couramment employées mais sans renarcotisation observée (Ball, 2007)
		<u>Diprénorphine</u> : 1,3 à 3,5 X la dose d'étorphine	(Portas et al., 2003 ; Alford et al., 1974 ; Ball, 2007 ; Chave, 2011 ; Cheney and Hattingh, 1988)
	Thiafentanil	<u>Naltrexone</u> : 30 X la dose de thiafentanil	(Ball, 2007 ; Citino et al., 2001)
Butorphanol	<u>Naltrexone</u> : 2 à 5 X la dose de butorphanol	(Morris, 2001)	
Ovins et Caprins	Fentanyl	<u>Naloxone</u> : 0,2 mg/kg	(Kreeger and Arnemo, 2007)
	Étorphine	<u>Diprénorphine</u> : 1,4 à 2 X la dose d'étorphine	(Jalanka, 1989 ; Alford et al., 1974)
	Butorphanol	<u>Naltrexone</u> : 1,4 à 1,8 X la dose de butorphanol	(Morris, 2001)

CONCLUSION DES ANTAGONISTES OPIOÏDES

Les opioïdes, tels que le fentanyl, l'étorphine ou le carfentanil, produisent une sédation et une analgésie importantes. Très puissants, ils sont couramment utilisés pour immobiliser les différentes espèces de la faune sauvage et s'avèrent particulièrement efficaces chez les gros animaux afin de les déplacer, les prélever, les soigner... L'utilisation des antagonistes opioïdes a permis une plus grande sûreté des interventions et surtout une limitation des morbidités et mortalités liées à l'immobilisation et à la resédation.

De nos jours, pour inverser l'immobilisation de tous les mammifères, la naltrexone est l'antagoniste de choix pour antagoniser tous les opioïdes. En effet, son activité antagoniste pur et sa longue durée d'action lui confère l'avantage d'inverser tous les effets (dépression respiratoire, sédation) et ce, sur une longue durée. Beaucoup plus puissante que la naloxone ou le nalméfène, elle devrait être la seule employée quand l'inversion complète est primordiale notamment pour les espèces proies en liberté. La naltrexone, administrée en quantité suffisante, est la plus efficace non seulement pour antagoniser les effets d'un puissant opioïde, le carfentanil, mais aussi pour réduire et prévenir toute renarcotisation (Miller *et al.*, 1996). De nombreux professionnels l'utilisent comme antagoniste standard mais elle a le désavantage d'être difficile à obtenir et d'être coûteuse. Deux autres antagonistes purs, la naloxone ainsi que le nalméfène (dont la durée d'action est plus longue que celle de la naloxone), sont également efficaces, en dose suffisante, pour inverser complètement l'anesthésie aux opioïdes autres que le carfentanil. De plus courte durée d'action que la naltrexone, ils sont même à préférer dans le cas de la nécessité d'une nouvelle sédation aux opioïdes dans les jours suivants.

La diprénorphine est un agoniste-antagoniste puissant (moins puissant cependant que la naltrexone) couramment fourni avec l'étorphine par les fabricants. Bien qu'employée avec succès depuis de nombreuses années pour inverser les effets d'immobilisation de l'étorphine et du fentanyl dans la capture de gibier, des resédations relativement fréquentes notamment chez le zèbre et chez l'hémione ont été observées. (Allen, 1990). Quant à la nalorphine et la nalbuphine, bien que responsables d'une inversion efficace de la dépression respiratoire et d'une inversion partielle des effets des opioïdes, elles ne sont maintenant que peu utilisées. Elles ont en grande partie été remplacées par d'autres antagonistes opioïdes plus efficaces, comme la diprénorphine, et par des antagonistes purs comme la naltrexone et la naloxone.

Elles restent néanmoins efficaces à faibles doses titrées pour réduire la dépression respiratoire sans précipiter le réveil. Elles sont encore couramment utilisées chez le rhinocéros blanc pour estomper partiellement l'effet des opioïdes, après quoi l'animal sera capable de marcher sur une certaine distance sous contrôle.

Pour finir, il est important de souligner que contrairement aux alpha2-antagonistes, les opioïdes utilisés pour l'anesthésie doivent toujours, à l'exception du butorphanol, être antagonisés, et ce, peu importe la quantité d'agoniste utilisée ou la durée de la manipulation, même s'ils ont été administrés depuis plusieurs heures.

C. ANTAGONISTES BENZODIAZÉPINES

I. PRÉSENTATION DES BENZODIAZÉPINES

1) Les benzodiazépines dans l'anesthésie de la faune sauvage

Le terme benzodiazépine vient de sa structure moléculaire avec "diazépine" désignant un cycle benzène où deux atomes de carbone ont été remplacés par un atome d'azote et "benzo" désignant l'adjonction d'un cycle benzénique.

Les benzodiazépines sont des dépresseurs du SNC couramment utilisés pour faciliter la capture et la manipulation des animaux de la faune sauvage. Très prisées en médecine humaine, elles le sont également en médecine vétérinaire, employées en tant qu'anticonvulsivants ainsi qu'en combinaison de cyclohexamines pour l'anesthésie des différentes espèces pour ses propriétés sédatives et myorelaxantes. Ayant une relativement longue durée d'action, elles étaient plutôt indiquées lors de manipulations longues. Cependant, le développement et l'utilisation croissante depuis ces 20 dernières années de molécules antagonistes comme le flumazénil ouvrent la voie à un emploi plus large de ces anesthésiques généraux pour l'immobilisation de la faune sauvage (Reeves *et al.*, 1985 ; O'Sullivan and Wade, 1987).

Utilisées chez de très nombreuses espèces de petite et moyenne taille (canidés, félidés, primates, marsupiaux, petits herbivores), les benzodiazépines produisent sédation, anxiolyse, anti convulsion et relaxation musculaire.

Le diazépam, le midazolam, le climazolam et le zolazépam sont employés chez les animaux sauvages. Le zolazépam est particulier : non commercialisé seul, il est disponible en combinaison d'un cyclohexamine, la tilétamine. (ZOLETIL ®). Toutes ces molécules ont l'avantage d'être antagonisables : le flumazénil et le sarmazénil sont des substances antagonistes des benzodiazépines qui commencent à être de plus en plus utilisées en faune sauvage et qui apportent une inversion de la sédation voire une diminution du temps d'immobilisation des animaux anesthésiés.

2) Pharmacologie générale des benzodiazépines

2.1. Pharmacodynamie

Les benzodiazépines sont des substances dépresseurs du SNC, donc d'action centrale, qui ont une affinité pour les récepteurs spécifiques GABA A localisés majoritairement dans le cerveau et la moelle épinière (mais aussi dans d'autres tissus tels le foie, le placenta, les cellules de Leydig...) et entraînent en s'y fixant une réponse responsable des effets thérapeutiques observés.

Les récepteurs GABA sont classés en GABA A et GABA B selon leur structure et activité. Le récepteur GABA A ou récepteur ionotrope est un complexe macromoléculaire formé de 5 sous-unités glycoprotéiques qui, en plus des sites de fixation du GABA, comporte des sites de fixation des benzodiazépines, des barbituriques ainsi que de certains stéroïdes. L'ouverture de ce récepteur-canal perméable aux ions chlorures dépend du GABA (l'acide gamma-aminobutyrique). Deux molécules de GABA doivent s'y fixer pour ouvrir le canal chlorure. Sans molécules GABA disponibles, la fixation des benzodiazépines ne produira aucun effet.

La majorité des benzodiazépines jouent le rôle d'agoniste et entraînent une augmentation de la fréquence d'activation de ces récepteurs. Leur fixation va entraîner l'ouverture du canal Cl⁻ par le GABA A et la rentrée de chlore. Elles provoquent alors une hyperpolarisation de la membrane responsable d'une inhibition de l'activité neuronale et l'apparition des effets thérapeutiques (anxiolyse, hypnose (sédation), anti convulsion, myorelaxation voire même amnésie). Certaines molécules ont un effet dominant, par exemple un effet anticonvulsivant relativement plus important que les autres effets, sans que l'on en connaisse précisément l'explication. L'affinité pour les récepteurs est propre à chaque molécule (le midazolam a une plus grande affinité pour les récepteurs GABA A par exemple que le diazépam) et la réponse dépend du degré d'occupation des récepteurs (une occupation inférieure à 20 % = l'anxiolyse, 30 à 50 % d'occupation = sédation, > 60 % d'occupation = une perte de connaissance).

La majorité des benzodiazépines sont agonistes de ces récepteurs GABA A. D'autres, non utilisées en thérapeutique, favorisent la fermeture de ces derniers et sont appelées agonistes inverses. Et pour finir, certaines autres benzodiazépines, celles qui nous intéressent, peuvent se fixer sur les récepteurs sans les activer : ce sont les antagonistes.

2.2. Pharmacocinétique

2.2.1. Absorption et distribution

L'absorption après administration est variable. Les benzodiazépines sont rapidement absorbées avec une bonne distribution par voie orale, rectale ou par IV, mais beaucoup moins bien absorbées en IM ou SC où la résorption est lente. Certaines propriétés sont communes à toutes les benzodiazépines comme l'absorption et la distribution. Toutes les benzodiazépines destinées à l'anesthésie-réanimation ont un volume initial de distribution identique (environ 0,3 L/kg chez l'homme) qui se traduit par un délai d'action identique. Très liposolubles, elles sont distribuées dans l'organisme et atteignent rapidement le cerveau. Largement distribuées, elles se retrouvent également dans le placenta et le lait des femelles gestantes et allaitantes. Elles s'accumulent ensuite dans les différents tissus ou subissent une biotransformation.

2.2.2. Métabolisation et élimination

Les benzodiazépines sont métabolisées dans le foie et sont éliminées par excrétion urinaire. La métabolisation est complexe et variable selon les molécules. De nombreux métabolites sont pharmacologiquement actifs. Certains sont éliminés lentement (avec une demi-vie \geq soixante heures) et sont responsables notamment de retards de réveil très prolongés après des administrations importantes et répétées. De manière générale les benzodiazépines utilisées en anesthésiologie comme le midazolam ont une demi-vie courte, de l'ordre de 2 à 3 heures. Par exemple, la demi-vie d'élimination du diazépam est estimée à 3,2 heures chez le chien (*Canis lupus familiaris*), 5,5 heures chez le chat (*Felis silvestris catus*) et 32 heures chez l'homme. Les facteurs physiologiques comme l'âge ou l'état corporel influent beaucoup sur son élimination. Par exemple, le diazépam chez l'homme est plus rapidement éliminé chez l'homme (demi-vie de 18 à 32 heures) que chez le nouveau-né ou la personne âgée (respectivement 31 +/-2 heures et 100 heures).

3) Caractéristiques générales et effets secondaires

Les benzodiazépines sont des sédatifs, anxiolytiques et myorelaxants efficaces. Dépourvues d'effets analgésiques contrairement aux alpha2-agonistes, elles vont être, lorsqu'employées seules, utilisées principalement pour les déplacements et manipulations non douloureuses. Elles sont couramment administrées en combinaison avec des agents anesthésiques dissociatifs comme la kétamine ou la tilétamine ou en combinaison avec de puissants opioïdes comme le carfentanil ou l'étorphine pour l'immobilisation de la faune sauvage.

Administrable par de nombreuses voies (PO, IV, IM, IR, SC), elles sont pratiques à utiliser en faune sauvage en pré anesthésique distribuées dans des aliments ou eau de boisson.

3.1. Action sur le système nerveux central

Les benzodiazépines produisent, suivant le degré d'occupation des récepteurs, anxiolyse puis sédation puis hypnose. L'hypnose est l'effet recherché et utilisé pour l'anesthésie générale. Une amnésie antérograde (concernant des faits récents) est aussi induite même à faibles doses, ce qui est très utile lors d'interventions désagréables non douloureuses chez les animaux. Celle-ci persiste même après disparition de la sédation.

Les benzodiazépines sont aussi anticonvulsivantes. Particulièrement efficaces lors de convulsions épileptiformes, elles peuvent ainsi être un atout si utilisées chez des animaux épileptiques. Concernant la myorelaxation, celle-ci est aussi initiée au niveau central.

Elles ont aussi un effet non négligeable sur le métabolisme cérébral, exerçant un effet protecteur en cas d'ischémie cérébrale ou lors d'hypertension intracrânienne en diminuant la consommation d'oxygène du cerveau.

3.2. Action sur le système respiratoire

Les effets respiratoires des benzodiazépines sont moins marqués que ceux d'autres agents anesthésiques ou des analgésiques centraux. Ils restent néanmoins non négligeables : une diminution de la réponse ventilatoire au CO² et à l'hypoxie et des apnées centrales et obstructives lors de l'administration en injection IV rapide peuvent être observées. Une précaution est donc conseillée sur les animaux en dépression respiratoire.

3.3. Action sur le système cardio-vasculaire

Utilisées seules, les benzodiazépines n'ont que des effets hémodynamiques modérés avec une faible diminution de la pression artérielle principalement due à une action vasodilatatrice. Celle-ci induit une diminution du retour veineux et donc de la précharge ventriculaire, ce qui peut influencer sur le rythme cardiaque. Leur administration en IV est déconseillée chez les animaux en hypovolémie.

Utilisées en association avec d'autres agents sédatifs ou vasodilatateurs, les effets hémodynamiques seront alors plus marqués.

3.4. Effets secondaires

Certaines réactions paradoxales ont été observées ponctuellement telles qu'excitation, agressivité, hallucinations.

4) Principaux agonistes benzodiazépines utilisés

4.1. Diazépam

4.1.1. Pharmacologie

Les effets pharmacologiques sont similaires à ceux décrits chez les benzodiazépines. Après administration préférentiellement en IV ou PO, il agit en 1 à 2 minutes par voie intraveineuse contre 15 à 30 minutes par voie intramusculaire et ses effets durent 60 à 120 minutes en moyenne. Sa demi-vie est plus ou moins longue en fonction des espèces et des différents métabolites formés. La proportion des différents métabolites formés varie selon le mode d'administration, et tous n'atteignent pas le SNC à la même vitesse. Les demi-vies et les différents types de métabolisme n'ont pas été étudiés pour les différentes espèces d'animaux sauvages.

4.1.2. Indications

Le diazépam est utilisé avec succès chez un grand nombre d'espèces pour la sédation et l'anxiolyse des animaux sauvages lors du transport ou l'introduction dans un nouvel enclos ainsi que pour ses propriétés myorelaxantes et anticonvulsivantes lors d'immobilisations. Il est employé seul ou en association à un cyclohexamine ou un opioïde.

4.1.3. Effets secondaires

Le diazépam est bien toléré à dose élevée jusqu'à une certaine dose où une dépression respiratoire est observée. L'injection intraveineuse rapide ou dans des vaisseaux de faible diamètre est responsable de nécroses vasculaires et de thrombophlébites. Il est à utiliser avec prudence chez les femelles gestantes.

4.2. Midazolam

4.2.1. Pharmacologie

Le midazolam provoque les mêmes effets pharmacologiques que les autres benzodiazépines. Comparé au diazépam, le midazolam a une affinité pour les récepteurs benzodiazépines 2 fois supérieure et une puissance 3 fois supérieure avec un délai d'action légèrement plus rapide et une plus courte durée d'action (demi-vie plasmatique inférieure). Très bien absorbé suite à l'administration PO ou IM, il agit rapidement. Le midazolam peut être aussi administré en intranasale et en intrarectale (Eagleson *et al.*, 2010). Le midazolam est ensuite métabolisé dans le foie et éliminé par excrétion urinaire. Sa demi-vie d'élimination est de 77 minutes chez le chien (*Canis lupus familiaris*).

4.2.2. Indications

Le midazolam est utilisé avec succès chez de nombreuses espèces de petits et moyens mammifères, utilisé en prémédication ou pour l'induction de l'anesthésie générale. Il est aussi administré par voie orale pour calmer un animal pour le transport ou lors de son introduction dans un nouvel enclos. Il est employé seul ou en association avec principalement de la kétamine ou du fentanyl.

4.2.3. Effets secondaires

Peu d'effets secondaires sont observés. Cependant, son administration en IV peut provoquer une excitation et, fréquemment, des effets respiratoires et cardiovasculaires sont rapportés.

4.3. Zolazépam

Le zolazépam est disponible uniquement associé à la tilétamine (ZOLETIL®)

4.3.1. Pharmacologie

Les effets pharmacologiques du zolazépam sont similaires à ceux décrits chez toutes les benzodiazépines. Après administration IM, il est rapidement absorbé, avec un pic plasmatique atteint en 30 minutes chez le chien (*Canis lupus familiaris*) et le chat (*Felis silvestris catus*). Métabolisé dans le foie et excrété dans les urines, il est éliminé plus ou moins rapidement selon les espèces : le temps de demi-vie chez le chat est de 4,5 heures, beaucoup plus long que chez le chien avec 1,2 à 1,3 heures ou les primates avec 1 heure.

4.3.2. Indications

Le zolazépam Associé à la tilétamine, permet d'obtenir une sédation et une myorelaxation avec une phase d'induction douce tout en obtenant une immobilisation fiable. Il est très couramment utilisé de manière efficace chez de très nombreuses espèces domestiques et sauvages (canidés, félidés, primates, ursidés...) lors d'anesthésie et sédation en vue de captures, déplacements ou autre intervention en clinique vétérinaire comme en parc zoologique.

4.3.3. Effets secondaires

Troubles neurologiques, cardio-respiratoires et systémiques peuvent être observés, principalement lors de la phase de réveil.

5) Toxicité

Les benzodiazépines ont une très faible toxicité. Les intoxications sont beaucoup plus fréquentes chez les espèces domestiques que chez les espèces sauvages, lors d'ingestion massive accidentelle des médicaments de leurs propriétaires. La marge de sécurité est importante avec une DL50 chez les chiens (*Canis lupus familiaris*) PO supérieure à 800 mg/kg pour le diazépam. Les signes observés sont principalement neurologiques. Par voie orale, les premiers signes sont observés dans les 30 à 120 minutes suivant l'ingestion avec des symptômes en hypo (sommeil, hypothermie, coma, dépression respiratoire) et/ou en hyper (agitation, tremblements, convulsions, hyperthermie, agressivité). Chez les animaux sédatisés, des dépressions respiratoires et cardiovasculaires sont possibles.

Les benzodiazépines sont des molécules pratiques, couramment utilisées pour leurs effets sédatifs, myorelaxants et anticonvulsivants. Ils possèdent néanmoins des effets dépresseurs respiratoires et hypotensifs pouvant avoir des répercussions chez les animaux affaiblis ou gestants. Utilisés seuls ou en combinaison d'agents dissociatifs ou opioïdes, ils sont employés pour la sédation et l'anesthésie des animaux sauvages de petite et moyenne taille principalement (souvent en raison des importants volumes nécessaires).

II. PRÉSENTATION DES ANTAGONISTES BENZODIAZÉPINES

1) Antagonistes des benzodiazépines dans l'anesthésie de la faune sauvage

L'antagonisation des benzodiazépines est relativement récente, avec l'introduction du flumazénil en 1987, suivi plus tard du sarmazénil. Le développement d'antagonistes des benzodiazépines a permis une utilisation plus large des benzodiazépines, apportant un certain degré de contrôle supplémentaire sur l'anesthésie et limitant les risques liés à une immobilisation prolongée. Leur utilisation reste cependant encore peu répandue, et les résultats encore très variables d'une espèce à l'autre, d'un protocole à l'autre. Leur administration permet de raccourcir la durée de récupération ainsi que de diminuer la dépression respiratoire induite par les benzodiazépines suite à une intervention.

Les agonistes benzodiazépines sont des molécules très couramment utilisées en médecine vétérinaire pour les animaux de petite et moyenne tailles. Elles sont responsables elles-mêmes de peu d'effets secondaires, une hypotension et une dépression respiratoire modérée pouvant être observées durant l'anesthésie. Par contre, elles ont le désavantage d'avoir une durée d'action longue pouvant durer jusqu'à 5 heures chez les macropodes, 6 heures chez les petits primates voire 8 heures chez le pécarri du Chaco (*Catagonus wagneri*). Cette durée non négligeable augmente les risques associés à l'immobilisation (myopathies, stases digestives, hypothermie...) ainsi que les risques liés à la réinsertion et à la réintégration de l'animal à son groupe (modification de la hiérarchie, aptitude à suivre le déplacement du groupe) et les risques pour les espèces proies de la prédation pour les animaux en liberté.

Deux antagonistes, le flumazénil et le sarmazénil, sont employés par les vétérinaires. Peu utilisés pour les animaux de compagnie, ils le sont encore très peu en parcs zoologiques. La différence spécifique ainsi que les différentes voies d'administrations appropriées n'ont pas encore été étudiées chez de très nombreuses espèces, des recherches et essais restent à mener dans ce domaine.

Concernant les animaux de parc zoologiques, nombreux sont les vétérinaires qui n'antagonisent pas les benzodiazépines, estimant que le coût de leur inversion est important pour le résultat apporté et que lorsqu'elles sont combinées à d'autres molécules, l'inversion des autres substances est suffisante, la sédation résiduelle induite par les faibles quantités de benzodiazépines utilisées n'étant pas problématique pour l'animal. Cette partie va essayer d'apporter plus d'information sur la pertinence d'antagoniser ou non les benzodiazépines.

2) Le Flumazénil

2.1. Utilisation

Le flumazénil est un antagoniste des benzodiazépines de courte durée d'action. Introduit en 1987 par Hoffmann-La Roche et reconnu à partir de 1991, il a été développé en tant qu'antagoniste spécifique des benzodiazépines pour l'inversion des effets thérapeutiques et lors d'overdoses en médecine humaine. Son apparition a permis une plus large utilisation des benzodiazépines chez les mammifères de parcs zoologiques. Il devient employé de plus en plus chez différentes espèces en anesthésie vétérinaire comme chez le chien (*Canis lupus familiaris*), le chat (*Felis silvestris catus*), la loutre de rivière (*Lontra canadensis*) ou le guanaco (*Lama guanicoe*).

2.2. Chimie

Le flumazénil est une imidazo-benzodiazépine de formule chimique $C_{15}H_{14}FN_3O_3$ commercialisée sous forme de solution transparente presque incolore.

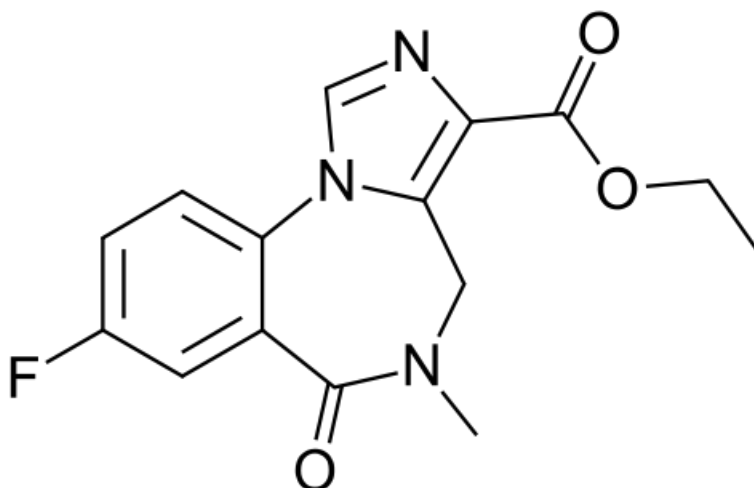


Figure 24 : structure chimique du flumazénil

2.3. Pharmacologie

2.3.1. Pharmacodynamie

Le flumazénil est un antagoniste compétitif sélectif des récepteurs GABA A centraux, qui, en se liant de manière spécifique et réversible sur les mêmes sites de fixation que les benzodiazépines, empêche la fixation de ces derniers. Sa fixation n'entraînera pas, contrairement aux agonistes, de modification allostérique du récepteur et antagonisera l'ensemble des effets des benzodiazépines comme la sédation ou la dépression respiratoire. Selon des études chez le rat (*Rattus norvegicus*), il semblerait que le flumazénil soit à la fois antagoniste, agoniste partiel et agoniste des récepteurs benzodiazépines périphériques (Cuparencu *et al.*, 1995).

Les effets pharmacologiques et thérapeutiques varient en fonction de la dose administrée : le flumazénil antagonise ainsi partiellement ou totalement les effets des benzodiazépines : à faibles doses, il va antagoniser l'éventuelle dépression respiratoire induite par les benzodiazépines alors qu'à plus fortes doses, il va également inverser la sédation et l'amnésie.

2.3.2. Pharmacocinétique

Administré en IV mais aussi possiblement en IM, le flumazénil est rapidement absorbé et distribué, traversant facilement la barrière hémato-méningée. Ses effets thérapeutiques apparaissent dans les 1 à 3 minutes après administration (avec 80 % de la réponse dans les trois minutes). Sa durée d'action dépend de l'agoniste et de la dose utilisée. Le flumazénil inverse le midazolam pendant une durée maximale de deux heures chez l'homme.

Le flumazénil est ensuite métabolisé dans le foie en métabolites inactifs éliminés par excrétion urinaire. Sa demi-vie d'élimination est courte (40 à 80 minutes chez l'homme après IV), inférieure à celle des agonistes benzodiazépines utilisés en anesthésie y compris le midazolam, chez notamment l'homme ou le chat (*Felis silvestris catus*) (Ilkiw *et al.*, 2002).

2.4. Indications et contre-indications

2.4.1. Indications

En médecine humaine, le flumazénil est utilisé pour antagoniser les effets thérapeutiques (effets anticonvulsivant, anxiolytique, hypnotique, myorelaxant et amnésiant) et toxiques des benzodiazépines. Il est aussi utilisé pour le diagnostic différentiel des états comateux d'origine inconnue pour révéler ceux qui proviennent d'une intoxication par benzodiazépines.

En médecine vétérinaire, le flumazénil est principalement utilisé dans l'intention d'inverser les effets des benzodiazépines en anesthésiologie. À dose suffisante, il s'avère efficace chez différentes espèces pour inverser le zolazépam notamment chez les otaries à crinières (*Otaria flavescens*), le chien (*Canis lupus familiaris*), le chat domestique (*Felis silvestris catus*), le guépard (*Acinonyx jubatus*), le babiroussa (*Babyrousa babyrussa*) ou la loutre de rivière (*Lontra canadensis*) (Spelman, 2004 ; Plumb, 2011 ; Walzer and Huber, 1999 ; Walzer and Huber, 2002 ; Spelman *et al.*, 1997 ; James *et al.*, 1999). Il diminue le temps de récupération avec un relevé de la tête et un retour en décubitus sternal plus rapide et inverse la dépression respiratoire. Aucune sédation résiduelle n'est alors observée. Par contre, certaines études ont montré une inversion seulement partielle des effets des benzodiazépines avec uniquement une amélioration de la dépression respiratoire chez les hominidés ou le guanaco (*Lama guanicoe*) (Karesh *et al.*, 1998 ; Horne *et al.*, 1998, Sleeman *et al.*, 2000). Le flumazénil a même été observé sans effet chez le cerf de Virginie (*Odocoileus virginianus*) (Miller, 2004). Cet effet nul ou partiel pourrait être dû à des doses insuffisantes, une administration en IM, ou même, selon Miller *et al.*, dû à une faible concentration de flumazénil dans les solutions commerciales IV (Miller *et al.*, 2004).

Le flumazénil ne permet pas forcément une récupération complète plus rapide avec un animal capable de marcher non ataxique. Par contre, il inverse la sédation et permet un retour en décubitus sternal en 1 minute après injection IV chez les chats (*Felis silvestris catus*) par exemple (Ilkiw *et al.*, 2002).

2.4.2. Contre-indications et précautions

Le flumazénil n'a pas d'effets hémodynamiques délétères. Par contre, il est contre-indiqué chez les animaux avec de l'hypertension ou les animaux épileptiques. En effet, le flumazénil peut être à l'origine de crises convulsives en antagonisant l'effet anticonvulsivant des benzodiazépines, et ce, quelle que soit la dose.

Il faut faire attention à sa courte durée d'action : le flumazénil ne modifie pas la pharmacocinétique des benzodiazépines. Les effets de benzodiazépines ayant une longue durée d'action pourront alors réapparaître après dissipation du flumazénil et une resédation pourra alors être observée.

2.4.3. Effets secondaires et indésirables

Le flumazénil est assez bien toléré, même à fortes doses. Réactions au site d'injection, vomissements et ataxie ont cependant déjà été observés avec son utilisation chez l'homme et une surdose en IV peut provoquer des attaques et des mortalités. De même, des nausées, vomissements ou des tremblements ont été rapportés après utilisation de flumazénil chez l'enfant.

2.5. Modalités d'administration et dosages

2.5.1. Voie et mode d'administration

a) Voie d'administration

Le flumazénil est à administrer en IV. Cependant il n'est pas rare en faune sauvage de le retrouver administré en IM ou SC bien que les résultats soit moins fiables en IM. Cela pourrait être en partie dû à des volumes nécessaires à administrer trop importants. Pour donner un ordre d'idée, Bornemann *et al.* avaient estimé qu'il aurait fallu 250 ml de flumazénil à 0,1 mg/ml pour inverser l'immobilisation des éléphants de Mer du Sud mâles (*Mirounga leonina*) (Bornemann *et al.*, 2013). Le flumazénil est aussi administrable en intra-trachéal si besoin, en urgence voire même per os. (Votey *et al.* 1991).

Ebner *et al.* ont comparé l'antagonisation ou non d'une association Midazolam-médétomidine-kétamine avec de l'atipamézole +/- du flumazénil administrés en IV ou SC. Son administration en IV associée à l'atipamézole a permis une récupération plus rapide et beaucoup plus douce qu'en l'absence d'antagonisation ou avec l'antagonisation à l'atipamézole uniquement (Ebner *et al.*, 2007).

b) Délais et mode d'administration

Le flumazénil est administré couramment en une injection unique.

Cependant il n'antagonise les effets des benzodiazépines que pendant une courte durée : des injections répétées peuvent être possibles. En médecine humaine, il est indiqué de commencer par une injection à 0,2 mg en IV administrée en 15 secondes puis des injections répétées de 0,2 mg en IV toutes les minutes de façon titrée, jusqu'à obtenir l'effet désiré. Un autre moyen d'allonger sa durée d'action réalisable chez les animaux de compagnie et non possible chez les animaux sauvages est de réaliser une perfusion continue.

Lorsque la benzodiazépine à antagoniser est utilisée en combinaison de kétamine ou tilétamine, il reste conseillé d'attendre un minimum de 30 minutes après la dernière administration IM de cyclohexamine (Walzer and Huber, 1999 ; Walzer and Huber, 2002).

2.5.2. Dosage en fonction de l'agoniste

Concernant l'antagonisation des benzodiazépines en règle générale, les dosages en fonction du poids varient de 0,01 mg/kg pour les chiens (*Canis lupus familiaris*) et chats (*Felis silvestris catus*) à 0,1 mg/kg pour les primates.

Le flumazénil n'est pas adapté au diazépam dont l'effet est beaucoup plus long que celui du flumazénil et où le risque de resédation est important. Cependant, on le retrouve utilisé d'un ratio de 1 mg de flumazénil par mg de diazépam chez le loup rouge (*Canis rufus*) et le lamantin de Floride (*Trichechus manatus latirostris*) à un ratio de 1/10 pour les cervidés et de 1/25 chez les hominidés. Des valeurs employées bien supérieures, avec du flumazénil à 20 fois la dose de diazépam chez les camélidés ainsi que des doses bien inférieures, avec des doses allant de 1 mg de flumazénil pour 50 à 100 mg de diazépam chez le grand dauphin (*Tursiops truncatus*) et l'orque (*Orcinus orca*) sont retrouvées dans la littérature.

Le flumazénil inverse de manière satisfaisante le midazolam. Sa posologie va de 1 mg de flumazénil pour 25 mg de midazolam chez le grand dauphin ou l'orque à 1 mg de flumazénil par mg de midazolam chez le guépard (*Acinonyx jubatus*) en passant par 1 mg de flumazénil pour 10 mg de midazolam chez le dik-dik (*Madoqua kirkii*).

Le flumazénil inverse de manière satisfaisante les effets du zolazépam chez plusieurs espèces. Il est habituellement utilisé à une dose de 1 mg de flumazénil pour 20 à 25 mg de zolazépam chez notamment l'otarie à crinière (*Otaria flavescens*), le babiroussa (*Babyrousa babyroussa*) ou la loutre de rivière (*Lontra canadensis*), où il s'avère efficace. Ce dosage n'est par contre pas efficace chez le cerf de Virginie (*Odocoileus virginianus*) (espèce nécessitant une dose plus importante ? condition de l'étude ?) (Miller, 2004). Une dose de 1 mg de flumazénil pour 10 mg de zolazépam est conseillée chez les cervidés. Il est aussi retrouvé à des ratios inférieurs allant de 1/60 pour le guépard (*Acinonyx jubatus*) à 1/250 chez l'oryctérope du cap (*Orycteropus afer*). Au sein d'une même espèce, les ratios varient également, avec des doses allant par exemple de 1/22 à 1/110 chez les mustélidés.

2.5.3. Dosage en fonction de l'espèce – Annexe 10

Les différents dosages du flumazénil issus des données bibliographiques en fonction de l'espèce et de l'agoniste sont répertoriés dans le tableau en annexe 10.

2.6. Médicaments disponibles pour les vétérinaires en France

2.6.1. Médicaments à usage vétérinaire en France

Pas de médicaments disponibles actuellement.

2.6.2. Médicaments à usage humain en France

Au 1^{er} janvier 2014

FLUMAZENIL AGUETTANT ® - AGUETTANT – Flumazénil à 0,1 mg/ml

FLUMAZENIL KABI ® - KABI – Flumazénil à 0,1 mg/ml

FLUMAZENIL MYLAN ® - MYLAN – Flumazénil à 0,1 mg/ml

FLUMAZENIL TEVA ® - TEVA – Flumazénil à 0,1 mg/ml

2.6.3. Médicaments à usage vétérinaire à l'étranger

Pas de médicaments disponibles actuellement.

3) Le Sarmazénil

3.1. Utilisation

De la famille des benzodiazépines, le sarmazénil (Ro15-3505) est un antagoniste spécifique des benzodiazépines qui a, en réalité, une action agoniste partielle inverse sur les récepteurs benzodiazépines et non une action antagoniste au sens pharmacologique. Il provoque un effet opposé à celui de la plupart des benzodiazépines. Commercialisé spécialement pour l'usage vétérinaire, il permet donc d'inverser les effets sédatifs des benzodiazépines dans le but de permettre un réveil plus rapide des animaux anesthésiés.

3.2. Chimie

Le sarmazénil est un dérivé imidazo-benzodiazépine (Cuparencu *et al.*, 1995) de formule chimique C₁₅-H₁₄-Cl-N₃-O₃ qui se présente commercialisé sous forme de solution aqueuse transparente injectable.

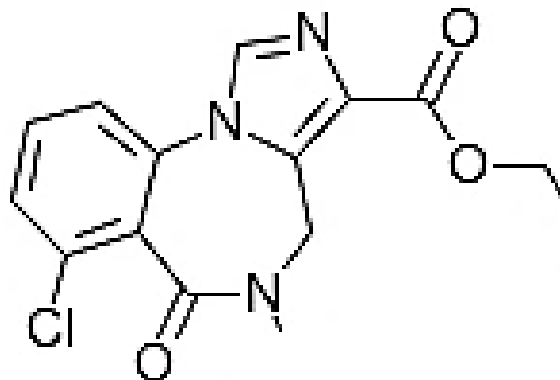


Figure 25 : structure chimique du sarmazénil

3.3. Pharmacologie

Contrairement au flumazénil qui est un antagoniste vrai, se fixant sur les mêmes sites de fixation des récepteurs GABA que les benzodiazépines sans en déclencher l'activation, le sarmazénil lui, est un agoniste inverse partiel de ces récepteurs : il interagit avec une faible activité intrinsèque sur les sites de liaison avec les benzodiazépines sur les récepteurs, annulant les effets stimulants des benzodiazépines, mais de plus, il réduit la fixation GABA, réduisant alors le flux de chlore (Hall *et al.*, 1992).

Très rares sont les informations concernant la pharmacocinétique de cette molécule. Après administration IV, le sarmazénil est rapidement distribué et agit dans les 1 à 2 minutes. Il est ensuite également rapidement éliminé de l'organisme, avec chez le chien (*Canis lupus familiaris*), une demi-vie d'élimination de 40 minutes et 90 % de la dose éliminée en 2,5 heures.

3.4. Indications et contre-indications

3.4.1. Indications

En médecine humaine, le sarmazénil n'est pas utilisé. En revanche, il a été commercialisé en suisse dans le but d'antagoniser les benzodiazépines chez le chien (*Canis lupus familiaris*).

En médecine vétérinaire, le sarmazénil est utilisé pour les animaux domestiques et sauvages dans le but d'inverser la dépression respiratoire et la sédation induite par les benzodiazépines. Le sarmazénil a été utilisé notamment comme antagoniste du climazolam chez le poney, le cochon d'inde (*Cavia porcellus*) et le chien (*Canis lupus familiaris*). Il est aussi employé pour antagoniser le diazépam chez les éléphants de mer (*Mirounga leonina*) et les saïmiris (*Saimiri sp.*) (Walzer and Huber, 1999), le zolazépam chez les guépards (Walzer and Huber, 2002) ou le midazolam chez le gorille (*Gorilla sp.*) (Wenger *et al.*, 2012). Encore rarement utilisé par manque de données concernant son efficacité et son emploi, il permet d'inverser de manière rapide et satisfaisante avec une période de récupération beaucoup plus courte les effets des benzodiazépines chez différentes espèces comme le guépard (*Acinonyx jubatus*) (Walzer and Huber, 2002). Toutes les études ne montrent pas une efficacité : Janovsky *et al.* n'ont observé aucune différence concernant le réveil avec ou sans sarmazénil chez le cerf rouge (*Cervus elaphus hippelaphus*) à une dose moyenne de 1 mg de sarmazénil par 33 mg de zolazépam (Janovsky *et al.*, 2000).

La durée d'action du sarmazénil est de courte durée. Une resédation est possible après antagonisation d'une benzodiazépine ayant une longue demi-vie comme le diazépam. Chez les guépards (*Acinonyx jubatus*), aucune resédation n'a été observée suite à l'inversion du mélange zolazépam/tilétamine par le sarmazénil (Walzer and Huber, 2002).

3.4.3. Effets secondaires et indésirables

Pendant la phase de réveil, une légère tachycardie et une bradypnée peuvent être observées après administration du sarmazénil mais un retour à la normale est observé au moment du lever de l'animal. De même, une légère sédation peut être observée occasionnellement.

3.5. Modalités d'administration et dosages

3.5.1. Voie et mode d'administration

Le sarmazénil est injecté généralement en IV lente en une injection unique. L'utilisation alternative en IM est aussi trouvée en pratique. De même, en raison de sa courte durée d'action, une répétition de la dose peut être nécessaire.

3.5.2. Dosage en fonction de l'agoniste

Étant donné le peu d'études concernant son emploi, très peu d'informations concernant son dosage sont données. Pour le guépard (*Acinonyx jubatus*), le sarmazénil est retrouvé utilisé à une dose en fonction du poids de 0,1 mg/kg que ce soit du midazolam ou du zolazépam (Walzer and Huber, 2002). Ce qui donne, rapportées en ratio sarmazénil/agoniste, des doses de 1/20 pour le zolazépam contre 3/1 pour le midazolam. Chez le gorille (*Gorilla sp.*), le sarmazénil a été retrouvé utilisé à une dose de 1/10 pour le midazolam (Wenger, 2012).

Le sarmazénil est indiqué principalement pour antagoniser le climazolam à une dose de 1 mg de SARMAZOL ® pour 20 mg de climazolam. Le climazolam ayant une demi-vie d'élimination selon les études légèrement plus longue que le midazolam (77 minutes pour le midazolam contre 132 minutes pour le climazolam), une dose identique pourrait être suffisante pour inverser les effets du midazolam ou du zolazépam (SARMAZOL ®). De nombreux essais restent encore à mener.

3.5.3. Dosage en fonction de l'espèce – Annexe 11

Les différents dosages du sarmazénil issus des données bibliographiques en fonction de l'espèce et de l'agoniste sont répertoriés dans le tableau en annexe 11.

3.6. Médicaments disponibles pour les vétérinaires en France

3.6.1. Médicaments à usage vétérinaire en France

Pas de médicaments disponibles actuellement.

3.6.2. Médicaments à usage humain en France

Pas de médicaments disponibles actuellement.

3.6.3. Médicaments à usage vétérinaire à l'étranger

SARMAZOL ® – GRAUB – Suisse

4) Bilan des différents antagonistes benzodiazépines

Tableau 4 : Récapitulatif pour les benzodiazépines : doses antagonistes à utiliser en fonction de l'agoniste et de l'espèce.

Primates	Agonistes	Dose d'antagoniste	Commentaires
<u>Hominidés</u>			
	Diazépam	<u>Flumazénil</u> : 0,02 à 0,1 mg/kg ou 1 mg pour 10 à 25 mg de diazépam	(Loomis, 2003)
	Midazolam	<u>Flumazénil</u> : 0,02 à 0,1 mg/kg	(Loomis, 2003)
	Midazolam	<u>Sarmazénil</u> : 1 mg pour 10 mg de midazolam	(Wenger, 2012)
<u>Prosimiens</u>			
Macaque rhésus (<i>Macaca mulatta</i>)	Benzodiazépine agoniste	<u>Flumazénil</u> : 0,02 mg/kg	(Williams and Junge, 2007)

Rongeurs	Agonistes	Dose d'antagoniste	Commentaires
<u>Hystrichomorphes</u>			
Chinchilla (<i>Chinchilla lanigera</i>)	Midazolam	<u>Flumazénil</u> : 0,1 mg/kg ou 1 mg pour 10 mg de midazolam	(Henke, 2004)

Cétacés	Agonistes	Dose d'antagoniste	Commentaires
<u>Delphinidés</u>			
Grand dauphin (<i>Tursiops truncatus</i>)	Benzodiazépine agoniste	<u>Flumazénil</u> : 0,002 à 0,005 mg/kg	(Reidarson, 2003 ; Dold and Ridway, 2007)
	Midazolam	<u>Flumazénil</u> : 0,002 à 0,004 mg/kg ou 1 mg pour 10 à 25 mg de midazolam	(Reidarson, 2003 ; Dold and Ridway, 2007)
Orque (<i>Orcinus orca</i>)	Diazépam	<u>Flumazénil</u> : ,002 mg/kg	(Reidarson, 2003)
	Midazolam	<u>Flumazénil</u> : ,002 mg/kg ou 1 mg pour 12,5 à 25 mg de midazolam	(Reidarson, 2003)

Pinnipèdes	Agonistes	Dose d'antagoniste	Commentaires
<u>Otariidés</u>			
Otarie à crinière (<i>Otaria byronia</i>)	Zolazépam	<u>Flumazénil</u> : 1 mg pour 25 mg de zolazépam	(Karesh et al., 1997)

Suite du tableau 4 : Récapitulatif pour les benzodiazépines : doses antagonistes à utiliser en fonction de l'agoniste et de l'espèce.

Otarie de Californie (<i>Zalophus californianus</i>)	Midazolam	<u>Flumazénil</u> : 0,0002 à 0,002 mg/kg ou 1 mg pour 130 à 1000 mg de midazolam	Dose de flumazénil bien inférieure aux doses couramment utilisées (<i>Spelman, 2004</i>)
Siréniens	Agonistes	Dose d'antagoniste	Commentaires
Trichéhidés			
Lamantin de Floride (<i>Trichechus manatus latirostris</i>)	Diazépam	<u>Flumazénil</u> : 1 mg pour 10 mg de diazépam	(<i>Murphy, 2003 ; Chittick and Walsh, 2007</i>)
	Midazolam	<u>Flumazénil</u> : 1 mg pour 10 à 20 mg de midazolam	(<i>Murphy, 2003 ; Chittick and Walsh, 2007</i>)
Carnivores			
	Agonistes	Dose d'antagoniste	Commentaires
Canidés			
Chien (<i>Canis lupus familiaris</i>)	Benzodiazépine agoniste	<u>Flumazénil</u> : 0,01 mg/kg	(<i>Plumb, 2011</i>)
Loup rouge (<i>Canis rufus</i>)	Diazépam	<u>Flumazénil</u> : 0,02 mg/kg ou 1/10	(<i>Larsen et al., 2001</i>)
Procyonidés			
	Zolazépam Zolétil	<u>Flumazénil</u> : dose non indiquée	(<i>Kollias and Abou-Madi, 2007</i>)
Mustélidés			
	Zolazépam	<u>Flumazénil</u> : 0,05 à 0,1 mg/kg ou 1 mg pour 22 à 110 mg de zolazépam	(<i>Fernandez-Moran, 2003 ; Spelman et al., 1997</i>)
Félidés			
Chat (<i>Felis silvestris catus</i>)	Benzodiazépine agoniste	<u>Flumazénil</u> : 0,01 à 0,2 mg/kg	(<i>Gunkel and Lafortune, 2007 ; Walzer an Huber, 2002</i>)
Espèces sauvages	Midazolam	<u>Flumazénil</u> : 0,03 mg/kg	(<i>Wenger, 2010 ; EAZWV, 2010 ; Citino at al., 2007 ; Wack, 2003</i>)
		<u>Sarmazénil</u> : 0,1 mg/kg	(<i>Walzer and Huber, 1999 ; Walzer an Huber, 2002</i>)
	Zolazépam	<u>Flumazénil</u> : 0,025 à 0,037 mg/kg ou 1 mg pour 20 mg de zolazépam <u>Sarmazénil</u> : 0,1 mg/kg	(<i>Walzer and Huber, 1999 ; Walzer an Huber, 2002</i>) (<i>EAZWV, 2010 ; Citino at al., 2007</i>)

Suite du tableau 4 : Récapitulatif pour les benzodiazépines : doses antagonistes à utiliser en fonction de l'agoniste et de l'espèce.

Tubulidentés	Agonistes	Dose d'antagoniste	Commentaires
<u>Oryctéropidés</u>			
Oryctéropte du Cap (<i>Orycteropus afer</i>)	Zolazépam	<u>Flumazénil</u> : 0,01 mg/kg 1 mg pour 200 à 250 mg de zolazépam	Dose de flumazénil inférieure aux doses couramment retrouvées dans la littérature (Langan, 2003)

Myrmécophagidés	Agonistes	Dose d'antagoniste	Commentaires
<u>Fourmilier géant (<i>Myrmecophaga tridactyla</i>)</u>			
	Midazolam	<u>Flumazénil</u> : dose non indiquée	(Gillespie, 2003)
	Diazépam	<u>Flumazénil</u> : 0,2 à 1 mg/kg	(Gillespie, 2003)
	Zolazépam	<u>Flumazénil</u> : dose non indiquée	(Gillespie, 2003)

Hyracoïdes	Agonistes	Dose d'antagoniste	Commentaires
<u>Procaviidés</u>			
Damans	Diazépam	<u>Flumazénil</u> : 1 mg/kg	(Collins, 2003)
	Midazolam	<u>Flumazénil</u> : 1 mg/kg	(Collins, 2003)

Artiodactyles	Agonistes	Dose d'antagoniste	Commentaires
<u>Tayassuidés</u>			
Pécaris du Chaco (<i>Catagonus wagneri</i>)	Midazolam	<u>Flumazénil</u> : 1 mg pour 10 mg de midazolam	(Morris and Shima, 2003)
<u>Suidés</u>			
Cochon (<i>Sus scrofa domesticus</i>)	Midazolam	<u>Flumazénil</u> : 1 mg pour 10 mg de midazolam	(Morris and Shima, 2003)
Babiroussa (<i>Babirusa babirusa</i>)	Zolazépam	<u>Flumazénil</u> : 1 mg pour 20 mg de zolazépam	(James et al., 1999)
<u>Camélidés</u>			
	Diazépam	<u>Flumazénil</u> : 1 à 2 mg/kg	(Fowler, 2003)
<u>Cervidés</u>			
	Diazépam	<u>Flumazénil</u> : 0,04 à 0,15 mg/kg	(Flach, 2003)
	Zolazépam	<u>Flumazénil</u> : 0,03 à 0,77 mg/kg	(Flach, 2003)

Suite du tableau 4 : Récapitulatif pour les benzodiazépines : doses antagonistes à utiliser en fonction de l'agoniste et de l'espèce.

Artiodactyles Suite	Agonistes	Dose d'antagoniste	Commentaires
<u>Bovidés</u>			
Dik-Dik (<i>Madoqua kirkii</i>)	Midazolam	<u>Flumazénil</u> : 1 mg pour 10 mg de midazolam	(Morris, 2001)

CONCLUSION DES ANTAGONISTES BENZODIAZÉPINES

Les benzodiazépines, tels que le midazolam ou le zolazépam produisent forte sédation, anxiolyse et myorelaxation. Ils sont utilisés pour calmer les animaux sauvages pour le transport ou leur introduction dans un nouvel enclos, ainsi qu'en pré anesthésiques ou pour l'anesthésie, seuls ou combinés à d'autres molécules comme les opioïdes ou les cyclohexamines. Avec une longue durée d'action pouvant aller jusqu'à 8 heures, ils sont employés couramment lors d'immobilisation d'animaux de petite et moyenne tailles n'ayant pas besoin d'être relâchés immédiatement après. Le développement d'antagonistes permet une plus large utilisation des benzodiazépines, pouvant être ainsi utilisées pour la capture et le relâchage d'animaux en liberté ainsi que lors d'intervention de courte durée.

De nos jours, le flumazénil, médicament à usage humain commercialisé en France, et le sarmazénil, médicament à usage vétérinaire en Suisse (SARMAZOL ®), sont tous deux disponibles pour les vétérinaires de parc zoologique en France. Ayant une courte durée d'action, ils peuvent inverser les effets des benzodiazépines de façon complète mais uniquement à forte dose et sur une courte période : leur élimination au sein de l'organisme est plus rapide que celle des benzodiazépines (diazépam, midazolam, zolazépam). Une resédation peut apparaître suite à leur métabolisation, avec un risque d'autant plus important que la benzodiazépine administrée pour endormir l'animal a une longue demi-vie (comme le diazépam). Cependant, elle n'est que très rarement observée, la sédation résiduelle des benzodiazépines étant minime et généralement négligeable. Avec des propriétés pharmacologiques légèrement différentes l'un de l'autre, ils s'avèrent efficaces pour inverser le zolazépam et le midazolam. Une étude comparative de ces deux molécules réalisée sur le guépard (*Acinonyx jubatus*) a montré l'absence de différence concernant l'efficacité ou la rapidité de réveil entre les deux antagonistes.

L'emploi de l'un ou de l'autre pourrait alors se baser sur l'aspect pratique : en effet le flumazénil est 10 fois moins concentré que le sarmazénil et un plus gros volume est alors à administrer pour obtenir les mêmes effets. Chez des animaux de grande taille, il n'est pas pratique par exemple d'administrer 250 ml de la solution commerciale de flumazénil à 0,1 mg/lg pour inverser les effets des benzodiazépines chez les otaries à crinières (*Otaria flavescens*) (Bornemann, 2013). Cependant, cette étude ne concerne que les guépards, sur un très faible effectif et on ignore si le résultat serait le même si réalisé de nouveau ou chez d'autres espèces.

Concernant leur emploi, il reste pour le moment non courant et peu de données sur peu d'espèces sont disponibles à l'heure actuelle. Des recherches dans ce domaine restent encore à mener.

Beaucoup de vétérinaires savent qu'il est possible d'antagoniser les effets des benzodiazépines mais choisissent de ne pas le faire pour différentes raisons : coût de l'anesthésie plus important, manque de données suffisantes montrant l'efficacité, la sédation résiduelle présente mais non gênante pour l'animal qui reste ainsi calme plus longtemps... Cependant Walzer and Huber ont observé qu'en plus d'avoir une récupération plus rapide, elle était aussi plus douce pour l'animal (Walzer and Huber, 2002). Pour les animaux de parc zoologique, leur utilisation reste donc au choix du vétérinaire. Par contre, son administration est justifiée pour les animaux présentant une décompensation cardiorespiratoire ou lorsque celui-ci doit être relâché au plus vite dans la nature après intervention.

D ANTAGONISTES : RÉCAPITULATIF ET NOTION D'ANESTHÉSIES MULTIMODALES RÉVERSIBLES

I. RÉCAPITULATIF DES ANTAGONISTES

De nombreuses molécules anesthésiques et de nombreux antagonistes ont été présentés au cours de cette thèse. Voici un tableau reprenant l'emploi, pour chaque agoniste, de l'antagoniste le plus rencontré (cf. tableau 5).

Dans ce tableau sont indiquées, de plus, les différentes alternatives possibles à l'antagoniste de choix ainsi que les dosages minimum et maximum retrouvés dans la littérature. Cela permet de constater des disparités dans les doses employées. Dans certains cas, ces doses sont trop faibles, induisant des risques de resédation, ou trop importantes induisant un coût supplémentaire non nécessaire et, selon les molécules, plus d'effets secondaires associés.

Tableau 5 : Antagoniste le plus utilisé en fonction de chaque médicament alpha2-adrénergique, opioïde et benzodiazépine d'après l'auteur.

Agoniste	Antagoniste - Dose la plus fréquemment rencontrée dans la littérature	Dosages minimum et maximum retrouvés dans la littérature	Commentaires
ALPHA-2-ADRENERGIQUES			
Xylazine	Atipamézole : 1 mg pour 10 mg de xylazine	De 1 mg d'atipamézole par mg de xylazine pour la girafe (Citino and Bush, 2006) à 1 mg d'atipamézole pour 150 mg de xylazine pour la martre pêcheuse (Mitcheltree et al., 1999).	Alternative possible : Yohimbine : 0,1 à 0,3 mg/kg Tolazoline : 2 à 4 mg/kg
Détomidine	Atipamézole :	De 0,5 mg d'atipamézole par mg de détomidine pour l'oryctérope, le lamantin, le zèbre (Murphy, 2003 ; Petit, 2013 ; Vodicka, 2004) à 10 mg d'atipamézole par mg de détomidine pour le cheval (Hubbell and Muir, 2006 ; Karmeling et al., 1991)	Alternative possible : Yohimbine : 0,1 à 0,3 mg/kg
Médétomidine	Atipamézole : 5 mg par mg de médétomidine	De 1,5 mg d'atipamézole par mg de médétomidine pour le lycaon (Van Heerden, 1993 ; Cirone et al., 2004) à 15 mg d'atipamézole par mg de médétomidine pour les hominidés (Loomis, 2003)	Valable pour la plupart des espèces sauf les félinés où 2,5 mg par mg de médétomidine suffisent et à l'exception du chien viverrin à 10 mg d'atipamézole par mg de médétomidine

Suite du tableau 5 : Récapitulatif des antagonistes les plus indiqués en fonction de chaque molécule alpha2-adrénergique, opioïde et benzodiazépine de l'immobilisation

ALPHA-2-ADRENERGIQUES Suite			
Dexmédétomidine	Atipamézole : 10 mg par mg de dexmédétomidine		Valable pour la plupart des espèces sauf les félidés où 5 mg d'atipamézole par mg de dexmédétomidine suffisent
OPIOIDES			
Butorphanol	Naltrexone : 1 mg par mg de butorphanol	De 0,25 mg de naltrexone par mg de butorphanol pour l'otarie de Californie (<i>Spelman, 2004</i>) à 16,8 mg de naltrexone par mg de butorphanol pour le banteng (<i>Curro, 2007</i>).	Alternative possible : Naloxone : 0,01 à 0,05 mg/kg ou 0,1 mg de naloxone par mg de butorphanol - Inversion non obligatoire
Fentanyl	Naloxone : 0,04 à 0,2 mg/kg		Alternative possible : Naltrexone : 2 mg par mg de fentanyl efficace chez la loutre de mer Diprénorphine : 2 mg par mg de fentanyl (0,25 mg/mg de fentanyl suffisent chez les gazelles)
Étorphine	Naltrexone : 40 mg par mg d'étorphine	De 15 mg de naltrexone par mg d'étorphine pour les antilopes (<i>Ball, 2007</i>) à 125 mg de naltrexone par mg d'étorphine pour la girafe (<i>Bush, 2003</i>).	Alternative possible : Nalméfène : 10 mg par mg d'étorphine Diprénorphine : 1,33 à 2 mg par mg d'étorphine
Sufentanil	Naltrexone : 10 mg par mg de sufentanil	Élan d'Alaska (<i>Kreeger and Kellie, 2012</i>).	
Carfentanil	Naltrexone : 100 mg par mg de carfentanil	De 50 mg de naltrexone par mg de carfentanil pour le cheval de Przewalski (<i>Allen, 1992</i>) à 171 mg de naltrexone par mg de carfentanil pour l'élan d'Alaska (<i>Kreeger and Kellie, 2012</i>).	Alternative possible : Naloxone : 100 mg par mg de carfentanil mais resédation Diprénorphine : 7 mg par mg de carfentanil mais resédation
Thiafentanil	Naltrexone : 10 mg par mg de thiafentanil	4,7 mg de naltrexone par mg de thiafentanil pour le buffle africain (<i>Curro, 2007</i>) à 47,2 mg de naltrexone par mg de thiafentanil pour le nyala (<i>Cooper et al., 2005</i>).	Alternative possible : Diprénorphine : 2 mg par mg de thiafentanil

Suite du tableau 5 : Récapitulatif des antagonistes les plus indiqués en fonction de chaque molécule alpha2-adrénergique, opioïde et benzodiazépine de l'immobilisation

BENZODIAZEPINES			
Diazépam	Flumazénil : de 1 mg pour 10 mg de diazépam à 1 mg pour 1 mg de diazépam ou de 0,02 à 0,1 mg/kg	De 20 mg de flumazénil par mg de diazépam pour les camélidés à 1 mg de flumazénil pour 100 mg de diazépam pour l'orque et le grand dauphin (Reidarson, 2003).	Alternative possible : Sarmazénil : 0,1 mg/kg
Midazolam	Flumazénil : De 0,02 à 0,1 mg/kg ou 1 mg pour 1 à 10 mg de midazolam	De 1 mg de flumazénil par mg de midazolam pour le guépard (EAWV, 2010 ; Citino at al., 2007) à 1 mg de flumazénil pour 1000 mg de midazolam pour l'otarie de Californie (Spelman, 2004).	Alternative possible : Sarmazénil : 0,1 mg/kg ou 1 mg par 0,33 à 11 mg de midazolam.
Zolazépam	Flumazénil : 0,02 à 0,1 mg/kg ou 1 mg pour 10 à 20 mg de zolazépam	De 1 mg de flumazénil pour 10 mg de zolazépam pour les cervidés (Flach, 2003). à 1 mg de flumazénil pour 250 mg de zolazépam pour l'oryctérope (Langan, 2003).	Alternative possible : Sarmazénil : 1 mg pour 10 à 21 mg de zolazépam.

II. NOTION D'ANESTHÉSIES MULTIMODALES RÉVERSIBLES

Nous avons vu au cours de cette thèse les trois classes de molécules de l'anesthésie qui sont antagonisables : les alpha2-adrénergiques, les opioïdes et les benzodiazépine.

L'avantage de pouvoir antagoniser ces classes de molécules est qu'il est possible de les combiner pour induire une anesthésie efficace chez les animaux de la faune sauvage et ainsi d'administrer un antagoniste pour chacune d'elle. On peut alors obtenir rapidement, après injection de chaque antagoniste, un animal à nouveau capable de se tenir debout et de se déplacer. C'est le cas par exemple d'une étude sur les otaries de Californie (*Zalophus californianus*) basée sur l'inversion des effets sédatifs d'un protocole anesthésique composé d'une association de médétomidine, de midazolam et de butorphanol. Il a été montré que l'emploi uniquement d'atipamézole 42 à 149 minutes après l'administration des agonistes ne provoquait qu'une récupération légère avec un animal toujours immobile et lourdement sédaté. L'administration d'atipamézole avec de la naltrexone provoquait une récupération quasi complète et douce dans les 30 minutes avec cependant une sédation résiduelle, persistante durant toute une journée. Le meilleur résultat a été obtenu avec l'usage en

association d'atipamézole, de naltrexone et de flumazénil, responsable alors d'une récupération totale sans sédation résiduelle (Spelman, 2004).

Nous avons donc à notre disposition différentes associations possibles totalement réversibles. L'utilisation combinée de ces différentes molécules antagonisables, apportant chacune ses caractéristiques, nous permet ainsi d'accéder à une anesthésie de bonne qualité combinant sédation, analgésie, myorelaxation et narcose. Ces combinaisons possibles peuvent se prêter à des manipulations de courtes durées avec un retour à un état physiologique quasi initial, tout en ayant une anesthésie complète. C'est le cas par exemple de l'immobilisation des zèbres au zoo de la Palmyre. Le Dr Thierry PETIT utilise un protocole basé sur une combinaison d'étorphine (IMMOBILON ®), de détomidine (DÉTOSÉDAN ®) et de butorphanol (TORPHASOL ®) pour immobiliser les zèbres de Chapman (*Equus burchelli chapmani*) et les zèbres de Grévy (*Equus grevyi*) pour différentes manipulations (Petit, 2013). L'étorphine va apporter une analgésie puissante ainsi que l'immobilisation, la détomidine va apporter une sédation et une myorelaxation et le butorphanol va limiter la détresse respiratoire induite par l'étorphine. Ce protocole complet sera inversé grâce à, dans un premier temps, l'administration d'atipamézole en IM pour antagoniser les effets de la détomidine puis, 10 minutes après, dans un second temps, l'administration de naltrexone en IV pour antagoniser l'étorphine plus ou moins le butorphanol. Une légère sédation résiduelle dans ce protocole persistera néanmoins due à l'acépromazine contenu dans l'IMMOBILON ® (acépromazine à 10 mg/ml), mais sera non problématique pour un zèbre de parc zoologique. De nombreux autres protocoles sont retrouvés associant xylazine-butorphanol chez le loup gris (*Canis lupus*) (Kreeger *et al.*, 1989), 74 médétomidine-midazolam-butorphanol chez le lion (*Panthera leo*) (Wenger *et al.*, 2010), 519 ou encore, médétomidine-carfentanil chez le cerf de Virginie (*Odocoileus Virginianus*) (Shury *et al.*, , 2010).

Ces anesthésies multimodales sont de plus en plus couramment employées (Kreeger *et al.*, 1989 ; Wenger *et al.*, 2010 ; Shury *et al.*, 2010 ; Henke *et al.*, 2004 ; Baumgartner *et al.*, 2010) remplaçant peu à peu d'autres protocoles partiellement réversibles, comme par exemple l'association butorphanol-azapérone-médétomidine, et restent à développer chez de nombreuses espèces.

CONCLUSION FINALE

À l'heure actuelle, afin d'inverser la sédation et l'immobilisation des animaux de parcs zoologiques en France, le vétérinaire a à disposition 3 catégories de molécules : les antagonistes alpha2-adrénergiques, les antagonistes opioïdes et les antagonistes benzodiazépines. L'atipamézole, la yohimbine et la tolazoline permettent d'antagoniser les alpha2-adrénergiques, la naloxone, la naltrexone, la diprénorphine permettent d'antagoniser les opioïdes et le flumazénil et le sarmazénil permettent d'antagoniser les benzodiazépines. Leur usage va permettre non seulement un contrôle de la profondeur de l'anesthésie et des effets secondaires associés aux différentes molécules antagonisables (importante dépression respiratoire et/ou cardio-vasculaire) mais aussi un réveil plus rapide avec ainsi une limitation des risques liés à l'immobilisation et à une position couchée (hypothermie, stase digestive...) ainsi qu'une limitation des risques liés au réveil (tentatives pour se lever et chutes, myopathie...). Leur emploi en pratique a permis de perfectionner leur utilisation avec l'obtention de réveils rapides, la plupart du temps calmes, avec l'absence de réapparition de resédation.

D'autres outils non traités dans cette thèse peuvent également aider à la récupération ou palier des défaillances cardiaques ou pulmonaires, tels que l'adrénaline, l'atropine, la lidocaïne ou les analeptiques (doxapram ou le 4-aminopyridine).

Cette maîtrise du temps d'anesthésie grâce à ces outils permettent ainsi des manipulations de courte durée. D'une part, les animaux vont pouvoir rapidement réintégrer leur lieu de prélèvement/d'origine (enclos, parc, réserve...), sans qu'il y ait grand changement de la hiérarchie, trop grand éloignement du troupeau ou encore risque accru de prédation lié à une diminution de la vigilance en ce qui concerne les animaux sauvages. D'autre part, cette maîtrise offre l'avantage de limiter le temps de mobilisation du personnel nécessaire qui, selon la taille de l'animal, peut être important (cf. photo 3).



Photographie 3 : Déplacement d'un ours polaire (Ursus maritimus) : mobilisation d'une grande équipe comprenant vétérinaires, soigneurs et matériels afin de transporter Tina, ours polaire femelle de plus de 250 kg, de son enclos au camion de transport – Zoo de la Palmyre (Perroux, 2013).

Il ne faut cependant pas oublier que le réveil fait partie d'une des deux phases les plus à risque de l'anesthésie avec l'induction, mettant en jeu de nombreux changements physiologiques brutaux. Toute inversion n'est pas forcément indiquée. Morts subites chez des antilopes, myopathies ou traumatismes sont rencontrés. Contrairement aux animaux sauvages dans la nature où ceux-ci doivent impérativement rejoindre les leurs le plus rapidement possible, les animaux en captivité n'ont pas forcément besoin d'un réveil immédiat : la pertinence de l'inversion est donc à évaluer au cas par cas. L'administration des antagonistes ne sert à rien sans tous les à-côtés (relai analgésie...), il est donc aussi important de prendre toutes les mesures et précautions nécessaires (inversion au sol, sur un substrat atraumatique, au calme, oxygénothérapie, sous monitoring...) (cf. photo 4).



Photographie 4 : Réveil d'une femelle grand koudou (Tragelaphus strepsiceros) : Après administration des antagonistes appropriés, une arrivée d'oxygène par la sonde endo-trachéale ainsi qu'un oxymètre sont laissés en place le plus longtemps possible. La tête a été relevée avec un peu de paille et le corps placé en décubitus sternal sur un sol atraumatique contre une paroi afin de limiter au maximum les risques de chutes, blessures ou régurgitations – Zoo de la Palmyre (Petit, 2013).

Certaines associations agoniste/antagoniste chez des espèces moins représentées ou moins manipulées ainsi que certains antagonistes, comme tout particulièrement le sarmazénil, ne sont que rarement employés de nos jours et de nombreux essais dans ces domaines permettraient une amélioration supplémentaire de l'antagonisation de l'immobilisation des espèces sauvages en France.

AGRÈMENT SCIENTIFIQUE

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

Je soussigné, Jacques DUCOS de LAHITTE, Enseignant-chercheur, de l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse, directeur de thèse, certifie avoir examiné la thèse de **MESSIRE Audrey** intitulée « **Antagonistes des anesthésiques dans la faune sauvage.** » et que cette dernière peut être imprimée en vue de sa soutenance.

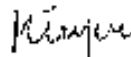
Fait à Toulouse, le 17 mars 2014
Professeur Jacques DUCOS de LAHITTE
Enseignant chercheur
de l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse



Vu :
Le Directeur de l'École Nationale
Vétérinaire de Toulouse
Professeur Alain MILON



Vu :
Le Président du jury :
Professeur Christian VIRENQUE



Vu et autorisation de l'impression :
Le Président de l'Université
Paul Sabatier
Professeur Bertrand MONTMARTIN
Par délégation, le Vice-président de CEVU
~~Professeur LE RADELLEC~~
Professeur ANDRÉ OBRECHT



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

BIBLIOGRAPHIE

ABRAHAMSEN EJ (2008). Chemical Restraint in Ruminants. *The Veterinary Clinics of North America. Food Animal practice.* **24**(2):227-243.

ADAMCAK A and OTTEN B (2000). Rodent Therapeutics. *The Veterinary Clinics of North America. Exotic Animal practice.* **3**(1):221-240.

AGUIRRE AA, PRINCIPE B, TANNERFELDT M, ANGERBJÖRN A, MÖRNER T (2000). Field anesthesia of wild arctic fox (*Alopex lagopus*) cubs in the Swedish Lapland using medetomidine-ketamine-atipamezole. *Journal of Zoo and Wildlife Medicine.* **31**(2):244-246.

ALFORD BT, BURKHART RL, JOHNSON WP (1974). Etorphine and diprenorphine as immobilizing and reversing agents in captive and free-ranging mammals. *Journal of the American Veterinary Medical Association.* **164**(7):702-705.

ALLEN JL (1989). Renarcotization following carfentanil immobilization of nondomestic ungulates. *Journal of Zoo and Wildlife Medicine.* **20**(4):423-426.

ALLEN JL (1990). Renarcotization following etorphine immobilization of non-domestic equidae. *Journal of Zoo and Wildlife Medicine.* **21**(3):292-294.

ALLEN JL (1992). Immobilization of Mongolian wild horses (*Equus przewalskii przewalskii*) with carfentanil and antagonism with naltrexone. *Journal of Zoo and Wildlife Medicine.* **23**(4):422-425.

ALLEN JL (1994). Immobilization of Hartmann's mountain zebras (*Equus zebra hartmannae*) with carfentanil and antagonism with naltrexone or nalmefene. *Journal of Zoo and Wildlife Medicine.* **25**(2):205-208.

ALLEN JL (1996). A comparison of nalmefene and naltrexone for the prevention of renarcotization following carfentanil immobilization of nondomestic ungulates. *Journal of Zoo and Wildlife Medicine.* **27**(4):496-500.

ALLEN JL (1997). Anesthesia of non-domestic horses with carfentanil and antagonism with naltrexone. *Proceedings American Association of Zoo Veterinarians.* Houston, Texas, USA. 26-30 October 1997. P 126.

ANCRENAZ M (1994). Use of Atipamezole to Reverse Xylazine Tranquilization in Captive Arabian Oryx (*Oryx leucoryx*). *Journal of Wildlife Diseases.* **30**(4):292-295.

ARNEMO JM (1995). Immobilization of free-ranging moose (*Alces alces*) with medetomidine-ketamine and remobilization with atipamezole. *Rangifer.* **15**(1):19-25.

ARNEMO JM and SOLI NE (1993). Reversal of xylazine-induced sedation in dairy calves with atipamezole: a field trial. *Veterinary Research Communications.* **17**(4):305-312.

ARNEMO JM and SOLI NE (1995). Chemical Immobilization of Free-Ranging European Hedgehogs (*Erinaceus europaeus*). *Journal of Zoo and Wildlife Medicine.* **26**(2):246-251.

ARNEMO JM, BRUNBERG S, AHLQVIST P, FRANZÉN R, FRIEBE A, SEGERSTRÖM P, SÖDERBERG A, SWENSON JE (2001). Reversible immobilization and anesthesia of free-ranging brown bears (*Ursus arctos*) with medetomidine-tiletamine-zolazepam and atipamezole: A review of 575 captures. *Proceedings American Association of Zoo Veterinarians, American Association of Wildlife Veterinarians, Association of Reptilian and Amphibian Veterinarians, and National Association of Zoo and Wildlife Veterinarians Joint Conference*. 18-23 October 2001. Orlando, Floride, USA. Pp 234-236.

ARNEMO JM, MOE R, SMITH AJ (1993). Immobilization of captive raccoon dogs with medetomidine-ketamine and remobilization with atipamezole. *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*. **24**(2):102-108.

ARNEMO JM, MOE SR, SOLI NE (1993). Xylazine-induced sedation in axis deer (*Axis axis*) and its reversal by atipamezole. *Veterinary Research Communications*. **17**(2):123-128.

ARNEMO JM, SOVERI T, SOLI NE (1994). Immobilization of free-ranging moose (*Alces alces*) with medetomidine-ketamine and reversal with atipamezole. *Joint Conference of the American Association of Zoo Veterinarians and Association of Reptilian and Amphibian Veterinarians*. 22-27 October 1994. Pittsburgh, Pennsylvanie, USA: American Association of Zoo Veterinarians Pp 197-199.

ATKINSON MW, BRUCE H, GANDOLF AR, BLUMER ES (2002). Repeated chemical immobilization of a captive greater one-horned rhinoceros (*Rhinoceros unicornis*), using combinations of etorphine, detomidine, and ketamine. *Journal of Zoo and wildlife Medicine*. **33**(2):157-162.

BALL RL (2007). Antelope. In: *Zoo Animal and Wildlife Immobilization and Anesthesia*. 1ère édition. WEST G, HEARD D, CAULKETT N (eds.), Ames, Iowa, USA: Blackwell Publishing Professional. Pp. 613-621.

BALL RL (2007). Antelope. In: *Zoo Animal and Wildlife Immobilization and Anesthesia*. 1ère édition. WEST G, HEARD D, CAULKETT N (eds.), Ames, Iowa, USA: Blackwell Publishing Professional. Pp. 613-621.

BAUMGARTNER C, BOLLERHEY M, EBNER J, SCHUSTER T, HENKE J, ERHARDT W (2010). Effects of medetomidine-midazolam-fentanyl IV bolus injections and its reversal by specific antagonists on cardiovascular function in rabbits. *The Canadian Journal of Veterinary Research*. **74**(4): 286-298.

BEAVER WT and FEISE GA (1978). A comparison of the analgesic effect of intramuscular nalbuphine and morphine in patients with postoperative pain. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. **204**(2):487-496.

BELANT JL (2004). Field Immobilization of Raccoons (*Procyon lotor*) with Telazol and Xylazine. *Journal of Wildlife Diseases*. **40**(4):787-791.

BIALER M, JOHANNESSEN SI, KUPFERBERG HJ, LEVY RH, PERUCCA E, TOMSON T (2004). Progress report on new antiepileptique drugs : e summary of the Seventh EILAT Conference. *Epilepsy research*. **61**(1-3):1-48.

BLANCO MARQUEZ PA and BLANCO MARQUEZ VJ (2004). Anaesthetic protocols used on *Tapirus terrestris* in Venezuela. In: *Second International Tapir Symposium*, Conference Report. Panama City, République of Panama: IUCN, IUCN/SSC-TSG, AZA, Houston Zoo, Conservation International. P 20.

- BOCKAERT J (1995). Les récepteurs à sept domaines transmembranaires : physiologie et pathologie de la transduction. *Médecine et Sciences SYNTHÈSE*. **11**(3):382-394.
- BOOTH RJ (2003). Monotremata (Echidna, Platypus). In: *Zoo and Wild Animal Medicine*. 5e édition. FOWLER ME, MILLER RE (eds). St. Louis, Missouri, USA: Saunders, Elsevier. Pp 278-287.
- BORNEMANN H and PLOTZ J (1993). A field method for immobilizing Weddell seals. *Wildlife Society Bulletin*. **21**(4):437-441.
- BORNEMANN H, NICO DE BRUYN PJ, REISINGER RR, KASTNER S, MARQUEZ MEI, McINTYRE T, BESTER MN, PLOTZ J (2013) Tiletamine/zolazepam immobilization of adult post-moult southern elephant seal males. *Polar Biology*. **36**(11):1686-1692.
- BOTTO JM (1997). *La famille des récepteurs membranaires couplés aux protéines G. Un exemple d'étude : les récepteurs des neuropeptides neurotensine et neuromedine*. Thèse de Doctorat en biologie et pharmacologie moléculaires et cellulaires. Pharmacologie. Université Nice. 178 p.
- BRANSON KR and GROSS ME (2001). Opioid agonists and antagonists. In: *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 8e édition. Adams HR (ed.) Ames, Iowa, USA: Iowa State Press. Pp 268-298.
- BRASH MGI (2003). Foxes. In: *BSAVA Manual of Wildlife Casualties*. 1ère édition. MULLINEAUX E, BEST D, COOPER JE (eds). Gloucester, UK: British Small Animal Veterinary Association. Pp 154-165.
- BRUNSON DB (2007). Walrus. In: *Zoo Animal and Wildlife Immobilization and Anesthesia*. 1ère édition. WEST G, HEARD D, CAULKETT N (eds.), Ames, Iowa, USA: Blackwell Publishing Professional. Pp. 479-483.
- BUSH M (2003). Giraffidae. In: *Zoo and Wild Animal Medicine*. 5e édition. FOWLER ME, MILLER RE (eds). St. Louis, Missouri, USA: Saunders, Elsevier. Pp 625-633.
- BUSH M, GROBLER DG, RAATH JP (2002). The art and science of Giraffe (*Giraffa camelopardalis*) immobilization/anesthesia. In: *Zoological Restraint and Anesthesia*. HEARD D (ed.) Ithaca, New York, USA: , International Veterinary Information Service (www.ivi.org), 2002.
- CATTET MR, CAULKETT NA, LUNN NJ (2003)b. Anesthesia of polar bears using xylazine-zolazepam-tiletamine or zolazepam-tiletamine. *Journal of Wildlife Diseases*. **39**(3):655-664.
- CATTET MR, CAULKETT NA, POLISCHUK SC, RAMSAY MA (1999). Anesthesia of polar bears (*Ursus maritimus*) with zolazepam-tiletamine, medetomidine: ketamine, and medetomidine-zolazepam-tiletamine. *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*. **30**(3): 354-360.
- CATTET MR, CAULKETT NA, STENHOUSE GB (2003)c. Anesthesia of grizzly bears using xylazine-zolazepam-tiletamine or zolazepam-tiletamine. *Ursus Journal*. **14**(1):88-93.
- CAULKETT N (2007). Bears. In: *Zoo Animal and Wildlife Immobilization and Anesthesia*. 1ère édition. WEST G, HEARD D, CAULKETT N (eds.), Ames, Iowa, USA: Blackwell Publishing Professional. Pp. 409-415.
- CAULKETT N and HAIGH JC (2007). Bison. In: *Zoo Animal and Wildlife Immobilization and Anesthesia*. 1ère édition. WEST G, HEARD D, CAULKETT N (eds.), Ames, Iowa, USA: Blackwell Publishing Professional. Pp. 643-646.

- CAULKETT N and HAIGH JC (2007). Deer (Cervids). In: *Zoo Animal and Wildlife Immobilization and Anesthesia*. 1ère édition. WEST G, HEARD D, CAULKETT N (eds.), Ames, Iowa, USA: Blackwell Publishing Professional. Pp. 643-646.
- CAULKETT N and HAIGH JC (2007). Wild Sheep and Goats. In: *Zoo Animal and Wildlife Immobilization and Anesthesia*. 1ère édition. WEST G, HEARD D, CAULKETT N (eds.), Ames, Iowa, USA: Blackwell Publishing Professional. Pp. 629-633.
- CAULKETT NA and CATTET MR (1997). Physiological effects of medetomidine-zolazepam-tiletamine immobilization in black bears (*Ursus americanus*). *Journal of Wildlife Diseases*. **33**(3):618-622.
- CAULKETT NA, CATTET MR, CAULKETT JM, POLISCHUK SC (1999). Comparative physiological effects of Telazol, medetomidine-ketamine, and medetomidine-Telazol in polar bears (*Ursus maritimus*). *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*. **30**(4):504-509.
- CAULKETT NA, CRIBB PH, HAIGH JC (2000). Comparative cardiopulmonary effects of carfentanil-xylazine and medetomidine-ketamine for immobilization of mule deer and mule deer/white tailed deer hybrids. *Canadian Journal of Veterinary Research*. **64**(1):64-68.
- CELLY CS, McDONELL WN, YOUNG SS, BLACK WD (1997). The comparative hypoxaemic effect of four alpha 2 adrenoceptor agonists (xylazine, romifidine, detomidine and medetomidine) in sheep. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. **20**(6):464-471.
- CHAVE E (2011). *Tranquillisation, sédation et anesthésie des bovidés sauvages en parcs zoologiques*. Thèse de Doctorat Vétérinaire Toulouse 3 255 p.
- CHEERAN JV, CHANDRASEKHARAN K, RADHAKRISHNAN K (2002). Tranquilization and translocation of elephants. *Journal of Indian Veterinary Association Kerala*. **7**(3), 42-46.
- CHENEY CS and HATTINGH J (1988). Effects of chemical immobilization on the blood composition of impala (*Aepyceros melampus* (Lichtenstein)). *Journal of the South African Veterinary Association*. **59**(1):13-8.
- CHITTICK EJ and WALSH MT (2007). Sirenians (Manatees and Dugongs). In: *Zoo Animal and Wildlife Immobilization and Anesthesia*. 1ère édition. WEST G, HEARD D, CAULKETT N (eds.), Ames, Iowa, USA: Blackwell Publishing Professional. Pp. 497-505.
- CIRONE F, ELIA G, CAMPOLO M, FRIEDRICH K, MARTELLA V, PRATELLI A, BUONAVOGLIA C (2004). Immunogenicity of an inactivated oil-emulsion canine distemper vaccine in African wild dogs. *Journal of Wildlife Diseases*. **40**(2):343-346.
- CITINO S, HAEFELE H, JUNGE R, LAMBERSKI N (2007). Cheetah SSP health chapter. In: *Husbandry Manual for the Cheetah (Acinonyx jubatus)*. ZIEGLER-MEEKS K (ed.). Yulee, Florida, USA: White Oak Conservation Center. Pp 242-277.
- CITINO SB (1996). Anesthesia of okapi (*Okapia johnstoni*). In: *Okapi Metapopulation Workshop*. Yulee, Florida, USA: White Oak Conservation Center, 1996.
- CITINO SB and BUSH M (2007). Giraffidae. In: *Zoo Animal and Wildlife Immobilization and Anesthesia*. 1ère édition. WEST G, HEARD D, CAULKETT N (eds.), Ames, Iowa, USA: Blackwell Publishing Professional. Pp. 595-605.
- CITINO SB, BUSH M, GROBLER D, LANCE W (2001). Anaesthesia of roan antelope (*Hippotragus equinus*) with a combination of A3080, medetomidine and ketamine. *Journal of the South African Veterinary Association*. **72**(1):29-32.

- CITINO SB, BUSH M, GROBLER D, LANCE W (2002). Anesthesia of boma-captured Lichtenstein's hartebeest (*Sigmoceros lichtensteinii*) with a combination of thiafentanil, medetomidine, and ketamine. *Journal of Wildlife Diseases*. **38**(2):457-462.
- CITINO SB, BUSH M, LANCE W, HOFMEYR M, GROBLER D (2006). Use of thiafentanil (A3080), medetomidine, and ketamine for anesthesia of captive and free-ranging giraffe (*Giraffa camelopardalis*). *Proceedings of the American Association of Zoo Veterinarians*. 21-24 September 2006. Tampa, Florida, USA. Pp 211-213.
- COLE A, MUTLOW A, ISAZA R, CARPENTER JW, KOCH DE, HUNTER RP, DRESSER BL (2006). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of carfentanil and naltrexone in female common eland (*Taurotragus oryx*). *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*. **37**(3):318-326.
- COOPER DV, GROBLER D, BUSH M, JESSUP D, LANCE W (2005). Anaesthesia of nyala (*Tragelaphus angasii*) with a combination of thiafentanil (A3080), medetomidine and ketamine. *Journal of the South African Veterinary Association*. **76**(1):18-21.
- COURT MH and GREENBLATT DJ (1997). Molecular basis for deficient acetaminophen glucuronidation in cats. An interspecies comparison of enzyme kinetics in liver microsomes. *Biochemical Pharmacology*. **53**(7):1041-1047.
- CRABTREE BL (1984). Review of naltrexone, a long-acting opiate antagonist. *Clinical Pharmacy*. **3**(3):273-80.
- CUPARENCU B, HORAK J, AMICO MD, PARILLO C, NICOLELLA BUDETTA S (1995). Effects of acute administration of sarmazenil on blood glucose and serum lipid levels in rats with triton WR-1339-induced hyperlipidemia. *Current therapeutic research*. **56**(4):415-418.
- CURRO TG (2007). Non-domestic cattle. In: *Zoo Animal and Wildlife Immobilization and Anesthesia*. 1ère édition. WEST G, HEARD D, CAULKETT N (eds.), Ames, Iowa, USA: Blackwell Publishing Professional. Pp. 635-642.
- CURRO TG, OKESON D, ZIMMERMANN D, ARMSTRONG DL, SIMMONS LG (2004). Xylazine-midazolam- ketamine versus medetomidine-midazolam-ketamine anesthesia in captive Siberian tigers (*Panthera tigris altaica*). *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*. **35**(3):320-327.
- DE VILLIERS MS, MELTZER DGA, VAN HEERDEN J, MILLS MGL, RICHARDSON PRK, VAN JAARSVELD AS (1995). Handling-induced stress and mortalities in African wild dogs (*Lycaon pictus*). *Proceedings of the Royal Society of London Biological Sciences*. 22 November 1995. Londres, Angleterre. **262**(1364):215-220.
- DE VILLIERS MS, MELTZER DGA, VAN HEERDEN J, MILLS MGL, RICHARDSON PRK, VAN JAARSVELD AS (1995). Handling-induced stress and mortalities in African wild dogs (*Lycaon pictus*). *Proceedings of the Royal Society of London Biological Sciences*. **262**(1364):215-220.
- DEEM SL, KO JC, CITINO SB. (1998). Anesthetic and cardiorespiratory effects of tiletamine-zolazepam-medetomidine in cheetahs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. **213**(7):1022-1026.
- DODMAN NH and WATERMAN AE (1978). Clinical observations on the antagonism of immobilon by naloxone in dogs. *The Veterinary record*. **103**(15):334-335.
- DOLD C and RIDGWAY S (2007). Cetaceans. In: *Zoo Animal and Wildlife Immobilization and Anesthesia*. 1ère édition. WEST G, HEARD D, CAULKETT N (eds.), Ames, Iowa, USA: Blackwell Publishing Professional. Pp. 485-496.

Drugs.com. <http://www.drugs.com/international/> (Consulté le 24/09/2013).

DUMONCEAUX G, CITINO SB, BURTON M, OLSEN J (2000) Chemical restraint and surgical removal of a perineal mass from a Nile hippopotamus (*Hippopotamus amphibious*) *Proceedings American Association of Zoo Veterinarians*. 17-21 September 2000. Orleans, Louisiane, USA. Pp 288-290.

DYSON DH, DOHERTY T, ANDERSON GI, McDONELL WN (1990). Reversal of oxymorphone sedation by naloxone, nalmefene, and butorphanol. *Veterinary Surgery*. **19**(5):398-403.

EAGLESON JS, PLATT SR, STRONG DL, KENT M, FREEMAN AC, NGHIEM PP, ZHENG B, WHITE CA (2012). Bioavailability of a novel midazolam gel after intranasal administration in dogs. *American Journal Veterinary Research*. **73**(4):539-545.

EAZWV (2010). *Transmissible diseases handbook*. 4e édition. European Association of Zoo and Wildlife Veterinarians.

EBNER J, WEHR U, BAUMGARTNER C, ERHARDT W, HENKE J (2007). Partial Antagonization of Midazolam-Medetomidine-Ketamine in Cats - Atipamezole versus combined Atipamezole and Flumazenil *Zentralblatt für Veterinärmedizin Journal of Veterinary medicine, A, Physiology pathology clinical medicine*. **54**(9):518-521.

FAHLMAN A, LOVERIDGE A, WENHAM C, FOGGIN C, ARNEMO JM, NYMAN G (2005). Reversible anaesthesia of free-ranging lions (*Panthera leo*) in Zimbabwe. *Journal of the South African Veterinary Association*. **76**(4):187-192.

FERNANDEZ-MORAN J, PEREZ E, SANMARTIN M, SAAVEDRA D, MANTECA-VILANOVA X (2001). Reversible immobilization of Eurasia otters with a combination of ketamine and medetomidine. *Journal of Wildlife Diseases*. **37**(3):561-565.

FERNANDEZ-MORAN J. (2003) Mustelidae. In: *Zoo and Wild Animal Medicine*. 5e édition. FOWLER ME, MILLER RE (eds.). St. Louis, Missouri, USA: Saunders, Elsevier. Pp 501-515.

FLACH E (2003). Cervidae and Tragulidae. In: *Zoo and Wild Animal Medicine*. 5e édition. FOWLER ME, MILLER RE (eds). St. Louis, Missouri, USA: Saunders, Elsevier. Pp 634-648.

FOERSTER SH, BAILEY JE, AGUILAR R, LORIA DL, FOERSTER CR (2000). Butorphanol/xylazine/ ketamine immobilization of free-ranging Baird's tapirs in Costa Rica. *Journal of wildlife diseases*. **36**(2):335-341.

FOURNIER P, FOURNIER-CHAMBRILLON C, VIE J-C (1998). Immobilization of wild kinkajous (*Potos flavus*) with medetomidine-ketamine and reversal by atipamezole. *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*. **29**(2):190-194.

FOWLER ME (1978). Restraint. In : *Zoo and Wild Animal Medicine*. 1ère édition. Philadelphia, Pennsylvanie, USA:WB Saunders. Pp 37-52.

FOWLER ME (1989) ed. *Medicine and Surgery of South American Camelids:llama*.1ère édition. Ames, Iowa, USA: Iowa State University Press. 391p. ISBN 978-0-8138-0393-7.

FOWLER ME (1995). *Restraint and Handling of Wild and Domestic Animals*. 2e édition. Ames, Iowa, USA: Iowa State University Press. 392 p ISBN 978-0-8138-1892-4.

FOWLER ME (2003). Camelidae. In: *Zoo and Wild Animal Medicine*. 5e édition. FOWLER ME, MILLER RE (eds). St. Louis, Missouri, USA: Saunders, Elsevier. Pp 612-624.

FOWLER ME and MILLER RE (2003). *Zoo and Wild Animal Medicine*. 5e édition. St. Louis, Missouri, USA: Saunders, Elsevier. 992 p ISBN 978-0-7216-9499-3.

FRASER C (1996). Pharmacologie. In *MANUEL VETERINAIRE MERCK*. 1ere édition française de la 7eme édition de MERCK VETERINARY MANUAL. Paris, France : Editions d'après. Pp 1144-1186.

FURST S, HOSZTAFI S, FRIEDMANN T (1995). Structure-Activity Relationships of Synthetic and Semisynthetic Opioid Agonists and Antagonists. *Current Medicinal Chemistry*. **1**(6):423-440.

GAL TJ, DIFAZIO CA, MOSCICKI J (1982). Analgesic and respiratory depressant activity of nalbuphine: a comparison with morphine. *Anesthesiology*. **57**(5):367-374.

GALLOWAY DS, COKE RL, ROCHAT MC, RADINSKI MA, HOOVER JP, CARPENTER JW, HUBBARD JJ, KETZ-RILEY CJ (2002). Spinal compression due to atlantal vertebral malformation in two African lion (*Panthera leo*). *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*. **33**(3):249-255.

GANDOLF AR, WOLF TM, RADCLIFFE RW (2006). Serial chemical restraint for treatment of decubitus ulcers in two neonatal white rhinoceroses (*Ceratotherium simum*). *Journal of Zoo Wildlife Medicine*. **37**(3):387-392.

GAYTTE T (2012). *Le vétérinaire, la réservation hospitalière et la prescription restreinte*. Thèse de Doctorat en pharmacie. Faculté de pharmacie à l'université de Lorraine. 105 p.

GEOROFF TA, BOON DA, HAMMOND EE, FERRELL ST, RADCLIFFE RW (2004). Preliminary results of medetomidine-ketamine-butorphanol for anesthetic management of captive white-nosed coati (*Nasua narica*). *Proceedings American Association of Zoo Veterinarians*. Pp 388-391.

GILLESPIE DS (2003). Xenarthra: Edentata (Anteaters, Armadillos, Sloths). In: *Zoo and Wild Animal Medicine*. 5e édition. FOWLER ME, MILLER RE (eds). St. Louis, Missouri, USA: Saunders, Elsevier. Pp 397-406.

GLASS PS, JHAVERI RM, SMITH LR (1994). Comparison of potency and duration of action of nalmefene and naloxone. *Anesthesia and Analgesia*. **78**(3):536-41.

GRETH A, VASSART M, ANAGARIYAH S (1993). Chemical immobilization in gazelles (*Gazella sp.*) with fentanyl and azaperone. *African Journal of Ecology*. **31**(1):66-74.

GRIMM KA and LAMONT LA (2007). Clinical Pharmacology. In: *Zoo Animal and Wildlife Immobilization and Anesthesia*. 1ère édition. WEST G, HEARD D, CAULKETT N(eds.), Ames, Iowa, USA: Blackwell Publishing Professional. Pp. 3-36.

GUIRIMAND F (1997). *Les antagonistes des récepteurs opioïdes*. Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS, et SFAR. Pp 155-165. Disponible sur : http://www.sfar.org/acta/dossier/archives/ca97/html/ca97_010/97_10.htm (Consulté le 23/10/13).

GUNKEL C and LAFORTUNE M (2007). Felids. In: *Zoo Animal and Wildlife Immobilization and Anesthesia*. 1ère édition. WEST G, HEARD D, CAULKETT N(eds.), Ames, Iowa, USA: Blackwell Publishing Professional. Pp. 443-457.

GUTSTEIN HB and AKIL H (2001) Opioid analgesics. In: *Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 10e édition. GOODMAN LS, HARDMAN JG, LIMBIRD LE, GOODMAN GILMAN A (eds.) New York, New York, USA: McGraw-Hill. Pp 569-619.

- HAHN N, PARKER JM, TIMMEL G, WELDELE M, WEST G (2007). Hyenas. In: *Zoo Animal and Wildlife Immobilization and Anesthesia*. 1ère édition. WEST G, HEARD D, CAULKETT N(eds.), Ames, Iowa, USA: Blackwell Publishing Professional. Pp. 437-442.
- HAIGH JC and GATES CC (1995). Capture of wood bison (*Bison bison athabasca*) using carfentanil-based mixtures. *Journal of Wildlife Diseases*. **31**(1):37-42.
- HALL H, LITTON JE, HALLDIN C, KOPP J, SEDVALL G (1992). Studies on the binding of [3H]flumazenil and [3H]sarmazenil in post-mortem human brain. *Human Psychopharmacology Clinical and Experimental*. **7**(6):367-377.
- HAULENA M and GULLAND FM (2001). Use of medetomidine-zolazepam-tiletamine in California sea lions, with and without isoflurane, and reversal using atipamezole. *Journal of Wildlife Diseases*. **37**(3):566-573.
- HAULENA M, GULLAND FM, CALKINS DG, SPRAKER TR (2000). Immobilization of California sea lions using medetomidine plus kétamine with and without isoflurane and reversal with atipamezole. *Journal of Wildlife Diseases*. **36**(1):124-130.
- HAULENA M. (2007). Otariid seals. In: *Zoo Animal and Wildlife Immobilization and Anesthesia*. 1ère édition. WEST G, HEARD D, CAULKETT N(eds.), Ames, Iowa, USA: Blackwell Publishing Professional. Pp. 469-478.
- HEARD DJ (2007). Lagomorphs (Rabbits, Hares and Pikas). In: *Zoo Animal and Wildlife Immobilization and Anesthesia*. 1ère édition. WEST G, HEARD D, CAULKETT N(eds.), Ames, Iowa, USA: Blackwell Publishing Professional. Pp. 647-653.
- HELLYER PW, BAI L, SUPON J, QUAIL C, WAGNER AE, MAMA KR, MAGNUSSON KR (2003). Comparison of opioid and alpha-2 adrenergic receptor binding in horse and dog brain using radioligand autoradiography. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. **30**(3):172-182.
- HENKE J, BAUMGARTNER C, ROLTGEN I, EBERSPACHER E, ERHARDT W (2004). Anaesthesia with midazolam/medetomidine/fentanyl in chinchillas (*Chinchilla lanigera*) compared to anaesthesia with xylazine/ketamine and medetomidine/ketamine. *Journal of veterinary medicine: A, Physiology, pathology, clinical medicine*. **51**(5):259-264.
- HERNANDEZ-DIVERS SM and BAILEY J (2007). Tapirs. In: *Zoo Animal and Wildlife Immobilization and Anesthesia*. 1ère édition. WEST G, HEARD D, CAULKETT N(eds.), Ames, Iowa, USA: Blackwell Publishing Professional. Pp. 533-541.
- HOLZ P, HOLZ RM, BARNETT JEF (1994). Effects of atropine on medetomidine/ketamine immobilization in the gray wolf (*Canis lupus*). *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*. **25**(2):209-213
- HORNE WA and LOOMIS MR (2007). Elephants and Hyrax. In: *Zoo Animal and Wildlife Immobilization and Anesthesia*. 1ère édition. WEST G, HEARD D, CAULKETT N(eds.), Ames, Iowa, USA: Blackwell Publishing Professional. Pp. 507-521.
- HSU WH and SHULAW WP (1984). Effect of yohimbine on xylazine-induced immobilization in white-tailed deer. *Journal of American Veterinary Medical Association*. **185**(11):1301-1303.
- HUBBELL JA and MUIR WW (2006). Antagonism of detomidine sedation in the horse using intravenous tolazoline or atipamezole. *Equine Veterinary Journal*, **38**(3):238-241.
- HUGUES JML (2008). Anaesthesia for the geriatric dog and cat. *Irish Veterinary Journal*. **61**(6):380-387.

ILKIW JE, FARVER TB, SUTER C, McNEAL D, STEFFEY EP (2002). The effect of intravenous administration of variable-dose flumazenil after fixed-dose ketamine and midazolam in healthy cats. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. **25**(3):181-188.

INTURRISI CE (2002). Clinical pharmacology of opioids for pain. *The Clinical Journal of Pain*. **18**(4):S3-13.

IPCS INCHEM. IPCS/CEC Evaluation of antidotes series. Volume 1: naloxone, flumazenil and dantrolene as antidotes. Disponible sur :
<http://www.inchem.org/documents/antidote/antidote/ant01.htm> (Consulté le 17/10/13).

JACOBSON ER, HEARD DJ, CALIGIURI R, KOLLIAS GV (1987). Physiologic effects of etorphine and carfentanil in African elephants. *Proceedings of the First International Conference in Zoological and Avian Medicine*. Septembre 1987. Oahu, Hawaii, USA. Pp 525-527.

JAKUBOWSKI H (2002). Transport and Kinetics In : *Biochemistry Online: An Approach Based on Chemical Logic* :
<http://employees.csbsju.edu/hjakubowski/classes/ch331/transkinetics/olinhhibition.html>. (Consulté le 19/05/2013).

JALANKA HH (1989). Chemical restraint and reversal in captive markhors (*Capra falconeri megaceros*) and its reversal by atipamezole. *Journal of Zoo Animal Medicine*. **20**(4):413-422.

JALANKA HH and ROEKEN BO (1990). The use of Medetomidine, Medetomidine-ketamine combination and atipamezol in nondomestic mammals-a review. *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*. **21**(3):259-282.

JAMES SB, COOK RA, RAPHAEL BL, STETTER MD, KALK P, McLAUGHLIN K, CALLE PP (1999). Immobilization of babirusa (*Babirusa babirusa*) with xylazine and tiletamine/zolazepam and reversal with yohimbine and flumazenil. *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*. **30**(4):521-525.

JANOVSKY M, TATARUCH F, AMBUEHL M, GIACOMETTI M (2000). A Zoletil-Rompun mixture as an alternative to the use of opioids for immobilization of feral red deer. *Journal of Wildlife Diseases*. **36**(4):663-669.

JANSSEN DL (2003). Tapiridae. In: *Zoo and Wild Animal Medicine*. 5e édition. FOWLER ME, MILLER RE (eds). St. Louis, Missouri, USA: Saunders, Elsevier. Pp 569-577.

JANSSEN DL, RIDEOUT BA, EDWARDS ME (1996). Medical Management of Captive Tapirs (*Tapirus* sp.) Zoological Society of San Diego, San Diego, CA 92112, USA November 3-8 1996. *Proceedings of the Annual Meeting of the American Association of Zoo Veterinarians*, Puerto Vallarta, Mexico: Reprinted from: 1996 American Association of Zoo Veterinarians Proceedings. Pp. 1-11.

JANSSEN DL, RAATH JP, SWAN GE, DE VOS G, JESSUP D, STANLEY TH (1991). Field studies with the narcotic immobilization agent A3080. *Annual Proceedings of the American Association of Zoo Veterinarians*. 28 September - 3 October 1991. Calgary, Alberta, Canada. Pp 333-335.

JESSUP DA, CLARK WE, GULLET PA, JONES KR (1983). Immobilization of mule deer with kétamine and xylazine, and reversal of immobilization with yohimbine. *Journal of American Veterinary Medical Association*. **183**(11):1339-1340.

JESSUP DA, CLARK WE, JONES KR, CLARK R, LANCE WR (1985). Immobilization of free-ranging desert bighorn sheep, tule elk, and wild horses, using carfentanil and xylazine: reversal with naloxone, diprenorphine, and yohimbine. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. **187**(11):1253-1254.

- KARESH WB, COOK RA, STETTER M, UHART MM, HOOGESTEIJN A, LEWIS MN, CAMPAGNA C, MAJLUF P, TORRES A, HOUSE C, THOMAS LA, BRASELTON WE, DIERENFELD ES, MCNAMARA TS, DUIGNAN P, RAVERTY S, LINN M (1997). South American Pinnipeds: immobilization, telemetry, and health evaluations: *Proceedings American Association of Zoo Veterinarians*. 26-30 Octobre 1997. Houston, Texas, USA. Pp 291-295.
- KARESH WB, UHART MM, DIERENFELD ES, BRASELTON WE, TORRES A, HOUSE C, PUCHE H, COOK RA (1998). Health Evaluation of Free-Ranging Guanaco (*Lama guanicoe*). *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*. **29**(2):134-141.
- KARMEILING S, NAUMAN S, KEOWEN M, BAGWELL C, JOCHLE W (1991). Antagonism of the effects of detomidine by atipamezole. *Acta Veterinaria Scandinavia*. **87**:163-165.
- KEARNS KS, SWENSON B, RAMSAY EC (2000). Oral induction of anesthesia with droperidol and transmucosal carfentanil citrate in chimpanzees (*Pan troglodytes*). *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*. **31**(2):185-189.
- KIEFFER BL (1999). Opioids: first lessons from knockout mice. *Trends in Pharmacological Sciences*. **20**(1):19-26.
- KIM S, WAGNER HN, VILLEMAGNE VL, KAO P-F, DANNALS RF, RAVERT HT, JOH T, DIXON RB, CIVELEK AC (1997). Longer occupancy of opioid receptors by nalmefene compared to naloxone as measured in vivo by a dual-detector system. *Journal of Nuclear Medicine Official publication, Society of Nuclear Medicine*. **38**(11):1726-1731.
- KLEIN L and CITINO SB (1995). Comparison of detomidine/carfentanil/ketamine and medetomidine/ketamine anesthesia in Grevy's zebra. *Proceedings American Association of Zoo Veterinarians/Wildlife Disease Association/American Association of Wildlife Veterinarians*. 12-17 August 1995. East Lansing, Michigan, USA. Pp 290-293.
- KLEIN LV and KLIDE AM (1989). Central alpha 2 adrenergic and benzodiazepine agonists and their antagonists. *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*. **20**(2):138-153.
- KOCK M, MELTZER D, BURROUGHS R (2006). Chemical and physical restraint of wild animals: A Training and Field Manual for African Species. 1ere édition. Greyton, Zimbabwe. Veterinary Association Wildlife Group and International Wildlife Veterinary Services Afrique du Sud : IWVS. 292p. ISBN 978-0-6203-5811-8.
- KOCK MD (1992). Use of hyaluronidase and increased etorphine (M99) doses to improve induction times and reduce capture-related stress in the chemical immobilization of the free-ranging black rhinoceros (*Diceros bicornis*) in Zimbabwe. *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*. **23**(2):181-188.
- KOCK MD, LA GRANGE M, DU TOIT R (1990). Chemical immobilization of free-ranging black rhinoceros (*Diceros bicornis*) using combinations of etorphine (M99), fentanyl, and xylazine. *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*. **21**(2):155-165.
- KOCK MD, MORTEL P, ATKINSON M, FOGGIN C (1995). Chemical immobilization of free-ranging white rhinoceros (*Ceratotherium simum simum*) in Hwange and Matobo National Parks, Zimbabwe, using combinations of etorphine (M99), fentanyl, xylazine and detomidine. *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*. **26**(2):207-219.
- KOCK RA, MORTEL P, KOCK MD (1993). Current immobilization procedures used in elephants. In: *Zoo and Wild Animal Medicine, Current Therapy*. 3e édition. FOWLER ME, (ed.) Philadelphia, Pennsylvania, USA: W.B. Saunders, Pp 436-441.

- KOLLIAS G and ABOU-MADI N (2007). Procyonids and Mustelids. In: *Zoo Animal and Wildlife Immobilization and Anesthesia*. 1ère édition. WEST G, HEARD D, CAULKETT N(eds.), Ames, Iowa, USA: Blackwell Publishing Professional. Pp. 417-427
- KOMULAINEN A and OLSON ME (1991). Antagonism of ketamine-xylazine anesthesia in rats by administration of yohimbine, tolazoline, or 4-aminopyridine. *American Journal Veterinary Research*. **52**(4):585-588.
- KREEGER T, MANDSAGER R, SEAL U, CALLAHAN M, BECKEL M (1989). Physiological response of gray wolves to butorphanol-xylazine immobilization and antagonism by naloxone and yohimbine. *Journal of wildlife diseases*. **25**(1):89-94.
- KREEGER TJ (1996). *Handbook of Wildlife Chemical Immobilization*. 1ère édition. Laramie, Wyoming, USA : International Wildlife Veterinary Services. 340 p ISBN 978-0-9654-6520-5.
- KREEGER TJ and ARNEMO JM (2007) *Handbook of Wildlife Chemical Immobilization*. . 3e édition. Laramie, Wyoming, USA. 418 pp.
- KREEGER TJ and SEAL US (1990). Immobilization of gray wolves (*Canis lupus*) with sufentanil citrate. *Journal of Wildlife Diseases*. **26**(4):561-563.
- KREEGER TJ, ARNEMO JM, RAATH JP (2002). *Handbook of Wildlife Chemical Immobilization*. 2e édition. Fort Collins, Colorado, USA: Wildlife Pharmaceuticals. 412 p.
- KREEGER TJ, BJORNLIIE D, THOMPSON D, CLAPP J, CLARK C, HANSEN C, HUIZENGA M, LOCKWOOD S (2013). Immobilization of Wyoming bears using carfentanil and xylazine. *Journal of Wildlife Diseases*. **49**(3):674-678.
- KREEGER TJ, CALLAHAN M, BECKEL M (1996). Use of medetomidine for chemical restraint of captive gray wolves (*Canis lupus*). *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*, **27**(4):807-812.
- KREEGER TJ, DEL GIUDICE GD, SEAL US, KARNS PD (1986). Immobilization of white-tailed deer with xylazine hydrochloride and kétamine hydrochloride and antagonism by tolazoline hydrochloride. *Journal of Wildlife Diseases*. **22**(3):407-412.
- KREEGER TJ, FAGGELLA AM, SEAL US, MECH LD, CALLAHAN M, HALL B (1987). Cardiovascular and behavioral responses of gray wolves to ketamine-xylazine immobilization and antagonism by yohimbine. *Journal of Wildlife Diseases*. **23**(3):463-470.
- KREEGER TJ, HUIZENGA M, HANSEN C, WISE BL (2011). Sufentanil and xylazine immobilization of rocky mountain elk. *Journal of Wildlife Diseases*. **47**(3):638-642.
- KREEGER TJ, KELLIE KA (2012). Sufentanil citrate immobilization of Alaskan moose calves. *Journal of Wildlife Diseases*. **48**(4):1088-1091.
- KREEGER TJ, PLOTKA ED, SEAL US (1987). Immobilization of white-tailed deer by etorphine and xylazine and its antagonism by nalmefene and yohimbine. *Journal of Wildlife Diseases*. **23**(4):619-624.
- KREEGER TJ, SEAL US, CALLAHAN M, BECKEL M (1988). Use of xylazine sedation with yohimbine antagonism in captive gray wolves. *Journal of wildlife diseases*. **24**(4):688-690.

- LAMBERSKI N, NEWELL A, RADCLIFFE R (2004); Thirty immobilizations of captive giraffe (*Giraffa camelopardalis*) using a combination of medetomidine and ketamine. *Proceedings of the Joint Conference of the American Association of Zoo Veterinarians, Wildlife Disease Association, and American Association of Wildlife Veterinarians*. 28 August - 3 September 2004. San Diego, California, USA. Pp 121-123.
- LANCE WR (1991). New pharmaceutical tools for the 1990's. *Proceedings of the American Association of Zoo Veterinarians*. 28 September - 3 October 1991. Calgary, Alberta, Canada. Pp 354-359.
- LANGAN J (2003). Managing dental disease in aardvarks (*Orycteropus afer*). *Proceedings American Association of Zoo Veterinarians*. 4-10 October 2003. Minneapolis, Minnesota USA. Pp 93-95.
- LANTHIER C, STEWART REA, BORN EW (1999). Reversible anesthesia of Atlantic walrus (*Odobenus rosmarus rosmarus*) with carfentanil antagonized with naltrexone. *Marine Mammal Science*. **15**(1):241-249.
- LARSEN RS, LOOMIS MR, KELLY B, BEYER AB, STOSKOPF MK, HORNE WA (2001). Immobilization of red wolves (*Canis rufus*) using medetomidine and butorphanol. *Proceedings American Association of Zoo Veterinarians*. 18-23 September 2001. Orlando, Florida, USA. Pp 171-175.
- LARSEN RS and KREEGER TJ (2007). Canids. In: *Zoo Animal and Wildlife Immobilization and Anesthesia*. 1ère édition. WEST G, HEARD D, CAULKETT N (eds.), Ames, Iowa, USA: Blackwell Publishing Professional. Pp. 395-407.
- LARSEN RS, LOOMIS MR, KELLY B, SLADKY KK, STOSKOPF MK, HORNE WA (2002). Cardiorespiratory effects of medetomidine-butorphanol, medetomidine-butorphanol-diazepam, and medetomidine-butorphanol-ketamine in captive red wolves (*Canis rufus*). *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*. **33**(2):101-107.
- LASCELLES BD and ROBERTSON SA (2004). Use of thermal threshold response to evaluate the antinociceptive effects of butorphanol in cats. *American Journal Veterinary Research*. **65**(8):1085-1089.
- LECHAT (2006). Absorption d'un médicament. Pharmacocinétique et métabolisme des médicaments. Polycopié en ligne. Faculté de médecine Pierre et Marie Curie. *Module de pharmacologie clinique*. Pp 63-81. <http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/poly/cinetique.html>. (Consulté le 21/072013).
- LEWIS JW and HUSBANDS SM (2004). The orvinols and related opioids-high affinity ligands with diverse efficacy profiles. *Current Pharmaceutical Design*. **10**(7):717-732.
- LINDHARDT K, BAGGER M, ANDREASEN KH, BECHGAARD E (2001). Intranasal bioavailability of buprenorphine in rabbit correlated to sheep and man. *International Journal of Pharmaceutics*. **217**(1-2):121-126.
- LOICHOT C et GRIMA M (2004). Mécanisme d'action des médicaments. Polycopié en ligne. Faculté de Médecine de Strasbourg. *Module de Pharmacologie Générale DCEM1*. 17 p.
- LOOMIS M (2003). Great apes. In: *Zoo and Wild Animal Medicine*. 5e édition. FOWLER ME, MILLER RE (eds). St. Louis, Missouri, USA: Saunders, Elsevier. Pp 381-396.
- LYNCH M and BODLEY K (2007). Phocid Seals. In: *Zoo Animal and Wildlife Immobilization and Anesthesia*. 1ère édition. WEST G, HEARD D, CAULKETT N (eds.), Ames, Iowa, USA: Blackwell Publishing Professional. Pp. 395-407.

- LYNCH M and MARTIN R (2003). Capture of koalas (*Phascolarctos cinereus*) by remote injection of tiletamine-zolazepam (Zoletil) and medetomidine. *Wildlife Research*. **30**:255-258.
- LYON L (2003). Pharmacology and premedication. *Veterinary surgery I*, VMED 7412. Policopié en ligne. 10p. <http://instruction.cvhs.okstate.edu/vmed5412/pdf/04PharmacologyPremedication.pdf>. (Consulté le 03/09/2013).
- MAMA KR, STEFFEY EP, WITHROW SJ (2000). Use of orally administered carfentanil prior to isoflurane-induced anesthesia in a Kodiak brown bear. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. **217**(4):546-549.
- MANGINI PR, VELASTIN GO, MEDICI EP (2001). Protocols of chemical restraint used in 16 wild *Tapirus terrestris*. *Archives of veterinary science curitiba*. **6**:6-7.
- MATTHEWS NS, PETRINI KR, WOLFF PL (1995). Anesthesia of Przewalski's horses (*Equus przewalskii przewalskii*) with medetomidine/ketamine and antagonism with atipamezole. *Journal of Zoo Animal Medicine*. **2**(2):231-236.
- McGRATH C and KO J (1997). How to use the new alpha-2-antagonist, Atipamezole (ANTISEDAN®) to reverse médétomidine (DOMITOR®) in the dog. *Virginia Veterinary Notes, Veterinary Teaching Hospital*.
- MECH LD, DEL GIUDICE GD, KARNS PD, DEAL US (1985). Yohimbine hydrochloride as an antagonist to xylazine hydrochloride-ketamine hydrochloride immobilization of white-tailed deer. *Journal of wildlife Diseases*. **21**(4):405-410.
- MICHEL M.E., G. BOLGER, B.A. WEISSMAN (1985). Binding of a new opiate antagonist, nalmefene, to rat brain membranes. *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology*. **7**(4):175-177.
- MILLER B, MULLER LI, STORM TN, RAMSAY EC, OSBORN DA, WARREN RJ, MILLER KV, ADAMS KA (2003). A comparison of carfentanil/xylazine and Telazol/xylazine for immobilization of white-tailed deer. *Journal of Wildlife Diseases*. **39**(4):851-858.
- MILLER BF, MULLER LI, DOHERTY T, OSBORN DA, MILLER KV, WARREN RJ (2004). Effectiveness of antagonists for tiletamine-zolazepam/xylazine immobilization in female white-tailed deer. *Journal of Wildlife Diseases*. **40**(3):533-537.
- MILLER CL, TEMPLETON RS, KARPINSKI L (2000). Successful treatment of oral squamous cell carcinoma with intralesional fluorouracil in a Malayan tapir (*Tapirus indicus*). *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*. **31**(2): 262-264.
- MILLER M (2007). Hippopotami. In: *Zoo Animal and Wildlife Immobilization and Anesthesia*. 1ère édition. WEST G, HEARD D, CAULKETT N (eds.), Ames, Iowa, USA: Blackwell Publishing Professional. Pp. 579-584.
- MILLER M, WEBER M, NEIFFER D, MANGOLD B, FONTENOT D, STETTER M (2003). Anesthetic induction of captive tigers (*Panthera tigris*) using a medetomidine-ketamine combination. *Journal of Zoo Animal Medicine*. **34**(3):307-308.
- MILLER MA (2003). Hippopotamidae (hippopotamus). In: *Zoo and Wild Animal Medicine*. 5e édition. FOWLER ME, MILLER RE (eds). St. Louis, Missouri, USA: Saunders, Elsevier. Pp 602-611.
- MILLER MW, WILD MA, LANCE WR (1996). Efficacy and safety of naltrexone hydrochloride for antagonizing carfentanil citrate immobilization in captive rocky mountain elk (*Cervus elpahus nelsoni*). *Journal of Wildlife Diseases*. **32**(2):234-239.

- MILLER-EDGE M, AMSEL S, JUNGE R (1994). Carfentanil, ketamine, xylazine combination (CKX) for immobilization of exotic ungulates: clinical experience in bongo (*Tragelaphus euryceros*) and mountain tapir (*Tapirus pichanque*). *Proceedings of the American Association of Zoo Veterinarians Annual Conference*. 22-27 October 1994. Pittsburgh, Pennsylvania, USA: American Association of Zoo Veterinarians 420 p.
- MILLSPAUGH JJ, BRUNDIGE GC, JENKS JA, TYNER CL, HUSTEAD DR (1995). Immobilization of rocky mountain elk with telazol and xylazine hydrochloride, and antagonism by yohimbine hydrochloride. *Journal of Wildlife Diseases*. **131**(2):259-262.
- MILLSPAUGH JJ, WASHBURN BE, MEYER TM, BERINGER J, HANSEN LP (2004). Immobilization of Clover-trapped White-tailed Deer, *Odocoileus virginianus*, with medetomidine and ketamine, and antagonism with atipamezole. *Canadian Field-Naturalist*. **118**(2):185-190.
- MITCHELTREE DH, SERFASS TL, TZILKOWSKI WM, PEPER RL, WHARY MT, BROOKS RP (1999). Physiological responses of fishers to immobilization with ketamine-xylazine or Telazol. *Wildlife Society Bulletin*. **27**(3):582-591.
- MONSON DH, MCCORMICK C, BALLACHEY B (2001). Chemical anesthesia of northern sea otters (*Enhydra lutris*): results of past field studies. *Journal of Zoo Wildlife Medicine*. **32**(2):181-189.
- MONTEITH KL, MONTEITH KB, DELGER JA, SCHMITZ LE, BRINKMAN TJ, DEPERNO CS, JENKS JA (2012). Immobilization of White-Tailed Deer With Telazol, Ketamine, and Xylazine, and Evaluation of Antagonists. *The Journal of Wildlife Management*. **76**(7):1412-1419.
- MOORE LR, BIKHAZI GB, TUTTLE RR, WEIDLER DJ (1990). Antagonism of fentanyl-induced respiratory depression with nalmefene. *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology*. **12**(1):29-35.
- MORELAND TA, BRICE JE, WALKER CH, PARIJA AC (1980). Naloxone pharmacokinetics in the newborn. *British Journal of Pharmacology*. **9**(6):609-612.
- MORESCO A and LARSEN RS (2003). Medetomidine-ketamine-butorphanol anesthetic combinations in binturongs (*Arctictis binturong*). *Journal of Zoo Wildlife Medicine*. **34**(4):346-351.
- MORESCO A, LARSEN RS, LASSISTER AJ (2009). Evaluation of the effects of naloxone on recovery time and quality after ketamine-medetomidine-butorphanol anesthesia in servals (*Leptailurus serval*). *Journal of Zoo Wildlife Medicine*. **40**(2):289-295.
- MORRIS PJ (1992). Evaluation of potential adjuncts for equine chemical immobilization. *Proceedings American Association of Zoo Veterinarians/American Association of Wildlife Veterinarians*. 15-19 November 1992. Oakland, California, USA. Pp 235-250.
- MORRIS PJ and SHIMA AL (2003). Suidae and Tayassuidae (wild pigs, peccaries). In: *Zoo and Wild Animal Medicine*. 5e édition. FOWLER ME, MILLER RE (eds). St. Louis, Missouri, USA: Saunders, Elsevier. Pp 586-601.
- MORRIS PJ, BICKNESE B, JANSSEN D, LOUDIS B, SHIMA A, SUTHERLAND-SMITH M, YOUNG L (2001). Chemical restraint of juvenile east African river hippopotamus (*Hippopotamus amphibious kiboko*) at the San Diego Zoo. In: *Zoological Restraint and Anesthesia*. Heard D (ed.) Ithaca, New York, USA: , International Veterinary Information Service (www.ivis.org), 2001.
- MORRIS, PJ (2001). Chemical immobilization of felids, ursids, and small ungulates, In: *The Veterinary Clinics of North America*. Exotic animal practice. **4**(1):267-297.

- MORTENSON J and BECHERT U (2001). Carfentanil citrate used as an oral anesthetic agent for brown bears (*Ursus arctos*). *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*. **32**(2):217-221.
- MULCAHY DM, TUOMI PA, GARNER GW, JAY CV (2003). Immobilization of free-ranging male pacific walruses (*Odobenus Rosmarus Divergens*) with carfentanyl citrate and naltrexone hydrochloride. *Marine Mammal Science*. **19**(4):846-850.
- MURPHY D (2003). Sirenia. In: *Zoo and Wild Animal Medicine*. 5e édition. FOWLER ME, MILLER RE (eds). St. Louis, Missouri, USA: Saunders, Elsevier. Pp 476-482.
- MURRAY S, MONFORT SL, WARE L, McSHEA WJ, BUSH M (2000). Anesthesia in female white-tailed deer using telazol and xylazine. *Journal of Wildlife Diseases*. **36**(4):670-675.
- MURTHY SS, MATHUR C, KVALO LT, LESSOR RA, WILHELM JA (1996). Disposition of the opioid antagonist, nalmefene, in rat and dog. *Xenobiotica*. **26**(7):779-792.
- MUTLOW A, ISAZA R, CARPENTER JW, KOCH DE, HUNTER RP (2004). Pharmacokinetics of carfentanil and naltrexone in domestic goats (*Capra hircus*). *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*. **35**(4):489-496.
- NEL PJ, TAYLOR A, MELTZER DG, HAUPT MA (2000). Capture and immobilization of aardvark (*Orycteropus afer*) using different drug combinations. Tydskrif Van die suid-Afrikaanse veterinêre vereniging (*Journal of the South African Veterinary Association*). **71**(1):58-63.
- NGAI SH, BERKOWITZ BA, YANG JC, HEMPSTEAD J, SPECTOR S (1976). Pharmacokinetics of Naloxone in Rats and in Man: Basis for Its Potency and Short Duration of Action *Anesthesiology*.**44**(5):398-401.
- NIELSEN L (1999). *Chemical Immobilization of Wild and Exotic Animals*. 1ère édition. Ames, Iowa, USA: Iowa State Press. 400 p. ISBN 978-0-8138-2936-4.
- NISHIMURA R, KIM H, MATSUNAGA S, SAKAGUCHI M, SASAKI N, TAMURA H, TAKEUCHI A (1992). Antagonism of medetomidine sedation by atipamezole in pigs. *Journal of Veterinary Medical*. **54**(6):1237-1240.
- NORTON TM (1990). Medical management of maned wolves (*Chrysocyon brachurus*). *Proceedings American Association of Zoo Veterinarians*. 21-26 October 1990. Denver, Colorado, USA. Pp 67-70.
- OLBERG RA (2007). Monkeys and Gibbons. In: *Zoo Animal and Wildlife Immobilization and Anesthesia*. 1ère édition. WEST G, HEARD D, CAULKETT N(eds.), Ames, Iowa, USA: Blackwell Publishing Professional. Pp. 375-386.
- OLLIVON C (2012). Fiche pratique : Petit glossaire désordonné de pharmacologie. Infotraitement n°211 de janvier/février 2012.
<http://www.actions-traitements.org/spip.php?article3978>. (Consulté le 30/05/13).
- OLOFSEN E, VAN DORP E, TEPPEMA L, AARTS L, SMITH TW, DAHAN A, SARTON E. (2010). Naloxone Reversal of Morphine- and Morphine-6-Glucuronide-induced Respiratory Depression in Healthy Volunteers : A Mechanism-based Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Modeling Study. *Anesthesiology*. **112**(6):1417-1427.
- OSBORN MD, LOWERY JJ, SKORPUT AG, GIUVELIS D, BILSKY EJ (2010). In vivo characterization of the opioid antagonist nalmefene in mice. *Life Sciences*. **86**(15-16):624-630.

- OSOFSKY SA, McNUTT JW, HIRSCH KJ (1996). Immobilization of free-ranging African wild dogs (*Lycaon pictus*) using a ketamine/xylazine/atropine combination. *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*. **27**(4):528-532.
- O'SULLIVAN GF and WADE DN (1987). Flumazenil in the management of acute drug overdosage with benzodiazepines and other agents. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. **42**(3):254-259.
- PADDLEFORD RR and HARVEY RC (1999). Alpha₂ agonists and antagonists. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. **29**(3):737-745.
- PESSUTTI C, BODINI SANTIAGO ME, TEODORO DE OLIVEIRA FERNANDES L (2001). Order carnivora, family Canidae (dogs, foxes, maned wolves). In: *Biology, medicine, and surgery of South American wild animals*. 1ère édition. FOWLER ME, CUBAS ZS (eds). Ames, Iowa, USA: Iowa State University Press. Pp 279-290.
- PETIT T (2013). Données personnelles.
- PETIT T et POILANE JF (1989). Capture et anesthésie de l'oryx d'Arabie (*Oryx leucoryx*) à l'aide de morphiniques. *Le point vétérinaire*. **21**(122):567-572.
- PETRINI K, SPELMAN L, REED-SMITH J (2001). Health care. In: *North American River Otter lontra (*Lutra*) Canadensis Husbandry Notebook*. 2e édition. REED-SMITH J, (ed.) Grand Rapids, Michigan, USA: John Ball Zoological Gardens; Pp 177-178.
- PHILO LM (1978). Evaluation of xylazine for chemical restraint of captive arctic wolves. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. **173**(9):1163-1166.
- PLUMB DC (2011). *Plumb's Veterinary Drug Handbook: Pocket*, 7e édition. Stockholm, Wisconsin, USA: Wiley-Blackwell. 1584 p. ISBN: 978-0-4709-5965-7.
- POLLOCK CG and RAMSAY EC (2003). Serial immobilization of a Brazilian tapir (*Tapirus terrestris*) with oral detomidine and oral carfentanil. *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*. **34**(4):408-410.
- PORTAS TJ (2004). A review of drugs and techniques used for sedation and anaesthesia in captive rhinoceros species. *Australian Veterinary Journal*. **82**(9):542-549.
- PORTAS TJ, LYNCH MJ, VOGELNEST L (2003). Comparison of etorphine-detomidine and medetomidine-ketamine anesthesia in captive addax (*Addax nasomaculatus*). *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*. **34**(3):269-273.
- PYE GW and BOOTH RJ (1998). Medetomidine-ketamine immobilization and atipamezole reversal of eastern grey kangaroos (*Macropus giganteus*). In: *Proceedings American Association of Zoo Veterinarians and Proceedings American Association of Wildlife Veterinarians Joint Conference*. 17-22 October 1998. Omaha, Nebraska, USA. Pp 306-309.
- PYPENDOP BH and VERSTEGEN JP (1998). Hemodynamic effects of médétomidine in the dog: a dose titration study. *Veterinary surgery*. **27**(6):612-622.
- RAATH JP (1993). Chemical capture of the African elephant, *Loxodonta africana*. In: *The Capture and Care Manual: Capture, Care, Accommodation and Transportation of Wild African Animals*. 1ère édition. McKENSIE AA, (eds). Menlo Park, Pretoria, South Africa: Wildlife Decision Support Services. Pp 484-493.

- RAATH JP (1999). Relocation of African elephants. In: *Zoo and Wild Animal Medicine: Current Therapy*. 4e édition. FOWLER ME and MILLER RE (Ed.) Philadelphia, Pennsylvanie, USA: W.B. Saunders. Pp 525-533.
- RADCLIFFE RW and MORTEL PB (2007). Rhinoceroses In: *Zoo Animal and Wildlife Immobilization and Anesthesia*. 1ère édition. WEST G, HEARD D, CAULKETT N(eds.), Ames, Iowa, USA: Blackwell Publishing Professional. Pp. 543-566.
- RADCLIFFE RW, FERRELL ST, CHILDS SE (2000). Butorphanol and azaperone as a safe alternative for repeated chemical restraint in captive white rhinoceros (*Ceratotherium simum*). *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*. **31**(2):196-200.
- RADCLIFFE RW, PAGLIA DE, COUTO CG (2000)c. Acute lymphoblastic leukemia in a juvenile southern black rhinoceros (*Diceros bicornis minor*). *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*. **31**(1):71-76.
- RAMSAY EC (2003). Ursidae and Hyaenidae. In: *Zoo and Wild Animal Medicine*. 5e édition. FOWLER ME, MILLER RE (eds). St. Louis, Missouri, USA: Saunders, Elsevier. Pp 523-537.
- RAPHAEL BL (1999). Okapi medicine and surgery. In: *Zoo and Wild Animal Medicine: Current Therapy*. 4e édition. FOWLER ME, MILLER RE (eds). St. Louis, Missouri, USA: Saunders, Elsevier. Pp 646-650.
- REEVES JG, FRAGEN RJ, VINIK HR, GREENBLATT DJ (1985). Midazolam: Pharmacology and uses. *Anesthesiology*. **62**(3):310-324.
- REIDARSON TH (2003). Cetacea (Whales, Dolphins, Porpoises). In: *Zoo and Wild Animal Medicine*. 5e édition. FOWLER ME, MILLER RE (eds). St. Louis, Missouri, USA: Saunders, Elsevier. Pp 442-459.
- RIVIERE JE and PAPICH MG (2009). *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 9e édition. Hoboken, New Jersey, USA: Wiley-Blackwell. 1500 p. ISBN: 978-0-8138-2061-3.
- ROBERTSON SA (2005). Managing pain in feline patients. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. **35**(1):129-146.
- ROBERTSON SA and EBERHART S (1994). Efficacy of the intranasal route for administration of anesthetic agents to adult rabbits. *Laboratory Animal Science*. **44**(2):159-165.
- ROGERS PS (1993). Chemical capture of the white rhinoceros (*Ceratotherium simum*). In: *The Capture and Care Manual: Capture, Care, Accommodation and Transportation of Wild African Animals*. 1ère édition. McKENSIE AA, (eds). Menlo Park, Pretoria, South Africa: Wildlife Decision Support Services. Pp 512-529.
- SARMA B, PATHAK SC, SARMA KK (2002). Medetomidine a novel immobilizing agent for the elephant (*Elephas maximus*). *Research in Veterinary Science*. **73**(3):315-317.
- SARMA KK and PATHAK SC (2001). Cardio vascular response to xylazine and Hellabrunn mixture with Yohimbine as reversal agent in Asian elephants. *Indian Veterinary Journal*. **78**(5):400-492.
- SCHUMACHER J, CITINO SB, DAWSON R Jr (1997). Effects of a carfentanil-xylazine combination on cardiopulmonary function and plasma catecholamine concentrations in female bongo antelopes. *American Journal Veterinary Research*. **58**(2):157-161.

- SCHUMACHER J, HEARD DJ, CALIGIURI R, NORTON T, JACOBSON ER (1995). Comparative effects of etorphine and carfentanil on cardiopulmonary parameters in juvenile African elephants (*Loxodonta africana*). *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*. **26**(4):503-507.
- SCHWARTZ DD and CLARK TP (1998). Selectivity of atipamezole, yohimbine and tolazoline for alpha-2 adrenergic receptor subtypes: Implications for clinical reversal of alpha-2 adrenergic receptor mediated sedation in sheep. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. **21**(5):342-347.
- SHURY TK and CAULKETT NA (2006). Chemical immobilization of freeranging plains bison (*Bison bison bison*) and rocky mountain bighorn sheep (*Ovis canadensis canadensis*) with a tiletamine-zolazepam-xylazine-hydromorphone combination. *Proceedings American Association of Zoo Veterinarians*. 19-24 September 2006. Tampa, Floride, USA. Pp 220-222.
- SHURY TK, CAULKETT NA, WOODBURY MR (2010). Intranasal naltrexone and atipamezole for reversal of white-tailed deer immobilized with carfentanil and medetomidine. *The Canadian Veterinary Journal*. **51**(5):501-505.
- SLADKY KK, KELLY BT, LOOMIS MR, STOSKOPF MK, HORNE WA (2000). Cardiorespiratory effects of four alpha-two adrenoceptor agonist-ketamine combinations in captive red wolves. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. **217**(9): 1366-1371.
- SLEEMAN J (2007). Great Apes. In: *Zoo Animal and Wildlife Immobilization and Anesthesia*. 1ère édition. WEST G, HEARD D, CAULKETT N (eds.), Ames, Iowa, USA: Blackwell Publishing Professional. Pp. 387-394.
- SMITH AP and LEE NM (2003). Opioid receptor interactions: Local and nonlocal, symmetric and asymmetric, physical and functional. *Life Sciences*. **73**(15):1873-1893.
- SMITH IL, McJAMES SW, NATTE R, STANLEY TH (1993). A-3080 studies in elk: effective immobilizing doses by syringe and dart injection. *Proceedings American Association of Zoo Veterinarians*. 10-15 October 1993. Saint-Louis, Missouri, USA. Pp 420-421.
- SPELMAN L (1999). North American river otter anesthesia. In: *Zoo and Wild Animal Medicine*. 2e édition. FOWLER ME, MILLER RE (eds) Philadelphia, Pennsylvanie, USA: W.B. Saunders. Pp 436-443.
- SPELMAN LH (2004). Reversible anesthesia of captive California sea lions (*Zalophus californianus*) with medetomidine, midazolam, butorphanol, and isoflurane. *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*. **35**(1):65-69.
- SPELMAN LH, SUMMER PW, KARESH WB, STOSKOPF MK (1997). Tiletamine-zolazepam anesthesia in North American river otters (*Lutra canadensis*) and its partial antagonism with flumazenil. *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*. **28**(4):418-423.
- STALDER GL1, PETIT T, HOROWITZ I, HERMES R, SARAGUSTY J, KNAUER F, WALZER C (2012). Use of a medetomidine-ketamine combination for anesthesia in captive common hippopotami (*hippopotamus amphibius*). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. **241**(1):110-116.
- STANDER PE and GASAWAY WC (1991). Spotted hyenas immobilized with ketamine/xylazine and antagonized with tolazoline. *African Journal Of Ecology*. **29**(2):168-169.
- STANLEY TH, McJAMES S, KIMBALL J, PORT JD, PACE NL (1988). Immobilization of elk with A 3080. *Journal of Wildlife Management*. **52**(4):577-581.
- STEGMANN GF (1999). Etorphine-halothane anaesthesia in two five-year-old African elephants (*Loxodonta africana*). *Journal of the South African Veterinary Association*. **70**(4):164-166.

- STOELTING RK (1999). Opioid agonists and antagonists. In: *Pharmacology and Physiology in Anesthetic Practice*. 3e édition. Stoelting RK, ed. Philadelphia, Pennsylvanie, USA: Lippincott Williams & Wilkins. P 106-107.
- SWAN GE (1993). Drugs used for the immobilization, capture, and translocation of wild animals. In: *The Capture and Care Manual: Capture, Care, Accommodation and Transportation of Wild African Animals*. 1ère édition. McKENSIE AA, (eds). Menlo Park, Pretoria, South Africa: Wildlife Decision Support Services. Pp 2-64.
- TALUKDER MH and HIKASA Y (2009). Diuretic effects of medetomidine with xylazine in healthy dogs. *Canadian Journal of Veterinary Research*. **73**(3):225-236.
- TEIXEIRA NETO FJ (2009). Dexmedetomidine: a new alpha 2 agonist for small animal practice. *Proceedings of the 34th World Small Animal Veterinary Association Congress WSAVA*. 21-24 July 2009. São Paulo, Brazil.
- TELESCO RL, SOVADA MA (2002). Immobilization of swift foxes with ketamine hydrochloride-xylazine hydrochloride. *Journal of Wildlife Diseases*. **38**(4):764-768.
- THURMON JC, TRANQUILI WJ, BENSON GJ (1996). *LUMB and JONES' Veterinary Anaesthesia*, 3rd ed. Baltimore, Maryland, USA: Williams & Wilkins. 928 p. ISBN: 978-0-6830-8238-8.
- TRANQUILLI WJ (1984). Alpha adrenoceptor pharmacology. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. **184**:1400-1402.
- TRANQUILLI WJ, THURMON JC, GRIMM KA (2007). *LUMB and JONES' Veterinary Anesthesia and Analgesia*. 4e édition. Hoboken, New Jersey, USA: Wiley-Blackwell 1112 p. ISBN: 978-0-7817-5471-2
- TRAYNOR JR, CORBETT AD, KOSTERLITZ HW (1987). Diprenorphine has agonist activity at opioid kappa-receptors in the myenteric plexus of the guinea-pig ileum. *European Journal of Pharmacology*. **137**(1):85-89.
- VAN BEVER WF, NIEMEGERES CJ, SCHELLEKENS KH, JANSSEN PA (1976). N-4- Substituted 1-(2-arylethyl)-4-piperindyl-N-phenylpropanamides, a novel series of extremely potent analgesics with unusually high safety margin. *Arzneimittel-Forschung*. **26**(8):1548-1551.
- VAN HEERDEN J (1993). Chemical capture of the wild dog. In: *The Capture and Care Manual: Capture, Care, Accommodation and Transportation of Wild African Animals*. 1ère édition. McKENSIE AA, (eds). Menlo Park, Pretoria, South Africa: Wildlife Decision Support Services. Pp 251-254.
- VEREBEY K (1981). The clinical pharmacology of naltrexone: pharmacology and pharmacodynamics. *NIDA research monograph*. **28**:147-58.
- VIRTANEN R (1986). Pharmacology of détomidine and other alpha2-adrenoreceptor agonists in the brain. *Acta Veterinaria Scandinavia*. **82**:35-46.
- VODICKA R (2004). Chemical immobilization in captive aardvark (*Orycteropus afer*). *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*. **35**(4):544-545.
- VOGELNEST L (1999). Chemical restraint of Australian native fauna. In: *Wildlife in Australia*. Proceedings 327 of the Post-Graduate Committee in Veterinary Science. 1999. Sydney, Australia. Pp149-188.

WACK RF (2003). Cervidae and Tragulidae. In: *Zoo and Wild Animal Medicine*. 5e édition. FOWLER ME, MILLER RE (eds). St. Louis, Missouri, USA: Saunders, Elsevier. Pp 491-500.

WALZER C (2007). Non-domestic Equids. In: *Zoo Animal and Wildlife Immobilization and Anesthesia*. 1ère édition. WEST G, HEARD D, CAULKETT N(eds.), Ames, Iowa, USA: Blackwell Publishing Professional. Pp. 523-531.

WALZER C and HUBER C (1999). Comparison of two benzodiazepine antagonists: Flumazenil and sarmazenil in the cheetah (*Acinonyx jubatus*). *Erkrankungen der Zootiere: Verhandlungsbericht des 39. Internationalen Symposiums über die Erkrankungen der Zoo- und Wildtiere*, 12-16 Mai 1999. Wien, Österreich. Pp 377-382.

WALZER C and HUBER C (2002). Partial antagonism of tiletamine-zolazepam anesthesia in cheetah. *Journal of Wildlife Diseases*. **38**(2):468-472.

WALZER C, BAUMGARTNER R, ROBERT N, SUCHEBAATAR Z, BAJALAGMAA N (2000). Medical considerations in the reintroduction of the Przewalski Horse (*Equus przewalskii*) to the Dzungurian Gobi, Mongolia. *Proceedings European Association of Zoo and Wildlife Veterinarians*. 31 Mai - 4 Juin 2000. Paris, France. Pp 147-150.

WARDZYNSKI C (2004). *Étude de la contention des mammifères en parc zoologique des années 50 à nos jours*. Thèse de Doctorat vétérinaire. Faculté de médecine de Créteil, 249 p.

WENGER S, BOARDMAN W, BUSS P, GOVENDER D, FOGGIN C (2001). The cardiopulmonary effects of etorphine, azaperone, detomidine, and butorphanol in field-anesthetized white rhinoceroses (*Ceratotherium simum*). *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*. **38**(3):380-387.

WENGER S, BUSS P, JOUBERT J, STEENKAMP J, SHIKWAMBANA P, HATT JM. (2010). Evaluation of butorphanol, medetomidine and midazolam as a reversible narcotic combination in free-ranging African lions (*Panthera leo*). *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. **37**(6):491-500.

WENGER S, HOBY S, WYSS F, ADAMI C, WENKER C (2012). Anaesthesia with medetomidine, midazolam and ketamine in six gorillas after premedication with oral zuclopenthixol dihydrochloride. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. **40**(2):176-180.

WEST G (2007). Gazelles. In: *Zoo Animal and Wildlife Immobilization and Anesthesia*. 1ère édition. WEST G, HEARD D, CAULKETT N(eds.), Ames, Iowa, USA: Blackwell Publishing Professional. Pp. 623-628.

WEST G, CARTER T, SHAW J (2007). Edentates (xenarthra). In: *Zoo Animal and Wildlife Immobilization and Anesthesia*. 1ère édition. WEST G, HEARD D, CAULKETT N(eds.), Ames, Iowa, USA: Blackwell Publishing Professional. Pp. 349-353.

WEST G, HEARD D, CAULKETT N (2007). *Zoo Animal and Wildlife Immobilization and Anesthesia*. 1ère édition. Ames, Iowa, USA: Blackwell Publishing Professional. 718 p. ISBN 978-0-8138-2566-3.

WESTON HS, FAGELLA AM, BURT L, CROWLEY K, MOORE T(1996). Immobilization of a pygmy hippopotamus (*Choeropsis liberiensis*) for the removal of an oral mass. *Proceedings American Association of Zoo Veterinarians*. 3-8 november 1996. Puerto Vallarta, Mexico. Pp 576-581.

WILHELM JA, VENG-PEDERSEN P, ZAKSZEWSKI TB, OSIFCHIN E, WATERS SJ (1995). Duration of opioid antagonism by nalmefene and naloxone in the dog. A nonparametric pharmacodynamic comparison based on generalized cross-validated spline estimation. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*. **33**(10):540-545.

WILLIAMS CV and JUNGE RE (2007). Prosimians. In: *Zoo Animal and Wildlife Immobilization and Anesthesia*. 1ère édition. WEST G, HEARD D, CAULKETT N (eds.), Ames, Iowa, USA: Blackwell Publishing Professional. Pp. 367-374.

WOLFE LL, LANCE WR, MILLER MW (2004). Immobilization of mule deer with thiafentanil (A-3080) or thiafentanil plus xylazine. *Journal of Wildlife Diseases*. **40**(2):282-287.

WOLFENSOHN SE, LLOYD MH. (1998). *A Handbook of Laboratory Animal Management and Welfare*, 2e édition. London, UK: Blackwell Science. 334 p. ISBN 978-0-6320-5052-9.

WOODS R, MCLEAN S, NICHOL S, BURTON H (1995). Antagonism of some cyclohexamine-based drug combinations used for chemical restraint of southern elephant seals (*Mirounga leonina*). *Australian Veterinary Journal*. **72**(5):165-171.

YAKSH TL (1998). Pharmacology and mechanisms of opioid analgesic activity. In: *Anesthesia: Biologic Foundations*. 1ère édition. YAKSH TL, LYNCH III C, ZAPOL WM, MAZE M, BIEBUYCK J, SAIDMAN LJ (eds.) Philadelphia, Pennsylvania, USA: Lippincott- Raven. Pp 921-934.

ANNEXE 1 - Liste des médicaments de la réserve hospitalière accessibles aux vétérinaires

Code de la santé publique accessible sur le site legifrance.gouv.fr

Arrêté du 8 août 2012 modifiant l'arrêté du 29 octobre 2009 relatif aux médicaments à usage humain classés dans l'une des catégories de prescription restreinte pour l'application de l'article R. 5141-122 du code de la santé publique

MÉDICAMENTS ACCESSIBLES AUX CABINETS VÉTÉRINAIRES, AUX CLINIQUES VÉTÉRINAIRES ET AUX CENTRES HOSPITALIERS VÉTÉRINAIRES

** Remarque : la liste des médicaments comporte le médicament de référence et, le cas échéant, ses génériques autorisés à la date de la publication. Dans l'attente de l'actualisation de l'arrêté, ces dispositions s'appliquent à tout nouveau générique substituable aux médicaments de cette liste figurant au répertoire mentionné à l'article R. 5121-8 du code de la santé publique.*

Acétylcholine

MIOCHOLE 20 mg, poudre et solvant pour solution intraoculaire.

Altéplase

ACTILYSE, poudre et solvant pour solution injectable et perfusion.

ACTILYSE 2 mg, poudre et solvant pour solution injectable et perfusion.

Amiodarone

AMIODARONE AGUETTANT 50 mg/ ml, solution injectable (IV).

CORDARONE 150 mg/3 ml, solution injectable, en ampoule (IV).

Atracurium

NIMBEX 2 mg/ ml, solution injectable/ pour perfusion.

NIMBEX 5 mg/ ml, solution injectable/ pour perfusion.

TRACRIUM 25 mg/2,5 ml (1 %) solution injectable, en ampoule.

TRACRIUM 50 mg/5 ml (1 %), solution injectable, en ampoule.

TRACRIUM 250 mg/25 ml, solution injectable.

ATRACURIUM HOSPIRA 10 mg/ ml, solution injectable.

CISATRACURIUM KABI 2 mg/ ml, solution injectable/ pour perfusion.

Bupivacaïne

BUPIVACAINE AGUETTANT 2,5 mg/ ml ADRENALINE, solution injectable.

BUPIVACAINE AGUETTANT 5 mg/ ml ADRENALINE, solution injectable.

BUPIVACAINE AGUETTANT 5 mg/ ml, solution injectable.

BUPIVACAINE POUR RACHIANESTHESIE AGUETTANT, 5 mg/ ml, solution injectable (voie intrarachidienne).

BUPIVACAINE AGUETTANT 2,5 mg/ ml, solution injectable.

BUPIVACAINE B BRAUN 0,25 % (2,5 mg/ ml), solution injectable.

BUPIVACAINE B BRAUN 0,50 % (5 mg/ ml), solution injectable.

BUPIVACAINE MYLAN 2,5 mg/ ml, solution injectable en flacon.

BUPIVACAINE MYLAN 20 mg/4 ml, solution injectable pour voie intrarachidienne en ampoule.

ANNEXE 1 - Liste des médicaments de la réserve hospitalière accessibles aux vétérinaires

BUPIVACAINE MYLAN 5 mg/ ml, solution injectable en flacon.

MÉDICAMENTS ACCESSIBLES AUX CABINETS VÉTÉRINAIRES, AUX CLINIQUES VÉTÉRINAIRES
ET AUX CENTRES HOSPITALIERS VÉTÉRINAIRES - suite

Ciclosporine

SANDIMMUN 50 mg/ ml, solution injectable pour perfusion (IV).

Diazoxide

PROGLICEM 100 mg, gélule.

Dihydralazine

NEPRESSOL 25 mg/2 ml, poudre et solvant pour solution injectable.

Diltiazem

TILDIEM 100 mg, poudre pour solution injectable (IV).

TILDIEM 25 mg, poudre et solution pour préparation injectable (IV).

Dobutamine

DOBUTAMINE AGUETTANT 250 mg/20 ml, solution à diluer pour perfusion.

DOBUTAMINE MYLAN 250 mg/20 ml, solution à diluer pour perfusion.

DOBUTAMINE PANPHARMA 250 mg/20 ml, solution à diluer pour perfusion.

DOBUTAMINE SILCAR 250 mg/20 ml, solution à diluer pour perfusion.

Dopamine

DOPAMINE AGUETTANT 10 mg/ ml, solution pour perfusion.

DOPAMINE AGUETTANT 40 mg/ ml, solution pour perfusion.

DOPAMINE MYLAN 40 mg/ ml, solution pour perfusion.

DOPAMINE MYLAN 5 mg/ ml, solution pour perfusion.

DOPAMINE RENAUDIN 5 mg/ ml, solution pour perfusion.

DOPAMINE RENAUDIN 10 mg/ ml, solution pour perfusion.

DOPAMINE RENAUDIN 40 mg/ ml, solution pour perfusion.

DOPAMINE PIERRE FABRE 50 mg/10 ml, solution injectable (IV), en ampoule.

DOPAMINE PIERRE FABRE 200 mg/5 ml, solution injectable pour perfusion.

Ephédrine

EPHEDRINE AGUETTANT 30 mg/ ml, solution injectable.

EPHEDRINE AGUETTANT 3 mg/ ml, solution injectable, en seringue pré remplie.

EPHEDRINE ARROW 30 mg/ ml, solution injectable.

EPHEDRINE RENAUDIN 30 mg/ ml, solution injectable.

EPHEDRINE RENAUDIN 30 mg/10 ml, solution injectable.

MÉDICAMENTS ACCESSIBLES AUX CABINETS VÉTÉRINAIRES, AUX CLINIQUES VÉTÉRINAIRES
ET AUX CENTRES HOSPITALIERS VÉTÉRINAIRES - suite

Esmolol

BREVIBLOC 100 mg/10 ml, solution injectable en flacon.
BREVIBLOC 10 mg/ ml, solution pour perfusion.
ESMOCARD 100 mg/10 ml, solution injectable.
ESMOCARD 2 500 mg/10 ml, solution à diluer pour perfusion.

Etomidate

ETOMIDATE LIPURO 20 mg/10 ml, émulsion injectable.
HYPNOMIDATE 2 mg/ ml, solution injectable.

Flécaïnide

FLECAINE 10 mg/ ml, solution injectable.

Ipratropium

ATROVENT 0,25 mg/1 ml ENFANTS, solution pour inhalation par nébuliseur en récipient unidose.
ATROVENT ENFANTS 0,25 mg/2 ml, solution pour inhalation par nébuliseur en récipient unidose.
ATROVENT ADULTES 0,50 mg/2 ml, solution pour inhalation par nébuliseur en récipient unidose.
ATROVENT 0,50 mg/1 ml ADULTES, solution pour inhalation par nébuliseur en récipient unidose.
COMBIVENT 100 microgrammes/20 microgrammes par dose, suspension pour inhalation en flacon pressurisé.
IPRATROGEN 0,25 mg/ ml ENFANTS, solution pour inhalation par nébuliseur en récipient unidose.
IPRATROGEN 0,5 mg/2 ml ADULTES, solution pour inhalation par nébuliseur en récipient unidose.
IPRATROPIUM AGUETTANT ENFANTS 0,25 mg/1 ml, solution pour inhalation par nébuliseur en récipient unidose.
IPRATROPIUM AGUETTANT ADULTES 0,5 mg/2 ml, solution pour inhalation par nébuliseur en récipient unidose.
IPRATROPIUM ARROW 0,25 mg/ ml ENFANTS, solution pour inhalation par nébuliseur en récipient unidose.
IPRATROPIUM ARROW ADULTES 0,5 mg/2 ml, solution pour inhalation par nébuliseur en récipient unidose.
IPRATROPIUM MYLAN 0,25 mg/ ml ENFANTS, solution pour inhalation par nébuliseur en récipient unidose.
IPRATROPIUM MYLAN 0,5 mg/2 ml ADULTES, solution pour inhalation par nébuliseur en récipient unidose.
IPRATROPIUM TEVA 0,25 mg/1 ml ENFANTS, solution pour inhalation par nébuliseur en récipient unidose.
IPRATROPIUM TEVA 0,5 mg/2 ml ADULTES, solution pour inhalation par nébuliseur en récipient unidose.

ANNEXE 1 - Liste des médicaments de la réserve hospitalière accessibles aux vétérinaires

MÉDICAMENTS ACCESSIBLES AUX CABINETS VÉTÉRINAIRES, AUX CLINIQUES VÉTÉRINAIRES
ET AUX CENTRES HOSPITALIERS VÉTÉRINAIRES - suite

Ipratropium – suite

IPRATROPIUM ALMUS 0,5 mg/2 ml ADULTES, solution pour inhalation par nébuliseur en récipient unidose.

Métronidazole

FLAGYL 0,5 %, solution injectable pour perfusion en poche.

METRONIDAZOLE BAXTER 0,5 POUR CENT, solution injectable, en poche.

METRONIDAZOLE LAVOISIER 0,5 POUR CENT (500 mg/100 ml), solution injectable pour perfusion.

METRONIDAZOLE MACO PHARMA 0,5 POUR CENT (500 mg/100 ml), solution pour perfusion.

METRONIDAZOLE B BRAUN 0,5 %, solution pour perfusion.

Midazolam

HYPNOVEL 1 mg/ ml, solution injectable.

HYPNOVEL 5 mg/ ml, solution injectable.

MIDAZOLAM AGUETTANT 1 mg/ ml, solution injectable.

MIDAZOLAM AGUETTANT 5 mg/ ml, solution injectable.

MIDAZOLAM MYLAN 1 mg/ ml, solution injectable (IM-IV) ou rectale.

MIDAZOLAM MYLAN 5 mg/ ml, solution injectable (IM-IV) ou rectale.

MIDAZOLAM PANPHARMA 1 mg/ ml, solution injectable.

MIDAZOLAM PANPHARMA 5 mg/ ml, solution injectable.

MIDAZOLAM SANDOZ 1 mg/ ml, solution injectable.

MIDAZOLAM SANDOZ 5 mg/ ml, solution injectable.

MIDAZOLAM ACCORD 1 mg/ ml, solution injectable.

MIDAZOLAM ACCORD 5 mg/ ml, solution injectable.

Nitroprussiate

NITRIATE, poudre lyophilisée et solution pour préparation injectable (IV).

Pénicilline G sodique

PENICILLINE G PANPHARMA 1 000 000 UI, poudre pour usage parentéral.

PENICILLINE G PANPHARMA 5 000 000 UI, poudre pour usage parentéral.

**MÉDICAMENTS ACCESSIBLES AUX CABINETS VÉTÉRINAIRES, AUX CLINIQUES VÉTÉRINAIRES
ET AUX CENTRES HOSPITALIERS VÉTÉRINAIRES - suite**

Ropivacaïne

NAROPEINE 2 mg/ ml, solution injectable, en ampoule.
NAROPEINE 2 mg/ ml, solution injectable, en poche.
NAROPEINE 5 mg/ ml, solution injectable.
NAROPEINE 7,5 mg/ ml, solution injectable, en ampoule.
NAROPEINE 10 mg/ ml, solution injectable, en ampoule.
ROPIVACAINE ACTAVIS 2 mg/ ml, solution injectable, en ampoule.
ROPIVACAINE ACTAVIS 5 mg/ ml, solution injectable, en ampoule.
ROPIVACAINE ACTAVIS 7,5 mg/ ml, solution injectable, en ampoule.
ROPIVACAINE ACTAVIS 10 mg/ ml, solution injectable, en ampoule.
ROPIVACAINE KABI 2 mg/ ml, solution injectable, en ampoule.
ROPIVACAINE KABI 2 mg/ ml, solution pour perfusion, en poche.
ROPIVACAINE KABI 5 mg/ ml, solution injectable, en ampoule.
ROPIVACAINE KABI 7,5 mg/ ml, solution injectable, en ampoule.
ROPIVACAINE KABI 10 mg/ ml, solution injectable, en ampoule.
ROPIVACAINE MYLAN 2 mg/ ml, solution injectable, en ampoule.
ROPIVACAINE MYLAN 2 mg/ ml, solution pour perfusion, en poche.
ROPIVACAINE MYLAN 7,5 mg/ ml, solution injectable, en ampoule.
ROPIVACAINE MYLAN 10 mg/ ml, solution injectable, en ampoule.
ROPIVACAINE RENAUDIN 2 mg/ ml, solution pour perfusion, en poche.
ROPIVACAINE SANDOZ 2 mg/ ml, solution pour perfusion.
ROPIVACAINE SANDOZ 2 mg/ ml, solution injectable.
ROPIVACAINE SANDOZ 7,5 mg/ ml, solution injectable.
ROPIVACAINE SANDOZ 10 mg/ ml, solution injectable.
ROPIVACAINE TEVA 2 mg/ ml, solution pour perfusion, en poche.

Salbutamol pressurisé

SALBUTAMOL ARROW 2,5 mg/2,5 ml, solution pour inhalation par nébuliseur en récipient unidose.
SALBUTAMOL ARROW 5 mg/2,5 ml, solution pour inhalation par nébuliseur en récipient unidose.
SALBUTAMOL MYLAN 2,5 mg/2,5 ml, solution pour inhalation par nébuliseur en récipient unidose.
SALBUTAMOL MYLAN 5 mg/2,5 ml, solution pour inhalation par nébuliseur en récipient unidose.
SALBUTAMOL TEVA 2,5 mg/2,5 ml, solution pour inhalation par nébuliseur en récipient unidose.
SALBUTAMOL TEVA 5 mg/2,5 ml, solution pour inhalation par nébuliseur en récipient unidose.
VENTOLINE 1,25 mg/2,5 ml, solution pour inhalation par nébuliseur en récipient unidose.
VENTOLINE 2,5 mg/2,5 ml, solution pour inhalation par nébuliseur en récipient unidose.
VENTOLINE 5 mg/2,5 ml, solution pour inhalation par nébuliseur en récipient unidose.

ANNEXE 1 - Liste des médicaments de la réserve hospitalière accessibles aux vétérinaires

MÉDICAMENTS ACCESSIBLES AUX CABINETS VÉTÉRINAIRES, AUX CLINIQUES VÉTÉRINAIRES ET AUX CENTRES HOSPITALIERS VÉTÉRINAIRES - suite

Tacrolimus

PROGRAF 5 mg/1 ml, solution à diluer pour perfusion.

Tramadol

CONTRAMAL 100 mg/2 ml, solution injectable.

TOPALGIC 100 mg/2 ml, solution injectable, en ampoule.

TRAMADOL LAVOISIER 50 mg/ ml, solution injectable.

Triphosadénine

STRIADYNE 20 mg/2 ml, solution injectable, en ampoule.

Vécuronium

NORCURON 4 mg/ ml, poudre et solvant pour solution injectable.

NORCURON 10 mg, poudre pour solution injectable.

MÉDICAMENTS ACCESSIBLES AUX CLINIQUES VÉTÉRINAIRES ET AUX CENTRES HOSPITALIERS VÉTÉRINAIRES

*Remarque : Voir **

Desflurane

SUPRANE, liquide pour inhalation par vapeur.

Protoxyde d'azote

PROTOXYDE D'AZOTE MEDICINAL AIR LIQUIDE SANTE FRANCE, gaz pour inhalation, en bouteille.

PROTOXYDE D'AZOTE MEDICINAL AIR PRODUCTS MEDICAL, gaz pour inhalation, en bouteille.

PROTOXYDE D'AZOTE MEDICINAL LINDE HEALTHCARE, gaz pour inhalation, en bouteille.

PROTOXYDE D'AZOTE MEDICINAL SOL FRANCE, gaz pour inhalation, en bouteille.

PROTOXYDE D'AZOTE MEDICINAL SAGA MEDICAL, gaz pour inhalation, en bouteille.

PROTOXYDE D'AZOTE MEDICINAL SOL FRANCE, gaz pour inhalation, pour évaporateur fixe.

PROTOXYDE D'AZOTE MEDICINAL AIR LIQUIDE SANTÉ FRANCE, gaz pour inhalation, pour évaporateur fixe.

PROTOXYDE D'AZOTE MEDICINAL AIR PRODUCTS MEDICAL, gaz pour inhalation, en bouteilles en cadre avec tube plongeur.

PROTOXYDE D'AZOTE MEDICINAL AIR PRODUCTS MEDICAL, gaz pour inhalation, pour évaporateur fixe.

MÉDICAMENTS ANTICANCÉREUX ACCESSIBLES AUX VÉTÉRINAIRES
AYANT SOUSCRIT LA DÉCLARATION PRÉVUE PAR LE II DE L'ARTICLE
R. 5141-112-3 DU CODE DE LA SANTÉ PUBLIQUE

Remarque : Voir *

Carboplatine

CARBOPLATINE ACTAVIS 10 mg/ ml, solution pour perfusion.
CARBOPLATINE HOSPIRA 10 mg/ ml, solution injectable pour perfusion.
CARBOPLATINE MYLAN 10 mg/ ml, solution pour perfusion.
CARBOPLATINE TEVA 10 mg/ ml, solution pour perfusion.
CARBOPLATINE WINTHROP 10 mg/ ml, solution pour perfusion.
CARBOPLATINE ACCORD 10 mg/ ml, solution pour perfusion.
CARBOPLATINE SANDOZ 10 mg/ ml, solution pour perfusion.

Cisplatine

CISPLATINE MYLAN 1 mg/1 ml, solution à diluer pour perfusion.
CISPLATINE MYLAN 10 mg/10 ml, solution à diluer pour perfusion.
CISPLATINE MYLAN 25 mg/25 ml, solution à diluer pour perfusion.
CISPLATINE TEVA 1 mg/1 ml, solution pour perfusion.
CISPLATINE ACCORD 1 mg/ ml, solution à diluer pour perfusion.

Cytarabine

ARACYTINE 1 g, lyophilisat pour usage parentéral (IV).
ARACYTINE 100 mg, poudre et solvant pour solution injectable.
ARACYTINE 2 g (IV), lyophilisat pour usage parentéral.
ARACYTINE 500 mg, lyophilisat pour usage parentéral.
CYTARABINE EBEWE 20 mg/ ml, solution injectable.
CYTARABINE EBEWE 50 mg/ ml, solution injectable.
DEPOCYTE 50 mg, suspension injectable.

Doxorubicine

ADRIBLASTINE 10 mg, lyophilisat pour usage parentéral (perfusion), en flacon.
ADRIBLASTINE 50 mg, lyophilisat pour usage parentéral (perfusion), en flacon.
CAELYX 2 mg/ ml, solution à diluer pour perfusion.
DOXORUBICINE ACCORD 2 mg/ ml, solution pour perfusion.
DOXORUBICINE ACTAVIS 2 mg/ ml, poudre pour solution pour perfusion.
DOXORUBICINE EBEWE 2 mg/ ml, solution pour perfusion.
DOXORUBICINE TEVA 10 mg/5 ml, solution injectable.
DOXORUBICINE TEVA 200 mg/100 ml, solution injectable.
DOXORUBICINE TEVA 50 mg/25 ml, solution injectable.
MYOCET 50 mg, poudre et pré-mélanges pour solution à diluer pour dispersion liposomale pour perfusion.

Lomustine

BELUSTINE 40 mg, gélules.

MÉDICAMENTS ANTICANCÉREUX ACCESSIBLES AUX VÉTÉRINAIRES AYANT SOUSCRIT LA DÉCLARATION PRÉVUE PAR LE II DE L'ARTICLE R. 5141-112-3 DU CODE DE LA SANTÉ PUBLIQUE – suite

Melphalan

ALKERAN 50 mg/10 ml, lyophilisat et solution pour usage parentéral (IV).

Méthotrexate

LEDERTREXATE 50 mg/2 ml, solution injectable.
METHOTREXATE TEVA 10 POUR CENT (1 g/10 ml), solution injectable.
METHOTREXATE TEVA 10 POUR CENT (5 g/50 ml), solution injectable.
METHOTREXATE TEVA 2,5 POUR CENT (50 mg/2 ml), solution injectable
METHOTREXATE TEVA 2,5 POUR CENT (500 mg/20 ml), solution injectable.
METHOTREXATE BIODIM 2,5 mg/ ml, solution injectable.
METHOTREXATE BIODIM 25 mg/ ml, solution injectable.
METHOTREXATE MYLAN 2,5 mg/ ml, solution injectable.
METHOTREXATE MYLAN 25 mg/ ml, solution injectable.
METHOTREXATE MYLAN 50 mg/ ml, solution injectable.
METHOTREXATE MYLAN 100 mg/ ml, solution injectable.

Mitoxantrone

ELSEP 2 mg/ ml, solution à diluer pour perfusion.
NOVANTRONE 10 mg/5 ml, solution à diluer pour perfusion.
NOVANTRONE 20 mg/10 ml, solution à diluer pour perfusion.
MITOXANTRONE EBEWE 2 mg/ ml, solution à diluer pour perfusion.
MITOXANTRONE MYLAN 2 mg/ ml, solution à diluer pour perfusion.
MITOXANTRONE TEVA 10 mg/5 ml, solution à diluer pour perfusion.
MITOXANTRONE TEVA 20 mg/10 ml, solution à diluer pour perfusion.
MITOXANTRONE TEVA 25 mg/12,5 ml, solution à diluer pour perfusion.

Vincristine

ONCOVIN 1 mg, solution injectable.
VINCRISTINE HOSPIRA 2 mg/2 ml, solution injectable.
VINCRISTINE TEVA 1 mg/ ml, solution injectable.

ANNEXE 2 - Dosage de l'atipamézole en fonction de l'agoniste et de l'espèce

Agoniste	Dosage	Dosage Atipamézole	Atipamézole/ agoniste	Commentaires et Références
Monotrème				
<u>Échidnés</u>				
Toutes les espèces				
Médétomidine	300 à 500 µg/kg IM	5 X la dose de médétomidine	5/1	(Booth, 2003)
Marsupiaux				
<u>Phascolarctidés</u>				
Koala (<i>Phascolarctos cinereus</i>)				
Médétomidine	55 µg/kg IM	200 à 400 µg/kg IV	3,6/1 à 7,3/1	(Lynch and Martin, 2003)
<u>Macropodidés</u>				
Kangourou géant (<i>Macropus giganteus</i>)				
Médétomidine		5 X la dose de médétomidine IM ou SC	5/1	(Pye and Booth, 1998)
Insectivores				
<u>Toute famille</u>				
Toutes les espèces				
Médétomidine	200 µg/kg IM	100 µg/kg	0,5/1	Dose inférieure aux doses couramment rencontrées pour les autres espèces (Barbiers, 2003)
Primates				
<u>Hominidés</u>				
Toutes les espèces				
Médétomidine		100 à 500 µg/kg IM		(Sleeman, 2007)
Médétomidine		5 X la dose de médétomidine IM ou IV	5/1	(Sleeman, 2007)
Médétomidine	20 à 50 µg/kg IM	100 à 250 µg/kg IM	6,7/1 à 15,2/1	(Loomis, 2003)
Xylazine	0,5 à 2 mg/kg IM	0,25 à 0,5 mg/kg IM	1/20	(Loomis, 2003)
<u>Prosimiens</u>				
Toutes les espèces				
Médétomidine	33 à 75 µg/kg IM	200 à 500 µg/kg 50 % IV 50 % IM	6,1/1 à 15,2/1	(Williams and Junge, 2007 ; Joslin, 2003)
<u>Lémuridés</u>				
Toutes les espèces				
Médétomidine	30 à 60 µg/kg IM	200 µg/kg IM	3,3/1 à 6,7/1	(Williams and Junge, 2007)

ANNEXE 2 - Dosage de l'atipamézole en fonction de l'agoniste et de l'espèce

Xénarthres					
Myrmécophagidés					
Toutes les espèces					
Médétomidine	30 à 40 µg/kg IM	5 X la dose de médétomidine IM ou IV	5/1		(Gillespie, 2003)
Dasypodidés					
Tatou géant (<i>Priodontes maximus</i>)					
Xylazine	1 mg/kg IM	0,1 mg/kg IM	1/10		(West et al., 2007)
Lagomorphes					
Léporidés					
Lapin					
Médétomidine		500 µg/kg IM ou SC ou 250 µg/kg IV			(Heards, 2007 ; et Plumb, 2011)
Rongeurs					
Myomorphes					
Rat , souris , gerbille , hamster , et cobaye					
Médétomidine		100 à 1000 µg/kg IM, IP, IV ou SC			(Adamcak and Otten, 2000)
Médétomidine	250 à 1000 µg/kg IP	1250 µg/kg	1,3/1 à 5/1		Dose d'atipamézole en fonction du poids très élevée mais restant dans les proportions couramment utilisées vis-à-vis de la dose de médétomidine (Sainsbury, 2003)
Cétacés					
Delphinidés					
Grand dauphin (<i>Tursiops truncatus</i>)					
Médétomidine	40 µg/kg IM	200 µg/kg	5/1		(Reidarson, 2003)
Pinnipèdes					
Odobénidés					
Morse (<i>Odobenus rosmarus</i>)					
Médétomidine		5 X la dose de médétomidine			(Mulcahy et al., 2003)
Médétomidine	11 à 18 µg/kg 50% IM 50% IV	9,5 à 19 µg/kg 50% IM 50% IV	0,9/1 à 1,1/1		Dose inférieure aux doses couramment rencontrées pour les autres espèces (Lanthier et al., 1999 ; Brunson, 2007)
Otariidés					
Otarie de Californie (<i>Zalophus californianus</i>)					
Médétomidine	70 à 140 µg/kg IM	200 µg/kg IM	1,4/1 à 2,9/1		(Haulena et al., 2000 ; Haulena and Gulland, 2001)
Médétomidine	10 à 13 µg/kg IM	50 à 60 µg/kg IM	4,6/1 à 5/1		(Spelman, 2004)

ANNEXE 2 - Dosage de l'atipamézole en fonction de l'agoniste et de l'espèce

Siréniens				
Trichéhidés				
Lamantin de Floride (<i>Trichechus manatus latirostris</i>)				
Xylazine		1 mg IV pour 20 mg de xylazine	1/20	<i>(Murphy, 2003)</i>
Détomidine		1 mg IV pour 2 mg de détomidine	0,5/1	
Carnivores				
Canidés				
Espèces sauvages				
Médétomidine		250 µg/kg IV		<i>(Kreeger et al., 1996)</i>
Médétomidine		5 X la dose de médétomidine ou 125 µg/kg	5/1	<i>(Larsen and Kreeger, 2007 ; Jalanka and Roeken 1990)</i>
Chien (<i>Canis lupus familiaris</i>)				
Médétomidine		5 X la dose de médétomidine IM	5/1	IV lente possible en urgence <i>(Plumb, 2011)</i>
Médétomidine	40 µg/kg IM	200 µg/kg IM	5/1	<i>(Tranquilli, 2007 ; ZOETIS, ALZANE ®)</i>
Dexmédétomidine		200 µg/kg IM		IV lente possible en urgence <i>(Plumb, 2011)</i>
Dexmédétomidine		10 X la dose de dexmédétomidine	10/1	<i>(ZOETIS, ALZANE ®)</i>
Chien viverrin (<i>Nyctereutes procyonoides</i>)				
Médétomidine		10 X la dose de médétomidine IV ou IM	10/1	Dose nécessaire deux fois plus élevée que pour les autres canidés <i>(Arnemo et al., 1993)</i>
Médétomidine	100 µg/kg	1000 µg/kg	10/1	Dose nécessaire deux fois plus élevée que pour les autres canidés <i>(Arnemo et al., 1993)</i>
Loup à crinière (<i>Chrysocyon brachyurus</i>)				
Médétomidine	80 µg/kg	400 µg/kg	5/1	<i>(Kreeger et al., 2002)</i>
Loup gris (<i>Canis lupus</i>)				
Médétomidine	60 à 80 µg/kg	300 à 400 µg/kg IM	5/1	<i>(Holz et al., 1994 ; Kreeger et al., 2002)</i>
Médétomidine	50 µg/kg	250 µg/kg IM	5/1	<i>(Kreeger et al., 1996)</i>
Loup rouge (<i>Canis rufus</i>)				
Médétomidine	40 µg/kg IM	200 µg/kg IM	5/1	<i>(Larsen et al., 2002)</i>
Médétomidine	20 à 40 µg/kg	200 µg/kg	5/1 à 10/1	<i>(Sladky et al., 2000)</i>

ANNEXE 2 - Dosage de l'atipamézole en fonction de l'agoniste et de l'espèce

Carnivores Suite				
Canidés Suite				
Lycaon (<i>Lycaon pictus</i>)				
Médétomidine	50 à 100 µg/kg	150 µg/kg	1,5/1 à 3/1	(<i>Van Heerden, 1993 ; Cirone et al., 2004</i>)
Renard polaire (<i>Vulpes lagopus</i>)				
Médétomidine	50 µg/kg	250 µg/kg	5/1	(<i>Jalanka and Roeken 1990 ; Aguirre et al., 2000</i>)
Renard roux (<i>Vulpes vulpes crucigera</i>)				
Médétomidine	20 µg/kg	100 µg/kg	5/1	(<i>Brash, 2003</i>)
Ursidés				
Ours brun, noir et polaire				
Xylazine		100 µg/kg		(<i>Cattet et al., 2003b ; Cattet et al., 2003c</i>)
Médétomidine		3 à 4 X la dose de médétomidine	3/1 à 4/1	(<i>Caulkett and Cattet, 1997 ; Cattet et al., 1999 ; Arnemo et al., 2001</i>)
Ours brun (<i>Ursus arctos</i>)				
Médétomidine		5 X la dose de médétomidine	5/1	(<i>Caulkett, 2007</i>)
Médétomidine	60 µg/kg IM	300 µg/kg IM	5/1	(<i>Ramsay, 2003</i>)
Ours noir (<i>Ursus americanus</i>)				
Médétomidine		4 X la dose de médétomidine	4/1	(<i>Caulkett, 2007</i>)
Médétomidine	40 µg/kg IM	200 µg/kg IM	5/1	(<i>Ramsay, 2003</i>)
Ours polaire (<i>Ursus maritimus</i>)				
Médétomidine		4 X la dose de médétomidine	4/1	(<i>Caulkett et al., 1999</i>)
Médétomidine	30 µg/kg IM	150 µg/kg IM	5/1	(<i>Ramsay, 2003</i>)
Procyonidés				
Toutes les espèces				
Médétomidine	25 à 50 µg/kg IM	100 µg/kg IM	2/1 à 4/1	(<i>Jalanka and Roeken 1990</i>)
Coati commun (<i>Nasua nasua</i>)				
Médétomidine	51 à 64 µg/kg IM	250 µg/kg 50% IM ; 50% IV	3,9/1 à 4,9/1	(<i>Georoff et al., 2004</i>)
Mustélidés				
Toutes les espèces				
Xylazine	1 à 2 mg/kg IM	20 à 60 µg/kg IM	1/50 à 1/33	Dose inférieure aux doses couramment rencontrées pour les autres espèces (<i>Fowler, 1995</i>)

ANNEXE 2 - Dosage de l'atipamézole en fonction de l'agoniste et de l'espèce

Carnivores Suite

Mustélidés Suite

Blaireau européen (*Meles meles*)

Médétomidine	50 à 100 µg/kg IM	250 à 500 µg/kg IM	5/1	(Fernandez-Moran et al., 2001)
--------------	-------------------	--------------------	-----	--------------------------------

Furet (*Mustela putorius furo*)

Médétomidine	200 µg/kg IM	1000 µg/kg IM	5/1	(Fournier et al., 1998)
--------------	--------------	---------------	-----	-------------------------

Hermine (*Mustela erminea*)

Médétomidine	100 µg/kg IM	500 µg/kg 50% IM ; 50% IV	5/1	(Kreeger et al., 2002)
--------------	--------------	------------------------------	-----	------------------------

Kinkajou (*Potos flavus*)

Médétomidine	100 µg/kg IM	500 µg/kg IM	5/1	(Fournier et al., 1998)
--------------	--------------	--------------	-----	-------------------------

Loutre asiatique (*Aonyx cinerea*)

Médétomidine	100 à 120 µg/kg	500 à 600 µg/kg	5/1	(Fernandez-Moran et al., 2001)
--------------	-----------------	-----------------	-----	--------------------------------

Loutre de rivière (*Lontra canadensis*)

Médétomidine	25 µg/kg	125 µg/kg	5/1	(Fernandez-Moran, 2003)
--------------	----------	-----------	-----	-------------------------

Loutre d'Europe (*Lutra lutra*)

Médétomidine	50 µg/kg	250 µg/kg	5/1	(Fernandez-Moran et al., 2001)
--------------	----------	-----------	-----	--------------------------------

Martre d'Amérique (*Martes americana*)

Xylazine	1,6 mg/kg	20 à 60 µg/kg 50% IM ; 50% SC	1/80 à 1/26	(Kreeger et al., 2002)
----------	-----------	----------------------------------	-------------	------------------------

Médétomidine	200 µg/kg IM	1000 µg/kg 50% IM ; 50% SC	5/1	(Kreeger et al., 2002)
--------------	--------------	-------------------------------	-----	------------------------

Martre pêcheuse (*Martes pennanti*)

Xylazine	3 mg/kg	20 à 60 µg/kg 50% IM ; 50% SC	1/150 à 1/50	Dose utilisée faible, identique chez la martre d'Amérique, quelle que soit la dose de xylazine employée (Mitcheltree et al., 1999)
----------	---------	----------------------------------	--------------	--

Putois à pieds noirs (*Mustela nigripes*)

Médétomidine	75 µg/kg IM	375 µg/kg 50% IM ; 50% IV	5/1	(Fernandez-Moran et al., 2001)
--------------	-------------	------------------------------	-----	--------------------------------

Putois domestiques (*Mustela putorius putorius*)

Médétomidine	100 µg/kg IM	500 µg/kg	5/1	(Kreeger et al., 2002)
--------------	--------------	-----------	-----	------------------------

Médétomidine	80 µg/kg IM	400 µg/kg	5/1	(Wolfensohn and Lloyd, 1998)
--------------	-------------	-----------	-----	------------------------------

Vison d'Europe (*Mustela lutreola*)

Médétomidine	200 µg/kg IM	1000 µg/kg IM	5/1	(Fournier et al., 1998)
--------------	--------------	---------------	-----	-------------------------

ANNEXE 2 - Dosage de l'atipamézole en fonction de l'agoniste et de l'espèce

Hyénidés				
Toutes les espèces				
Alpha2-agonistes		100 à 200 µg/kg IM		(Hahn et al., 2007)
Félidés				
Chat domestique (<i>Felis silvestris catus</i>)				
Médétomidine		2,5 X la dose de médétomidine IM	2,5/1	(Plumb, 2011 ; ZOETIS, ALZANE ® ; VIRBAC, REVERTOR ®)
Médétomidine	80 à 100 µg/kg	200 à 400 µg/kg IM 200 à 250 µg/kg IM ou IV	2,5/1 à 4/1	(ZOETIS, ALZANE ®) (Plumb, 2011)
Dexmédétomidine				
Dexmédétomidine		5 à 10 X la dose de dexmédétomidine	5 ou 10/1	(ZOETIS, ALZANE ® ; VIRBAC, REVERTOR ®)
Espèces sauvages				
Médétomidine		2,5 à 5 X la dose de médétomidine IM ou 400 à 450 µg/kg IM	2,5/1 à 5/1	(Jalanka and Roeken, 1990 ; Deem et al., 1998 ; Miller et al., 2003 ; Galloway et al., 2002 ; Curro et al., 2004)
Lion (<i>Panthera leo</i>)				
Médétomidine	0,052 mg/kg IM	0,26 mg/kg 50% IM ; 50% IV	5/1	(Wenger et al., 2010)
Médétomidine		2,5 X la dose de médétomidine IM	2,5/1	(Fahlman, 2005)
Tubulidentés				
Oryctéropidés				
Oryctéropte du Cap (<i>Orycteropus afer</i>)				
Xylazine	0,94 mg/kg	0,3 mg/kg	1/3,1	(Nel et al., 2000)
Détomidine	90 à 180 µg/kg	50 à 90 µg/kg	0,5/1 à 0,6/1	(Vodicka, 2004)
Médétomidine	30 à 70 µg/kg	150 à 400 µg/kg	5/1 à 5,7/1	Langan, 2003
Hyracoïdes				
Procaviidés				
Damans				
Médétomidine	250 µg/kg IM	4 X la dose de médétomidine	4/1	(Collins, 2003)
Proboscidiens				
Éléphantidés				
Toutes les espèces				
Xylazine		0,1 mg par mg de xylazine	1/10	(Kreeger et al., 2002)
Périssodactyles				

ANNEXE 2 - Dosage de l'atipamézole en fonction de l'agoniste et de l'espèce

Équidés				
Cheval de Przewalski (<i>Equus przewalskii</i>)				
Détomidine		40 µg/kg		(Walzer et al., 2000)
Médétomidine		170 à 230 µg/kg		(Matthews et al., 1995)
Zèbre				
Détomidine		0,5 à 1 X la dose de détomidine	0,5/1 à 1/1	(Petit., 2013)
Cheval domestique				
Détomidine		5 X la dose de détomidine	5/1	Sédation résiduelle fréquemment observée à cette dose, de même qu'à 10 X la dose, alors que chez les zèbres, une dose de 1 mg d'atipamézole par mg de détomidine est efficace (Hubbell and Muir, 2006 ; Karmeling et al., 1991 ; ORION, DOMOSEDAN®)
Tapiridés				
Tapir terrestre (<i>Tapirus terrestris</i>)				
Détomidine	40 à 60 µg/kg	60 µg/kg	1/1 à 1,5/1	(Mangini et al., 2001)
Médétomidine	30 µg/kg IM	60 µg/kg	2/1	(Mangini et al., 2001)
Rhinocérotidés				
Toutes les espèces				
Médétomidine		5 X la dose de médétomidine	5/1	(Radcliffe and Morkel, 2007)
Artiodactyles				
Suidés				
Cochon domestique (<i>Sus scrofa domesticus</i>)				
Médétomidine		2 à 5 X la dose de médétomidine IM	2/1 à 5/1	(Nishimura et al., 1992 ; Morris and Shima, 2003)
Toutes les espèces				
Médétomidine		5 X la dose de médétomidine	5/1	(Morris and Shima, 2003)
Hippopotamidés				
Hippopotame (<i>Hippopotamus amphibius</i>)				
Détomidine		5 X la dose de détomidine	5/1	(Miller, 2007)
Médétomidine		2 X la dose de médétomidine	2/1	(Miller, 2003)
Médétomidine	60 à 80 µg/kg IM	280 à 400 µg/kg IV	4,3/1 à 5,7/1	(Stalder et al., 2012)
Détomidine		5 X la dose de détomidine	5/1	(Miller, 2003)
Hippopotamidés				

ANNEXE 2 - Dosage de l'atipamézole en fonction de l'agoniste et de l'espèce

Hippopotame pygmée (*Hexaprotodon liberiensis*)

Médétomidine		5 X la dose de médétomidine	5/1	(Miller, 2003)
Détomidine		5 X la dose de détomidine	5/1	(Miller, 2003)

Camélidés

Toutes les espèces

Alpha2-agonistes		100 à 200 µg/kg IV lente ou IM		(Plumb, 2011)
Médétomidine	60 à 80 µg/kg IM	4 à 5 X la dose de médétomidine, dont 100 à 150 µg/kg IV, le reste en SC	4/1 à 5/1	(Fowler, 2003)

Cervidés

Toutes les espèces

Médétomidine		3 à 5 X la dose de médétomidine	3/1 à 5/1	(Caulkett et al., 2000)
--------------	--	---------------------------------	-----------	-------------------------

Cerf axis (*Axis axis*)

Xylazine	3,4 mg/kg IM	1mg IV pour 10 mg de Xylazine	1/10	(Arnemo et al., 1993)
----------	--------------	-------------------------------	------	-----------------------

Cerf de Virginie (*Odocoileus virginianus*)

Médétomidine	100 µg/kg	3 à 5 X la dose de médétomidine	3/1 à 5/1	(Caulkett et al., 2000)
--------------	-----------	---------------------------------	-----------	-------------------------

Élan d'Europe (*Alces alces*)

Médétomidine	60 µg/kg	300 µg/kg	5/1	(Arnemo et al., 1994)
--------------	----------	-----------	-----	-----------------------

Girafidés

Girafe (*Giraffa camelopardalis*)

Xylazine	0,1 à 0,2 mg/kg IM	100 à 200 µg/kg IV ou IM	1/1	Dose d'atipamézole en fonction du poids dans les valeurs couramment rencontrées chez les autres espèces mais élevée par rapport à la dose de xylazine employée (Citino and Bush, 2006)
Détomidine	15 à 40 µg/kg	100 à 200 µg/kg IV ou IM	5/1 à 6,7/1	(Citino and Bush, 2006)
Médétomidine	13 µg/kg IM	5 X la dose de médétomidine IM	5/1	(Citino and Bush, 2007)

Okapi (*Okapia johnstoni*)

Xylazine		120 µg/kg IV ou IM		(Citino and Bush, 2007)
Médétomidine		5 X la dose de médétomidine IM ou IV	5/1	(Citino and Bush, 2007)

Bovidés

ANNEXE 2 - Dosage de l'atipamézole en fonction de l'agoniste et de l'espèce

<u>Bovinés</u>				
Anoa (<i>Bubalus</i>)				
Xylazine	1 mg/kg	200 µg/kg	1/5	(Curro, 2007)
Médétomidine	25 à 100 µg/kg	120 à 500 µg/kg	4,8/1 à 5/1	(Curro, 2007)
Banteng (<i>Bos javanicus</i>)				
Xylazine	0,75 à 1 mg/kg	60 à 80 µg/kg	1/12,5	(Curro, 2007)
Xylazine	0,05 à 0,09 mg/kg	40 à 80 µg/kg	1/1,3 à 1/1,2	(Curro, 2007)
Détomidine	9 à 14 µg/kg	50 µg/kg	3,6/1 à 5,6/1	(Curro, 2007)
Bison européen (<i>Bison bonasus</i>)				
Xylazine	0,2 à 2,5 mg/kg IM	1 mg IM pour 10 mg de xylazine	1/10	(Chave, 2011)
Médétomidine	50 à 80 µg/kg IM	5 X la dose de xylazine	5/1	(Chave, 2011)
Bongo (<i>Tragelaphus Eurycerus</i>)				
Médétomidine	30 à 40 µg/kg IM	250 µg/kg IM	6,3/1 à 8,3/1	(Morris, 2001)
Buffle nain (<i>Syncerus caffer nanus</i>)				
Xylazine	0,09 à 0,33 mg/kg	27 à 33 µg/kg	1/10 à 1/3,3	(Curro, 2007)
Nyala (<i>Tragelaphus angasii</i>)				
Médétomidine	50 à 88 µg/kg IM	240 à 440 µg/kg	4,8/1 à 5/1	(Cooper et al., 2005)
Sitatunga (<i>Tragelaphus spekii</i>)				
Xylazine		1mg IM pour 8 mg de Xylazine	1/8	(Chave, 2011)
Veau domestique < 6 mois				
Xylazine		1mg IM pour 3 à 4 mg de Xylazine	1/3 à 1/4	(Arnemo and Soli, 1993)
Xylazine		1mg IV pour 5 à 8 mg de Xylazine	1/5 à 1/8	(Arnemo and Soli, 1993)
Watusi (<i>Bos primigenius taurus</i>)				
Xylazine	0,14 à 0,7 mg/kg	30 µg/kg	1/23 à 1/4,7	(Curro, 2007)
Détomidine	50 à 80 µg/kg	30 à 150 µg/kg	0,6/1 à 1,9/1	(Curro, 2007)
Détomidine	19 à 29 µg/kg	100 µg/kg	3,5/1 à 5,3/1	(Curro, 2007)
Détomidine	5 µg/kg	30 µg/kg	6/1	(Curro, 2007)
Yack (<i>Bos grunniens</i>)				
Médétomidine	100 µg/kg	500 µg/kg	5/1	(Chave, 2011; Curro, 2007)

Aepycerotinés, Alcélaphinés, Antilopinés, Hippotrages,

ANNEXE 2 - Dosage de l'atipamézole en fonction de l'agoniste et de l'espèce

Addax (*Addax nasomaculatus*)

Xylazine	2 mg/kg IM	1 mg IM pour 10 mg de xylazine	1/10	(Chave, 2011)
Détomidine	21,9 +- 4,6 µg/kg IM	100,9 +- 42,4 µg/kg IV	3,4/1 à 5,4/1	(Portas et al., 2003)
Médétomidine	57,4 +- 8,6 µg/kg IM	3 à 5 X la dose de médétomidine IV	3/1 à 5/1	(Portas et al., 2003)

Antilope cervicapre (*Antilope cervicapra*)

Médétomidine	200 à 300 µg/kg IM	5 X la dose de médétomidine IM	5/1	(Chave, 2011)
--------------	--------------------	--------------------------------	-----	---------------

Bubale de Litchtenchtein (*Alcelaphus lichtensteinii*)

Médétomidine		4 X la dose de médétomidine IV	4/1	(Citino et al., 2002)
--------------	--	--------------------------------	-----	-----------------------

Damalisque (Blesbok et bontebok) (*Damaliscus pygargus*)

Médétomidine	40 à 47 µg/kg IM	5 X la dose de médétomidine IM	5/1	(Chave, 2011)
--------------	------------------	--------------------------------	-----	---------------

Dik-Dik (*Madoqua kirkii*)

Médétomidine	70 à 120 µg/kg IM	5 X la dose de médétomidine IM	5/1	(Chave, 2011 ; Morris, 2001)
--------------	-------------------	--------------------------------	-----	------------------------------

Gazelle

Alpha2-agonistes		100 µg/kg pour tous les alpha2		(West, 2007)
------------------	--	--------------------------------	--	--------------

Impala jeune (9 à 18 kg) (*Aepyceros melampus*)

Médétomidine	0,144 mg/kg IM	2,5 à 5 X la dose de médétomidine	2,5/1 à 5/1	(Chave, 2011)
--------------	----------------	-----------------------------------	-------------	---------------

Oryx beïsa (*Oryx gazella beïsa*)

Xylazine	1 mg/kg IM	1mg IV lente pour 10 mg de Xylazine	1/10	(Petit et Poilane, 1989)
Détomidine	66 µg/kg IM	4 X la dose de détomidine IM	4/1	(Petit et Poilane, 1989)
Médétomidine	60 à 70 µg/kg IM	5 X la dose de médétomidine IV lente	5/1	(Petit et Poilane, 1989)

Ovins et Caprins

Chèvre des montagnes rocheuses (*Oreamnos americanus*)

Médétomidine	60 à 80 µg/kg	3 X la dose de médétomidine	3/1	(Caulkett and Haigh, 2007)
--------------	---------------	-----------------------------	-----	----------------------------

Markhor (*Capra falconeri*)

Médétomidine	63 µg/kg	282 µg/kg	4,5/1	(Jalanka, 1989)
--------------	----------	-----------	-------	-----------------

Mouflon canadien et Mouflon de Dall (*Ovis canadensis et Ovis dalli*)

Xylazine	1,1 mg/kg	110 µg/kg	1/10	(Shurey and Caulkett, 2006)
----------	-----------	-----------	------	-----------------------------

Bovidés Suite

ANNEXE 2 - Dosage de l'atipamézole en fonction de l'agoniste et de l'espèce

Ovins et Caprins Suite

Mouflon canadien (*Ovis canadensis*)

Médétomidine	60 à 80 µg/kg	3 X la dose de médétomidine	3/1	(Caulkett and Haigh, 2007)
--------------	---------------	-----------------------------	-----	----------------------------

Ovins et caprins domestiques

Alpha2-agonistes		100 à 200 µg/kg IV lente ou IM		(Plumb, 2011)
------------------	--	-----------------------------------	--	---------------

Takin (*Budorcas taxicolor*)

Médétomidine	30 à 60 µg/kg IM	5 X la dose de médétomidine IM	5/1	(Chave, 2011 ; Morris, 2001)
--------------	------------------	--------------------------------	-----	------------------------------

ANNEXE 3 - Dosage de la Yohimbine en fonction de l'agoniste et de l'espèce

Agoniste	Dosage	Dosage Yohimbine	Yohimbine/ agoniste	Commentaires et Références
Monotrèmes				
<u>Échidnés</u>				
Toutes les espèces				
Xylazine	2 mg/kg IM	0,1 mg/kg IV	1/20	(Vogelnest, 1999)
Primates				
<u>Toutes les espèces</u>				
Alpha2-agonistes		0,125 à 0,250 mg/kg IM		(Loomis, 2003)
Xylazine		0,125 à 0,250 mg/kg		(Joslin, 2003)
<u>Hominidés</u>				
Xylazine	0,5 à 2 mg/kg IM	0,125 à 0,250 mg/kg		(Loomis, 2003)
<u>Xénarthres</u>				
<u>Myrmécophagidés</u>				
Fourmilier géant (<i>Myrmecophaga tridactyla</i>)				
Xylazine	200 mg/Animal	0,125 à 0,250 mg/kg 50 % IV 50 % IM		(Gillespie, 2003)
<u>Lagomorphes</u>				
<u>Léporidés</u>				
Lapin				
Xylazine		0,2 mg/kg IV		Uniquement si nécessaire (Plumb, 2011)
<u>Rongeurs</u>				
<u>Myomorphes</u>				
Rat, souris				
Xylazine		0,2 mg/kg IP		Uniquement si nécessaire (Plumb, 2011)
<u>Pinnipèdes</u>				
<u>Phocidés</u>				
Éléphant de mer du Sud (<i>Mirounga leonina</i>)				
Xylazine		0,06 mg/kg IV		(Woods et al., 1995)
Phoque de Weddell (<i>Leptonychotes weddellii</i>)				
Xylazine		0,5 mg/kg IM		(Bornemann and Plotz, 1993)
<u>Siréniens</u>				
<u>Trichéhidés</u>				
Lamantin de Floride (<i>Trichechus manatus latirostris</i>)				
Xylazine		1 mg IV pour 5 à 10 mg de xylazine	1/10 à 1/5	(Murphy, 2003)
Détomidine	0,03 à 0,064 mg/kg	2 à 3 X la dose de détomidine IV	2/1 à 3/1	(Murphy, 2003)

ANNEXE 3 - Dosage de la Yohimbine en fonction de l'agoniste et de l'espèce

Carnivores				
Canidés				
Espèces sauvages				
Xylazine		0,1 à 0,2 mg/kg IV		(Kreeger et al., 1996)
Médétomidine		0,2 mg/kg IV		(Kreeger et al., 1996)
Chien (<i>Canis lupus familiaris</i>)				
Xylazine	1 mg/kg	0,1 à 0,11 mg/kg IV lente	1/10 à 1/9,1	(LLYOD, YOBINE® ; Plumb, 2011 ; Tranquilli et al., 2007)
Médétomidine		0,11 mg/kg IV		(Plumb, 2011)
Loup à crinière (<i>Chrysocyon brachyurus</i>)				
Xylazine	0,5 à 2 mg/kg	0,1 à 0,2 mg/kg	1/10 à 1/5	(Norton, 1990 ; Pessutti et al., 2001)
Loup gris (<i>Canis lupus</i>)				
Xylazine	2 mg/kg	0,125 mg/kg IV	1/16	(Kreeger et al., 1989)
Loup gris captif (<i>Canis lupus</i>)				
Xylazine	2 mg/kg	0,125 mg/kg IV	1/16	(Philo, 1978 ; Kreeger et al., 1988)
Loup gris sauvage (<i>Canis lupus</i>)				
Xylazine	3 à 4 mg/kg	0,125 mg/kg IV	1/32 à 1/24	(Philo, 1978 ; Kreeger et al., 1988)
Loup rouge (<i>Canis rufus</i>)				
Xylazine	2 mg/kg	0,1 mg/kg	1/20	(Sladky et al., 2000 ; Kreeger et al., 2002)
Lycaon (<i>Lycaon pictus</i>)				
Xylazine	0,7 à 1,1 mg/kg	0,125 mg/kg	1/8,8 à 1/5,6	(Van Heerden, 1993 ; De Villiers et al., 1995)
Xylazine	2,2 mg/kg	0,2 mg/kg ; 50% IV ; 50%IM	1/11	(Osofsky et al., 1996)
Renard roux (<i>Vulpes vulpes crucigera</i>)				
Xylazine	1 à 1,2 mg/kg	0,15 mg/kg	1/8 à 1/6,7	(Larsen and Kreeger, 2007 ; Larsen and Kreeger., 2007)
Renard véloce (<i>Vulpes velox</i>)				
Xylazine	1 mg/kg	0,125 mg/kg	1/8	(Telesco and Sovada, 2002)
Ursidés				
Ours brun, noir et polaire (<i>Ursus arctos</i> ; <i>Ursus americanus</i> ; <i>Ursus maritimus</i>)				
Xylazine		0,1 à 0,2 mg/kg		(Cattet et al., 2003b ; Cattet et al., 2003c)
Ours brun (<i>Ursus arctos</i>)				
Xylazine	1 à 11 mg/kg IM	0,125 mg/kg IM	1/88 à 1/8	(Ramsay, 2003)

ANNEXE 3 - Dosage de la Yohimbine en fonction de l'agoniste et de l'espèce

Carnivores Suite				
Ursidés Suite				
Ours noir (<i>Ursus americanus</i>)				
Xylazine	2 à 4,5 mg/kg IM	0,125 mg/kg IM	1/36 à 1/16	(Ramsay, 2003)
Ours polaire (<i>Ursus maritimus</i>)				
Xylazine	7 à 11 mg/kg IM	0,125 mg/kg IM	1/88 à 1/56	(Ramsay, 2003)
Panda géant (<i>Ailuropoda melanoleuca</i>)				
Xylazine	0,43mg/kg IM	0,125 mg/kg IM	1/3,4	(Ramsay, 2003)
Procyonidés				
Coati commun (<i>Nasua nasua</i>)				
Médétomidine	51 à 64 µg/kg IM	0,25 mg/kg ; 50% IM ; 50% IV	3,9/1 à 4,9/1	(Georoff et al., 2004)
Raton laveur commun (<i>Procyon lotor</i>)				
Xylazine	2 à 4 mg/kg IM	0,15 mg/kg IM	1/26 à 1/13	(Kreeger et al., 2002 ; Belant, 2004)
Mustélidés				
Toutes les espèces				
Xylazine	1 à 2 mg/kg IM	0,125 mg/kg IM	1/16 à 1/8	(Fernandez-Moran, 2003)
Glouton (<i>Gulo gulo</i>)				
Xylazine	1 mg/kg IM	0,15 mg/kg IM	1/6,67	(Kreeger et al., 2002)
Kinkajou (<i>Potos flavus</i>)				
Médétomidine	0,1 mg/kg IM	0,5 mg/kg IM	5/1	(Fournier et al., 1998)
Loutre à joues blanches du Cap (<i>Aonyx capensis</i>)				
Xylazine	1 mg/kg IM	0,125 mg/kg IV	1/8	(Kreeger et al., 2002)
Loutre de rivière (<i>Lontra canadensis</i>)				
Xylazine	1 à 2 mg/kg IM	0,125 mg/kg IM	1/16 à 1/8	(Spellman, 1999)
Martre d'Amérique (<i>Martes americana</i>)				
Xylazine	1,6 mg/kg IM	0,12 à 0,5 mg/kg IM	1/13 à 1/3,2	(Kreeger et al., 2002)
Hyénidés				
Toutes les espèces				
Xylazine		0,11 mg/kg IM		(Hahn et al., 2007)
Félidés				
Chat domestique (<i>Felis silvestris catus</i>)				
Xylazine	0,5 mg/kg	0,5 mg/kg IV	1/1	(Tranquilli, 2007)
Espèces sauvages				
Xylazine		0,04 à 0,03 mg/kg IM ou IV lente		(Gunkel and Lafortune, 2007)

ANNEXE 3 - Dosage de la Yohimbine en fonction de l'agoniste et de l'espèce

Proboscidiens				
Éléphantidés				
Toutes les espèces				
Xylazine		0,125 mg/kg		(Cheeran et al., 2002)
Éléphant d'Asie				
Xylazine	0,1 mg/kg	0,05 mg/kg	1/2	(Sarma et al., 2001)
Périssodactyles				
Équidés				
Cheval domestique (<i>Equus caballus</i>)				
Xylazine		0,075 mg/kg IV		(Plumb, 2011)
Hémione et onagre (<i>Equus hemionus</i>)				
Xylazine		0,125 mg/kg		(Kreeger, 1996)
Tapiridés				
Tapir de Malaisie (<i>Tapirus indicus</i>)				
Xylazine	0,3 mg/kg IM	0,3 mg/kg IV	1/1	(Janssen et al., 1996)
Détomidine	0,05 mg/kg IM	0,3 mg/kg IV	6/1	(Janssen et al., 1996)
Tapir des montagnes (<i>Tapirus pinchaque</i>)				
Xylazine	0,13 mg/kg IM	0,2 mg/kg IV	1/0,65	(Miller-Edge et al., 1994)
Rhinocérotydés				
Rhinocéros jeune				
Détomidine		0,125 mg/kg		(Gandolf et al., 2006)
Artiodactyles				
Suidés				
Babiroussa (<i>Babyrousa babyrousa</i>)				
Xylazine		0,14 mg/kg		(James et al., 1999)
Hippopotamidés				
Hippopotame (<i>Hippopotamus amphibius</i>)				
Détomidine	0,05 mg/kg IM	0,1 à 0,3 mg/kg IV ou IM	2/1 à 6/1	(Morris et al., 2001 ; Dumonceaux et al., 2000)
Détomidine		0,1 à 0,3 mg/kg		(Miller, 2003)
Xylazine		0,1 à 0,3 mg/kg		(Miller, 2003)
Hippopotame pygmée (<i>Hexaprotodon liberiensis</i>)				
Détomidine	0,044 mg/kg PO	0,11 mg/kg IM	2,5/1	(Weston et al., 1996)

ANNEXE 3 - Dosage de la Yohimbine en fonction de l'agoniste et de l'espèce

Artiodactyles Suite				
Camélidés				
Toutes les espèces				
Xylazine	0,1 à 0,4 mg/kg IM	0,125 à 0,250 mg/kg	1/1,6 à 1/0,8	(Fowler, 2003)
Lama (<i>Lama glama</i>)				
Xylazine		0,25 mg/kg IV lente		(Fowler, 1989)
Cervidés				
Toutes les espèces				
Xylazine		0,1 à 0,2 mg/kg		0,1 mg/kg IV et 0,1 mg/kg IM (Caulkett and Haigh, 2007)
Cerf de Virginie (<i>Odocoileus virginianus</i>)				
Xylazine	2,2 mg/kg IM	0,1 à 0,2 mg/kg	1/22 à 1/11	(Murray et al., 2000)
Xylazine	3 mg/kg IM	0,3 mg/kg	1/10	(Tranquilli et al., 2007)
Cerf élaphe (<i>Cervus elaphus</i>)				
Xylazine	0,4 mg/kg	0,125 mg/kg	1/3,2	(Millspaugh, 1995)
Girafidés				
Girafe (<i>Giraffa camelopardalis</i>)				
Xylazine	0,1 à 0,2 mg/kg IM	0,1 à 0,2 mg/kg IV ou IM	1/1	(Bush et al., 2002 ; Bush, 2003 ; Citino et al., 2006 ; Citino and Bush 2007)
Détomidine	0,015 à 0,04 mg/kg IM	0,1 à 0,2 mg/kg IV ou IM	5/1 à 6,67/1	(Bush et al., 2002 ; Bush, 2003 ; Citino et al., 2006)
Okapi (<i>Okapia johnstoni</i>)				
Xylazine	0,5 à 1,2 mg/kg IM	0,1 à 0,2 mg/kg IV ou IM	1/6 à 1/5	(Citino, 1996 ; Raphael, 1999 ; Citino and Bush, 2007)
Xylazine	1 à 1,3 mg/kg IM	0,16 mg/kg IM	1/8.125 à 1/6.25	(Bush, 2003)
Bovidés				
Bovinés				
Toutes les espèces				
Xylazine		0,125 mg/kg IV		(Plumb, 2011)
Banteng (<i>Bos javanicus</i>)				
Xylazine	0,03 à 0,22 mg/kg	0,07 à 0,18 mg/kg	1/1,2 à 1/0,4	(Curro, 2007)
Détomidine	0,059 à 0,079 mg/kg	0,21 à 0,22 mg/kg	2,8/1 à 3,6/1	(Curro, 2007)
Détomidine	0,069 à 0,104 mg/kg	0,18 à 0,2 mg/kg	1,9/1 à 2,6/1	(Curro, 2007)

ANNEXE 3 - Dosage de la Yohimbine en fonction de l'agoniste et de l'espèce

Artiodactyles Suite				
Bovidés Suite				
Bovinés Suite				
Bongo (<i>Tragelaphus Eurycerus</i>)				
Xylazine	0,79 mg/kg IM	0,12 mg/kg	1/6,6	(Schumacher et al., 1997)
Xylazine	0,7mg/kg IM	0,16 mg/kg	1/4,4	(Chave, 2011)
Veau domestique < 6 mois				
Xylazine	0,05 mg/kg IV	0,25 mg/kg IV	1/0,2	(Tranquilli et al., 2007)
Watusi (<i>Bos primigenius taurus</i>)				
Détomidine	0,12 mg/kg IM	0,33 mg/kg	2,75/1	(Curro, 2007)
Aepycerotinés, Alcélapinés, Antilopinés				
Impala (<i>Aepyceros melampus</i>)				
Xylazine	15 mg	0,1 mg/ kg	1/150	Dose utilisée faible vis-à-vis de la dose de xylazine mais dans les valeurs couramment rencontrées chez les autres espèces en fonction du poids (Chave 2011)

ANNEXE 4 - Dosage de la Tolazoline en fonction de l'agoniste et de l'espèce

Agoniste	Dosage	Dosage Tolazoline	Tolazoline/ agoniste	Commentaires et Références
Primates				
Prosimiens				
Toutes les espèces				
Xylazine		0,5 à 5 mg/kg		(<i>Joslin, 2003</i>)
Rongeurs				
Myomorphes				
Rat				
Xylazine	15 mg/kg IM	10 à 50 mg/kg IP	0,7/1 à 3,3/1	Dose élevée par rapport aux doses couramment employées chez les autres espèces (<i>Komulainen and Olson, 1991</i>)
Carnivores				
Canidés				
Espèces sauvages				
Xylazine		8 mg/kg IV		(<i>Kreeger et al., 1996</i>)
Chien (<i>Canis lupus familiaris</i>)				
Xylazine		4 mg/kg IV lente		Injection d'1ml/seconde (<i>LLOYD, TOLAZINE</i> ®)
Hyénidés				
Hyène				
Xylazine		0,5 à 1 mg/kg IM		(<i>Stander and Gasaway, 1991</i>)
Félidés				
Chat (<i>Felis silvestris catus</i>)				
Xylazine		4 mg/kg IV lente		Injection d'1ml/seconde (<i>LLOYD, TOLAZINE</i> ®)
Félidés sauvages				
Xylazine		0,5 à 2 mg/kg IM ou IV		(<i>Thurmon et al., 1996 ; Paddleford and Harvey, 1999</i>)
Proboscidiens				
Éléphantidés				
Éléphant				
Xylazine		2 X la dose de xylazine IM	2/1	(<i>Kock et al., 1993</i>)
Éléphant d'Afrique				
Xylazine		0,5 mg/kg IV		(<i>Raath, 1993</i>)

ANNEXE 4 - Dosage de la Tolazoline en fonction de l'agoniste et de l'espèce

Périsso-dactyles				
Équidés				
Cheval				
Xylazine		4 mg/kg IV lente		Injection d'1ml/seconde (LLOYD, TOLAZINE®)
Tapiridés				
Tapir de Baird (<i>Tapirus bairdii</i>)				
Xylazine	0,33 à 0,5 mg/kg	4 à 6 mg/kg IM	12/1 à 12,1/1	(Foester et al., 2000)
Tapir de Malaisie (<i>Tapirus indicus</i>)				
Xylazine	0,35 mg/kg IM	4,12 mg/kg IM	11,8/1	(Miller et al., 2000)
Détomidine	0,035 mg/kg IM	4,12 mg/kg IM	117,7/1	(Miller et al., 2000)
Tapir terrestre (<i>Tapirus terrestris</i>)				
Xylazine	2 à 2,2 mg/kg IM	4 mg/kg	1,8/1 à 2/1	(Blanco Marquez and Blanco Marquez, 2004)
Artiodactyles				
Camélidés				
Camélidés				
Xylazine	2 à 2,2 mg/kg IM	4 mg/kg	1,8/1 à 2/1	(Blanco Marquez and Blanco Marquez, 2004)
Xylazine		1 à 2 mg/kg Totalité IM ou 50% IV lente ou IM et évaluer si besoin les 50% restant de la dose		IV avec précautions. Morts après IV rapide (Plumb, 2011)
Xylazine	0,2 mg/kg IM	0,5 à 5 mg/kg	2,5/1 à 25/1	(Fowler, 2003)
Détomidine	0,04 à 0,08 mg/kg IM	0,5 à 5 mg/kg	12,5/1 à 62,5/1	(Fowler, 2003)
Cervidés				
Cervidés				
Xylazine		2 à 4 mg/kg IV lente		Doses à titrer en fonction de l'effet (LLOYD, TOLAZINE®)
Girafidés				
Girafe (<i>Giraffa camelopardalis</i>)				
Xylazine	100 à 150 mg/kg	50 à 100 mg/animal	2,7/1 à 3,4/1	(Bush, 2003)
Détomidine	0,02 à 0,025 mg/kg IM	0,2 mg/kg IM	8/1 à 10/1	(Bush, 2003)
Okapi (<i>Okapia johnstoni</i>)				
Xylazine	0,5 à 1,2 mg/kg IM	0,5 mg/kg IV ou IM	0,4/1 à 1/1	(Citino, 1996 ; Raphael, 1999 ; Citino and Bush, 2007)
Détomidine		5 X la dose de détomidine	5/1 IM	(Fowler, 1989)

ANNEXE 4 - Dosage de la Tolazoline en fonction de l'agoniste et de l'espèce

<u>Bovidés</u>			
<u>Bovins</u>			
Bison			
Xylazine		2 à 3 mg/kg 50% IV ; 50% IM	(Klein and Klide, 1989)
Bison américain (<i>Bison bison</i>)			
Xylazine	0,75 à 1,53 mg/kg IM	2 à 3 mg/kg 50% IV ; 50% IM	1,9/1 à 2,7/1 (Caulkett and Haigh, 2007)
Bovin			
Xylazine		2 à 4 mg/kg IV lente	Doses à titrer en fonction de l'effet (LLOYD, TOLAZINE®)
<u>Aepycerotinés, Alcélapinés, Antilopinés</u>			
Gazelle			
Tous les Alpha2-agonistes		0,5 à 1 mg/kg IM	(West, 2007)
<u>Ovins et Caprins</u>			
Mouton et chèvre			
Xylazine		2 à 4 mg/kg IV lente	Doses à titrer en fonction de l'effet (LLOYD, TOLAZINE®)
Xylazine		1 à 2 mg/kg IM ou 50% IV lente ou IM et évaluer si besoin les 50% restant de la dose	(Plumb, 2011)

ANNEXE 5 - Dosage de la naltrexone en fonction de l'agoniste et de l'espèce

Agoniste	Dosage	Dosage Naltrexone	Naltrexone/ agoniste	Commentaires et Références
Primates				
<u>Hominidés</u>				
Chimpanzé (<i>Pan troglodytes</i>)				
Carfentanil	Voie transmucoale	100 X la dose du carfentanil IM	100/1	Attention réveil soudain (Kearns et al., 2000)
Xénarthres				
<u>Myrmécophagidés</u>				
Fourmilier géant (<i>Myrmecophaga tridactyla</i>)				
Étorphine	0,8 à 1,2 mg / fourmilier	80 X la dose d'étorphine 25% IV 75% SC	80/1	(Gillespie, 2003)
Cétacés				
<u>Delphinidés</u>				
Grand dauphin (<i>Tursiops truncatus</i>)				
Opioïdes		0,005 mg/kg IV ou IM		(Dold and Ridway, 2007)
Pinnipèdes				
<u>Odobénidés</u>				
Morse (<i>Odobenus rosmarus</i>)				
Opioïdes		0,1 mg/kg		(Brunson, 2007)
<u>Otariidés</u>				
Otarie de Californie (<i>Zalophus californianus</i>)				
Butorphanol	0,2 à 0,4 mg/kg IM	0,1 mg/kg IM	0,25/1 à 0,5/1	(Spelman, 2004)
Siréniens				
<u>Trichéhidés</u>				
Lamantin de Floride (<i>Trichechus manatus latirostris</i>)				
Butorphanol		1 à 2 X la dose de butorphanol IV	1/1 à 2/1	(Murphy, 2003)
Carnivores				
<u>Ursidés</u>				
Grizzly (<i>Ursus arctos horribilis</i>)				
Carfentanil	0,011 mg/kg IM	1 mg/kg	90,9/1	(Kreeger et al., 2013)
Ours blanc (<i>Ursus maritimus</i>)				
Étorphine	0,035 mg/kg IM	100 X la dose d'étorphine	100/1	(Ramsay, 2003)
Carfentanil		100 X la dose de carfentanil	100/1	(Ramsay, 2003)
Ours brun (<i>Ursus arctos</i>)				
Étorphine	0,02 à 0,06 mg/kg	100 X la dose d'étorphine	100/1	(Ramsay, 2003)

ANNEXE 5 - Dosage de la naltrexone en fonction de l'agoniste et de l'espèce

Carnivores Suite				
Ursidés Suite				
Carfentanil	0,008 mg/kg PO	0,42 mg/kg 50% IM 50% IV	52,5/1	Dose en fonction de la dose de carfentanil utilisée inférieure aux doses couramment employées mais sans renarcotisation observée (Mama et al., 2000)
Carfentanil		100 X la dose de carfentanil	100/1	(Ramsay, 2003)
Ours noir (<i>Ursus americanus</i>)				
Étorphine	0,02 mg/kg IM	100 X la dose de carfentanil	100/1	(Ramsay, 2003)
Carfentanil		100 X la dose de carfentanil	100/1	(Ramsay, 2003)
Mustélidés				
Loutre de mer (<i>Enhydra lutris</i>)				
Fentanyl	0,33 mg/kg	2 X la dose de fentanyl, 50% IV 50% IM	2/1	(Monson et al., 2001)
Hyénidés				
Toutes les espèces				
Étorphine		100 X la dose d'étorphine	100/1	(Hahn et al., 2007)
Hyène tachetée (<i>Crocuta crocuta</i>)				
Étorphine	0,05 mg/kg IM	100 X la dose d'étorphine	100/1	(Ramsay, 2003)
Félidés				
Espèces sauvages				
Opioïdes		0,05 à 0,25 mg/kg IV ou IM		(Gunkel and Lafortune, 2007)
Lion (<i>Panthera leo</i>)				
Butorphanol	0,31 mg/kg IM	0,62 mg/kg 50% IV 50%SC	2/1	(Wenger, 2010)
Guépard (<i>Acinonyx jubatus</i>)				
Butorphanol	0,2 à 0,3 mg/kg	0,2 à 0,3 mg/kg	1/1	(EAZWV, 2010 ; Citino et al., 2007)
Proboscidiens				
Éléphantidés				
Toutes les espèces				
Étorphine		100 X la dose d'étorphine IV	100/1	(Horne and Loomis, 2007)
Étorphine		40 à 100 X la dose d'étorphine IV ou IM	40/1 à 100/1	(Kock et al., 1993)

ANNEXE 5 - Dosage de la naltrexone en fonction de l'agoniste et de l'espèce

Périssodactyles				
Équidés				
Cheval de Przewalski (<i>Equus przewalskii</i>)				
Étorphine	0,008 mg/kg	0,16 mg/kg	20/1	Dose en fonction de la dose d'étorphine utilisée inférieure aux doses couramment employées mais sans renarcotisation observée (Walzer et al., 2000)
Carfentanil	0,02 mg/kg IM	50 X la dose de carfentanil IV	50/1	Dose en fonction de la dose de carfentanil utilisée inférieure aux doses couramment employées mais sans renarcotisation observée (Allen, 1992)
Cheval sauvage				
Étorphine		20 X la dose d'étorphine	20/1	Dose en fonction de la dose de l'étorphine utilisée inférieure aux doses couramment employées mais sans renarcotisation observée (WILDLIFE, TREXONIL®) (Walzer, 2007)
Étorphine	4,4 mg/animal	200 mg/animal	45,45/1	
Hémione (<i>Equus hemionus</i>)				
Étorphine	5,4 mg/animal	250 mg/animal	46,3/1	(Walzer, 2007)
Zèbre de Grévy (<i>Equus grevyi</i>)				
Étorphine	0,01 à 0,017 mg/kg	100 X la dose d'étorphine IV	100/1	(Walzer, 2007)
Tapiridés				
Tapir du Brésil (<i>Tapirus terrestris</i>)				
Butorphanol	0,15 mg/kg IM	0,6 mg/kg IV	4/1	(Hernandez-Divers and Bailey, 2007)
Tapir de Baird (<i>Tapirus bairdii</i>)				
Butorphanol	50 mg/animal IM	50 mg/animal IM	1/1	(Foerster et al., 2000)
Tapir de Malaisie (<i>Tapirus indicus</i>)				
Butorphanol	80 mg/animal IM	200 mg/ animal IM	2,5/1	Poids moyen de 340 kg (Miller et al., 2000)
Rhinocérotydés				
Toutes les espèces				
Carfentanil		100 X la dose de carfentanil	100/1	150 X la dose de carfentanil est conseillée pour les animaux non captifs (Kock et al., 2006 ; Allen, 1996 ; Swan, 1993)

ANNEXE 5 - Dosage de la naltrexone en fonction de l'agoniste et de l'espèce

Périsodactyles Suite				
Rhinocérotidés Suite				
Rhinocéros blanc (<i>Ceratotherium simum</i>)				
Butorphanol	50 à 120 mg/animal IM	2,5 X la dose de butorphanol 50% IM 50% IV	2,5/1	5 X la dose pour les jeunes (Radcliffe et al., 2000 ; Gandolf et al., 2006)
Butorphanol	120 à 150 mg/animal IM	1 X la dose de butorphanol	1/1	(Radcliffe and Morkel, 2007)
Étorphine	0,8 à 1,5 mg/animal IM	40 X la dose d'étorphine	40/1	40 X la dose pour les jeunes (Portas, 2004 ; Kock et al., 2006)
Rhinocéros noir (<i>Diceros bicornis</i>)				
Butorphanol	25 à 50 mg/animal IV ou IM	2,5 X la dose de butorphanol 50% IM 50% IV	2,5/1	5 X la dose pour les jeunes (Radcliffe et al., 2000)
Étorphine	1,5 à 3 mg/animal IM	20 à 50 X la dose d'étorphine	20/1 à 50/1	(Radcliffe and Morkel, 2007 ; Portas, 2004 ; Kock et al., 2006 ; Allen, 1996 ; Swan, 1993)
Étorphine	4 mg/animal IM	40 mg/mg d'Étorphine IV	40/1	40 X la dose pour les jeunes (Kock, 1992, Kock et al., 2006)
Rhinocéros unicolore (<i>Rhinoceros unicornis</i>)				
Butorphanol	100 mg/animal IM	2,5 X la dose de butorphanol 50% IM 50% IV	2,5/1	(Radcliffe et al., 2000)
Étorphine	3,5 à 3,8 mg/animal IM	150 à 300 mg/animal 50% IM 50% IV	42,9/1 à 79/1	(Atkinson et al., 2002)
Rhinocéros de Sumatra (<i>Dicerorhinus sumatrensis</i>)				
Butorphanol	25 à 50 mg/animal IM	2,5 X la dose de butorphanol 50% IM 50% IV	2,5/1	(Radcliffe and Morkel, 2007)
Étorphine	1 mg/animal IM	50 X la dose d'étorphine 50% IM 50% IV	50/1	(Radcliffe et al., 2000)

Artiodactyles

Hippopotamidés

Hippopotame (*Hippopotamus amphibius*)

Butorphanol	0,15 mg/kg IM	0,4 à 0,6 mg/kg IM	2,7 à 4/1	(Miller, 2007)
Butorphanol		3 à 4 X la dose de butorphanol	3/1 à 4/1	(Miller, 2003)
Étorphine		100 X la dose d'étorphine	100/1	(Miller, 2003)

ANNEXE 5 - Dosage de la naltrexone en fonction de l'agoniste et de l'espèce

Artiodactyles Suite				
Hippopotamidés Suite				
Hippopotame pygmée (<i>Hexaprotodon liberiensis</i>)				
Butorphanol		3 X la dose de butorphanol	3/1	(Miller, 2003)
Étorphine		100 X la dose d'étorphine	100/1	(Miller, 2003)
Carfentanil		100 X la dose de carfentanil	100/1	(Miller, 2003)
Cervidés				
Cerf de Virginie (<i>Odocoileus virginianus</i>)				
Carfentanil	0,0142 mg/kg IM	1,5 mg/kg IM ou IN	105,6/1	(Shury et al., 2010)
Élan d'Alaska (<i>Alces alces gigas</i>)				
Carfentanil	0,007 mg/kg	1,2 mg/kg	171/1	Dose en fonction de la dose de carfentanil utilisée bien supérieure aux doses couramment employées. Une dose inférieure aurait très probablement été suffisante. (Kreeger and Kellie, 2012)
Sufentanil	0,12 mg/kg	1,2 mg/kg	10/1	(Kreeger and Kellie, 2012)
Wapiti des montagnes rocheuses (<i>Cervus elaphus nelsoni</i>)				
Carfentanil		100 X la dose de carfentanil	100/1	(Miller et al., 1996)
Girafidés				
Girafe (<i>Giraffa camelopardalis</i>)				
Butorphanol		2 X la dose de butorphanol IV ou IM	2/1	(Bush et al., 2002 ; Bush, 2003 ; Citino and Bush, 2007)
Butorphanol		2 X la dose de butorphanol IM	2/1	(Bush, 2003)
Thiafentanil		30 X la dose de thiafentanil IV ou IM	30/1	(Citino and Bush, 2007)
Étorphine		30 à 100 X la dose d'étorphine IV ou IM	30/1 à 100/1	(Citino and Bush, 2007)
Étorphine		125 X la dose d'étorphine 25% IM 75% IV	125/1	(Bush, 2003)

ANNEXE 5 - Dosage de la naltrexone en fonction de l'agoniste et de l'espèce

Carfentanil	100 X la dose de carfentanil IV ou IM	100/1	(Citino and Bush, 2007)
Carfentanil	125 X la dose de carfentanil 25% IM 75% IV	125/1	(Bush, 2003)

Girafidés Suite

Okapi (*Okapia johnstoni*)

Butorphanol	1 X la dose de butorphanol IV ou IM	1/1	(Citino and Bush, 2007)
Étorphine	30 à 50 X la dose d'étorphine IV	30/1 à 50/1	(Citino and Bush, 2007)
Étorphine	100 X la dose d'étorphine IM	100/1	(Bush, 2003)
Carfentanil	100 X la dose de carfentanil 50% IV 50% SC	100/1	(Citino and Bush, 2007)
Carfentanil	100 X la dose de carfentanil IM	100/1	(Bush, 2003)

Bovidés

Bovins

Bovins captifs

Carfentanil	100 X la dose de carfentanil	100/1	(Curro, 2007)
-------------	------------------------------	-------	---------------

Bovins en liberté

Carfentanil	150 X la dose de carfentanil	150/1	(Curro, 2007)
-------------	------------------------------	-------	---------------

Anoa (*Bubalus*)

Carfentanil	0,01 à 0,03 mg/kg IM	1 à 3 mg/kg	100/1	(Curro, 2007)
-------------	----------------------	-------------	-------	---------------

Banteng (*Bos javanicus*)

Butorphanol	0,05 à 0,088 mg/kg IM	0,84 à 0,88 mg/kg	10/1 à 16,8/1	Dose en fonction de la dose de butorphanol utilisée bien supérieure aux doses couramment employées (Curro, 2007)
Carfentanil	0,001 à 0,017 mg/kg IM	0,1 à 1,7 mg/kg	100/1	(Curro, 2007)
Butorphanol	0,071 à 0,083 mg/kg IM	0,7 à 0,9 mg/kg	9,9/1 à 10,8/1	Dose en fonction de la dose de butorphanol utilisée bien supérieure aux doses couramment employées (Curro, 2007)

Bison américain (*Bison bison*)

ANNEXE 5 - Dosage de la naltrexone en fonction de l'agoniste et de l'espèce

Carfentanil	4 à 8 mg/kg IM	100 X la dose de carfentanil	100/1	(Caulkett and Haigh, 2007)
Bovidés Suite				
Bovins Suite				
Bison américain des bois (<i>Bison bison athabasca</i>)				
Carfentanil		125 X la dose de carfentanil	125/1	(Haigh and Gates, 1995)
Bongo (<i>Tragelaphus Eurycerus</i>)				
Butorphanol	0,2 à 0,3 mg/kg IM	0,25 mg/kg	0,8/1 à 1,3/1	(Morris, 2001)
Carfentanil	0,0083 mg/kg IM	0,8 mg/kg 50% IV 50% SC	96/1	(Schumacher et al., 1997)
Buffle africain (<i>Syncerus caffer</i>)				
Carfentanil	0,006 à 0,008 mg/kg IM	0,6 à 0,8 mg/kg	100/1	(Curro, 2007)
Thiafentanil	0,015 mg/kg IM	0,07 à 0,14 mg/kg	4,7/1 à 9,3/1	(Curro, 2007)
Thiafentanil	0,007 à 0,014 mg/kg	0,07 à 0,14 mg/kg	10/1	(Curro, 2007)
Buffle nain (<i>Syncerus caffer nanus</i>)				
Carfentanil	0,011 à 0,012 mg/kg	1,1 à 1,2 mg/kg	100/1	(Curro, 2007)
Éland (<i>Taurotragus oryx</i>)				
Carfentanil	0,017 mg/kg IM	100 X la dose de carfentanil IM	100/1	(Cole et al., 2006)
Éland du Cap (<i>Taurotragus oryx</i>)				
Butorphanol	0,15 mg/kg IM ou IV	0,25 mg/kg	1,7/1	(Morris, 2001)
Gaur (<i>Bos gaurus</i>)				
Carfentanil	0,01 à 0,03 mg/kg IM	1 à 3 mg/kg	100/1	30% IV et 70% IM diminue les risques de renarcotisation (Curro, 2007)
Thiafentanil	0,011 à 0,018 mg/kg IM	0,11 à 0,18 mg/kg	10/1	(Curro, 2007)
Carfentanil	0,005 mg/kg IM	0,5 mg/kg	100/1	(Curro, 2007)
Nyala (<i>Tragelaphus angasii</i>)				
Thiafentanil	0,037 à 0,053 mg/kg IM	1,1 à 2,5 mg/kg IM	29,7/1 à 47,2/1	(Cooper et al., 2005)
Thiafentanil	40 à 50 mg/kg IM	30 X la dose de thiafentanil IM	30/1	(Cooper et al., 2005)
Watusi (<i>Bos primigenius taurus</i>)				
Butorphanol	0,08 à 0,20 mg/kg IM	0,05 à 1 mg/kg	0,6/1 à 5/1	(Curro, 2007)
Carfentanil	0,006 à 0,012 mg/kg IM	0,6 à 1,2 mg/kg	100/1	(Curro, 2007)

ANNEXE 5 - Dosage de la naltrexone en fonction de l'agoniste et de l'espèce

Étorphine	0,016 à 0,019 mg/kg IM	1,8 mg/kg	95/1 à 113/1	(Curro, 2007)
Yack (<i>Bos grunniens</i>)				
Carfentanil	0,0075 mg/kg IM	0,75 mg/kg	100/1	(Curro, 2007)

Bovidés Suite

Aepycerotinés, Alcélapinés, Antilopinés, Céphalophinés

Antilopes

Thiafentanil		30 X la dose de thiafentanil IV ou IM	30/1	(Ball, 2007)
Carfentanil		100 X la dose de carfentanil 50% IV 50% IM	100/1	(Ball, 2007)
Étorphine		15 X la dose d'étorphine 50% IV 50% IM ou 25% IV 75% SC	15/1	Dose en fonction de la dose de l'étorphine utilisée inférieure aux doses couramment employées mais sans renarcotisation observée (Ball, 2007)

Antilope rouanne (*Hippotragus equinus*)

Thiafentanil	17 à 30 µg/kg IM	30 X la dose de thiafentanil IV ou IM	30/1	(Citino et al., 2001)
--------------	------------------	--	------	-----------------------

Bubale de Litchtenchtein (*Alcelaphus lichtensteinii*)

Thiafentanil		30 X la dose de thiafentanil	30/1	(Citino et al., 2002)
--------------	--	---------------------------------	------	-----------------------

Dik-Dik (*Madoqua kirkii*)

Butorphanol	0,3 mg/kg IM ou IV	2 à 5 X la dose de butorphanol	2/1 à 5/1	(Morris, 2001)
-------------	--------------------	-----------------------------------	-----------	----------------

Gazelles

Carfentanil		100 X la dose de carfentanil IV ou IM	100/1	(West, 2007)
-------------	--	--	-------	--------------

Ovins et Caprins

Takin (*Budorcas taxicolor*)

Butorphanol	0,2 à 0,25 mg/kg IM	0,35 mg/kg	1,4/1 à 1,8/1	(Morris, 2001)
-------------	---------------------	------------	---------------	----------------

ANNEXE 6 - Dosage de la naloxone en fonction de l'agoniste et de l'espèce

Agoniste	Dosage	Dosage Naloxone	Naloxone/ agoniste	Commentaires et Références
Insectivores				
Toutes les espèces				
Fentanyl	0,1 mg/kg	0,16 mg/kg	1,6/1	(Barbiers, 2003)
Erinacéidés				
Hérisson européen (<i>Erinaceus europaeus</i>)				
Fentanyl	0,1 mg/kg SC	0,16 mg/kg IM	1,6/1	(Armeno and Soli, 1995)
Primates				
Hominidés				
Toutes les espèces				
Butorphanol	0,1 à 0,2 mg/kg IM ou IV	0,02 mg/kg IM ou IV		(Loomis, 2003)
Rongeurs				
Hystrichomorphes				
Chinchilla (<i>Chinchilla lanigera</i>)				
Fentanyl	0,02 mg/kg IM	0,05 mg/kg SC	2,5/1	(Henke et al., 2004)
Myomorphes				
Toutes les espèces				
Opioïdes		0,01 à 0,1 mg/kg SC ou IP		Uniquement si nécessaire (Plumb, 2011)
Carnivores				
Canidés				
Chien (<i>Canis lupus familiaris</i>)				
Opioïdes		0,01 à 0,04 mg/kg IM, IV ou SC		(Plumb, 2011)
Loup gris (<i>Canis lupus</i>)				
Butorphanol	0,4 mg/kg IM	0,05 mg/kg IV	0,125/1	(Kreeger et al., 1989)
Loup rouge (<i>Canis rufus</i>)				
Butorphanol	0,4 mg/kg IM	0,02 mg/kg	0,05/1	(Larsen et al., 2002)
Lycaon (<i>Lycaon pictus</i>)				
Fentanyl	0,1 mg/kg	0,04 à 0,06 mg/kg IV ou IM	0,4/1 à 0,6/1	(De Villiers et al., 1995; Larsen and Kreeger, 2007)
Procyonidés				
Toutes les espèces				
Butorphanol	0,1 à 0,4 mg/kg IM	0,02 mg/kg IM	0,05/1 à 0,20/1	(Kollias and Abou- Madi, 2007)
Carnivores Suite				
Mustélidés				
Loutre de mer (<i>Enhydra lutris</i>)				
Butorphanol	0,5 mg/kg IM	0,04 mg/kg IV ou IM	0,08/1	(Fernandez-Moran,

ANNEXE 6 - Dosage de la naloxone en fonction de l'agoniste et de l'espèce

Fentanyl	0,2 mg/kg	0,2 mg/kg	1/1	2001) (Kreeger and Arnemo, 2007)
Putois domestique (<i>Mustela putorius putorius</i>)				
Butorphanol	0,1 à 0,5 mg/kg IM IV ou SC	0,01 à 0,04 mg/kg IM	0,1/1 à 0,08/1	(Kollias and Abou-Madi, 2007)
<u>Félidés</u>				
Chat domestique (<i>Felis silvestris catus</i>)				
Opioïdes		0,01 à 0,02 mg/kg IM, IV ou SC		(Plumb, 2011)
Espèces sauvages				
Opioïdes		0,002 à 0,04 mg/kg IV ou IM		(Gunkel and Lafortune, 2007)
<u>Périssodactyles</u>				
<u>Équidés</u>				
Cheval domestique				
Opioïdes		0,01 à 0,22 mg/kg		(Plumb, 2011)
<u>Tapiridés</u>				
Tapir de Malaisie (<i>Tapirus indicus</i>)				
Butorphanol	0,15 mg/kg IM	0,2 à 0,3 mg/kg	1,33/1 à 2/1	(Janssen, 2003)
<u>Artiodactyles</u>				
<u>Hippopotamidés</u>				
Hippopotame (<i>Hippopotamus amphibius</i>)				
Étorphine	1,715 mg/animal	85 mg/animal	49,56/1	Poids entre 1000 et 2000 kg (Kreeger and Arnemo, 2007)
<u>Cervidés</u>				
Sambar (<i>Cervus unicolor</i>)				
Fentanyl	0,04 à 0,1 mg/kg	0,2 mg/kg	2/1 à 5/1	(Kreeger and Arnemo, 2007)
<u>Bovidés</u>				
<u>Aepycerotinés, Alcélapinés, Antilopinés, Céphalophinés</u>				
Céphalophe bleu (<i>Philantomba monticola</i>)				
Fentanyl	0,3 à 0,8 mg/kg	0,2 mg/kg	0,25/1 à 0,67/1	(Kreeger and Arnemo, 2007)
Céphalophe du Natal (<i>Cephalophus natalensis</i>)				
Fentanyl	0,125 à 0,25 mg/kg	0,2 mg/kg	0,8/1 à 1,6/1	(Kreeger and Arnemo, 2007)
<u>Artiodactyles Suite</u>				
<u>Bovidés Suite</u>				
<u>Aepycerotinés, Alcélapinés, Antilopinés, Céphalophinés Suite</u>				

ANNEXE 6 - Dosage de la naloxone en fonction de l'agoniste et de l'espèce

Puku (*Kobus Vardonii*)

Fentanyl	25 mg/animal (0,28 à 0,5 mg/kg)	0,2 mg/kg	0,4/1 à 0,7/1	(Kreeger and Arnemo, 2007)
----------	------------------------------------	-----------	---------------	-------------------------------

Steenbok (*Raphicerus*)

Fentanyl	0,4 mg/kg	0,2 mg/kg	0,5/1	(Kreeger and Arnemo, 2007)
----------	-----------	-----------	-------	-------------------------------

Suni de Zanzibar (*Neotragus moschatus*)

Fentanyl	0,3 à 0,75 mg/kg	0,2 mg/kg	0,27/1 à 0,67/1	(Kreeger and Arnemo, 2007)
----------	------------------	-----------	-----------------	-------------------------------

Ovins et Caprins

Mouflon (*Ovis musimon*)

Fentanyl	0,05 mg/kg	0,2 mg/kg	4/1	(Kreeger and Arnemo, 2007)
----------	------------	-----------	-----	-------------------------------

ANNEXE 7 - Dosage du nalméfène en fonction de l'agoniste et de l'espèce

Agoniste	Dosage	Dosage Nalméfène	Nalméfène/ agoniste	Commentaires et Références
Carnivores				
Félinés				
Espèces sauvages				
Opioïdes		0,03 mg/kg IV		(Dyson <i>et al.</i> , 1990 ; Tranquilli <i>et al.</i> , 2007)
Proboscidiens				
Éléphantidés				
Éléphant d'Afrique (<i>Loxodonta</i>)				
Carfentanil	2,1 µg/kg IM	26 X la dose de carfentanil	26/1	(Horne and Loomis, 2007 ; Kock <i>et al.</i> , 1993)
Carfentanil	2,4 µg/kg IM	de 53 à 167 µg/kg IV et IM ou IV et SC	22,1/1 à 69,6/1	(Schumacher <i>et al.</i> , 1995)
Artiodactyles				
Cervidés				
Cerf de Virginie (<i>Odocoileus virginianus</i>)				
Étorphine		10 X la dose d'étorphine	10/1	(Kreeger <i>et al.</i> , 1987)

ANNEXE 8 - Dosage de la diprénorphine en fonction de l'agoniste et de l'espèce

Agoniste	Dosage	Dosage Diprénorphine	Diprénorphine /agoniste	Commentaires et Références
Marsupiaux				
Potoroïdés				
Potorou à long nez (<i>Potorous tridactylus</i>)				
Étorphine	IM	2 X la dose d'étorphine IV	2/1	(Alford et al., 1974)
Primates				
Cercopithécidés				
Macaque rhésus (<i>Macaca mulatta</i>)				
Étorphine	IM	2 X la dose d'étorphine IV	2/1	(Alford et al., 1974)
Carnivores				
Canidés				
Loup gris (<i>Canis lupus</i>)				
Étorphine	IM	2 X la dose d'étorphine IV	2/1	(Alford et al., 1974)
Ursidés				
Grizzly (<i>Ursus arctos horribilis</i>)				
Étorphine	IM	2 X la dose d'étorphine IV	2/1	(Alford et al., 1974)
Ours noir (<i>Ursus americanus</i>)				
Étorphine	IM	2 X la dose d'étorphine IV	2/1	(Alford et al., 1974)
Ours polaire (<i>Ursus maritimus</i>)				
Étorphine	IM	2 X la dose d'étorphine IV	2/1	(Alford et al., 1974)
Mustélidés				
Glouton (<i>Gulo gulo</i>)				
Étorphine	0,1 mg/kg	0,2 mg/kg	2/1	(Kreeger et al., 2002)
Félidés				
Guépard (<i>Acinonyx jubatus</i>)				
Étorphine	IM	2 X la dose d'étorphine IV	2/1	(Alford et al., 1974)
Lion (<i>Panthera leo</i>)				
Étorphine	IM	2 X la dose d'étorphine IV	2/1	(Alford et al., 1974)
Proboscidiens				
Éléphantidés				
Toutes les espèces				
Éléphant d'Afrique (<i>Loxodonta</i>)				
Étorphine	3 mg/animal IM	5 mg/animal	0,6/1	(Stegmann, 1999)
Éléphant de savane d'Afrique (<i>Loxodonta africana</i>)				
Étorphine	IM	2 X la dose d'étorphine IV	2/1	(Alford et al., 1974)
Éléphant d'Asie (<i>Elephas maximus</i>)				
Étorphine	IM	2 X la dose d'étorphine IV	2/1	(Alford et al., 1974)

ANNEXE 8 - Dosage de la diprénorphine en fonction de l'agoniste et de l'espèce

Périsso-dactyles					
Équidés					
Cheval de Przewalski (<i>Equus przewalskii</i>)					
Étorphine	IM	2 X la dose d'étorphine IV	2/1	<i>(Alford et al., 1974)</i>	
Cheval domestique (<i>Equus caballus</i>)					
Étorphine	IM	2 X la dose d'étorphine IV	2/1	<i>(Alford et al., 1974)</i>	
Zèbre de Grévy (<i>Equus grevyi</i>)					
Étorphine	IM	2 X la dose d'étorphine IV	2/1	<i>(Alford et al., 1974)</i>	
Tapiridés					
Tapir de Baird (<i>Tapirus bairdii</i>)					
Étorphine	1,88 mg/animal IM	3 X la dose d'Étorphine	3/1	<i>(Hernandez-Divers and Bailey, 2007)</i>	
Étorphine	1,96 mg/animal IM	5,88 mg/animal	3/1	<i>(Hernandez-Divers and Bailey, 2007)</i>	
Tapir de Malaisie (<i>Tapirus indicus</i>)					
Étorphine	IM	2 X la dose d'étorphine IV	2/1	<i>(Alford et al., 1974)</i>	
Tapir du Brésil (<i>Tapirus terrestris</i>)					
Étorphine	IM	2 X la dose d'étorphine IV	2/1	<i>(Alford et al., 1974)</i>	
Rhinocéro-tidés					
Rhinocéros blancs (<i>Ceratotherium simum</i>)					
Étorphine	IM	2 X la dose d'étorphine IV	2/1	3 X la dose pour les jeunes <i>(Alford et al., 1974 ; Radcliffe and Morkel, 2007)</i>	
Rhinocéros noir (<i>Diceros bicornis</i>)					
Étorphine	IM	2 X la dose d'étorphine IV	2/1	3 X la dose pour les jeunes <i>(Alford et al., 1974 ; Radcliffe and Morkel, 2007)</i>	
Rhinocéros unicolore (<i>Rhinoceros unicornis</i>)					
Étorphine	IM	2 X la dose d'étorphine IV	2/1	2,5 X la dose pour les jeunes <i>(Alford et al., 1974 ; Radcliffe and Morkel, 2007)</i>	
Artiodactyles					
Suidés					
Sanglier (<i>Sus scrofa</i>)					
Étorphine	IM	2 X la dose d'étorphine IV	2/1	<i>(Alford et al., 1974)</i>	
Hippopotamidés					
Hippopotame pygmée (<i>Hexaprotodon liberiensis</i>)					
Étorphine	IM	2 X la dose d'étorphine IV	2/1	<i>(Alford et al., 1974)</i>	

ANNEXE 8 - Dosage de la diprénorphine en fonction de l'agoniste et de l'espèce

Artiodactyles Suite					
Camélidés					
Dromadaire (<i>Camelus dromedarius</i>)					
Étorphine	IM	2 X la dose d'étorphine IV	2/1	(Alford et al., 1974)	
Cervidés					
Daim européen (<i>Dama dama</i>)					
Étorphine	IM	2 X la dose d'étorphine IV	2/1	(Alford et al., 1974)	
Élan d'Europe (<i>Alces alces</i>)					
Étorphine	IM	2 X la dose d'étorphine IV	2/1	(Alford et al., 1974)	
Wapiti de Tule (<i>Cervus canadensis nannodes</i>)					
Étorphine	IM	2 X la dose d'étorphine IV	2/1	(Alford et al., 1974)	
Girafidés					
Girafe (<i>Giraffa camelopardalis</i>)					
Étorphine		2 X la dose d'étorphine IV	2/1	(Citino and Bush, 2007)	
Thiafentanil		2 X la dose de thiafentanil IV	2/1	(Citino and Bush, 2007)	
Étorphine	IM	2 X la dose d'étorphine IV	2/1	(Alford et al., 1974)	
Okapi (<i>Okapia johnstoni</i>)					
Étorphine		2 X la dose d'étorphine IV	2/1	(Citino and Bush, 2007)	
Bovidés					
Bovinés					
Anoa de Malaisie (<i>Bubalus depressicornis</i>)					
Étorphine	0,027 à 0,033 mg/kg IM	0,054 à 0,066 mg/kg	2/1	(Curro, 2007)	
Banteng (<i>Bos javanicus</i>)					
Étorphine	0,007 mg/kg IM	0,0093 mg/kg (3,26 mg pour 2,45 mg d'étorphine)	1,3/1	(Chave, 2011)	
Étorphine	0,005 à 0,012 mg/kg IM	0,010 à 0,024 mg/kg	2/1	(Curro, 2007)	
Bison américain (<i>Bison bison</i>)					
Étorphine	4,41 mg/ animal	9 mg/ animal	2/1	(Chave, 2011)	
Bongo (<i>Tragelaphus eurycerus</i>)					
Étorphine	0,008 mg/kg IM	0,016 mg/kg IV	2/1	(Chave, 2011)	
Bovin domestique (<i>Bos taurus</i>)					
Étorphine	IM	2 X la dose d'étorphine IV	2/1	(Alford et al., 1974)	
Buffle africain (<i>Syncerus caffer</i>)					
Étorphine	0,005 à 0,015 mg/kg IM	0,010 à 0,030 mg/kg	2/1	(Curro, 2007)	

ANNEXE 8 - Dosage de la diprénorphine en fonction de l'agoniste et de l'espèce

Artiodactyles Suite				
Bovidés Suite				
Bovins Suite				
Buffle nain (<i>Syncerus caffer nanus</i>)				
Étorphine	0,012 à 0,050 mg/kg IM	0,024 à 0,1 mg/kg	2/1	(Curro, 2007)
Éland du Cap (<i>Taurotragus oryx</i>)				
Étorphine	1,96 à 2,45 mg/ animal IM	6 mg/animal IM ou IV	2,4/1 à 3,1/1	(Chave, 2011)
Gaur (<i>Bos gaurus</i>)				
Étorphine	0,010 à 0,022 mg/kg IM	0,020 à 0,044 mg/kg	2/1	(Curro, 2007)
Étorphine	0,007 mg/kg IM	3,26 mg pour 2,45 mg d'étorphine	1,3/1	(Chave, 2011)
Grand Koudou (<i>Tragelaphus strepsiceros</i>)				
Étorphine	4 à 6 mg/ animal IM	2,5 X la dose d'étorphine en mg	2,5/1	(Ball, 2007)
Nilgaut (<i>Boselaphus tragocamelus</i>)				
Étorphine	0,007 mg/kg IM	3,26 mg pour 2,45 mg d'étorphine	1,3/1	(Chave, 2011)
Watusi (<i>Bos primigenius taurus</i>)				
Étorphine	0,007 mg/kg IM	3,26 mg pour 2,45 mg d'étorphine	1,3/1	(Chave, 2011)
Étorphine	0,014 à 0,038 mg/kg IM	0,028 à 0,076 mg/kg	2/1	(Curro, 2007)
Yack (<i>Bos grunniens</i>)				
Étorphine	0,007 mg/kg IM	3,26 mg pour 2,45 mg d'étorphine	1,3/1	(Chave, 2011)
Étorphine	0,006 à 0,024 mg/kg IM	0,012 à 0,048 mg/kg	2/1	(Curro, 2007)
<u>Aepycerotinés, Alcélaphinés, Antilopinés, Céphalophinés</u>				
Addax (<i>Addax nasomaculatus</i>)				
Étorphine	0,0258 à 0,0416 mg/kg IM	0,0907 à 0,1235 mg/kg (2/3 en IV et 1/3 en SC)	3/1 à 3,5/1	(Portas et al., 2003)
Étorphine	IM	2 X la dose d'étorphine IV	2/1	(Alford et al., 1974)
Antilopes				
Étorphine		2,5 mg/mg d'Étorphine IM	2,5/1	(Ball, 2007)
Cobe à croissant (<i>Kobus ellipsiprymnus</i>)				
Étorphine	4 à 6 mg/ animal IM	2,5 X la dose d'étorphine en mg	2,5/1	(Ball, 2007)
Étorphine	4 à 6 mg/ animal IM	3,26 mg pour 2,45 mg d'étorphine	1,3/1	(Chave, 2011)
Étorphine	0,008 mg/kg IM	3,26 mg pour 2,45 mg d'étorphine	1,3/1	(Chave, 2011)

ANNEXE 8 - Dosage de la diprénorphine en fonction de l'agoniste et de l'espèce

Artiodactyles Suite				
Bovidés Suite				
<i>Aepycerotinés, Alcélapinés, Antilopinés, Céphalophinés Suite</i>				
Damalisque (Blesbok et bontebok) (<i>Damaliscus pygargus</i>)				
Étorphine	0,016 mg/kg IM	3,26 mg pour 2,45 mg d'étorphine	1,3/1	(Chave, 2011)
Étorphine	3 mg / animal IM	3,26 mg pour 2,45 mg d'étorphine	1,3/1	(Chave, 2011)
Gnou à queue blanche (<i>Connochaetes gnou</i>)				
Étorphine	0,009 mg/kg IM	3,26 mg pour 2,45 mg d'étorphine	1,3/1	(Chave, 2011)
Gnou bleus (<i>Connochaetes taurinus</i>)				
Étorphine	3 à 5 mg IM	2,5 X la dose d'étorphine	2,5/1	(Ball, 2007)
Hippotrague noir (<i>Hippotragus niger</i>)				
Étorphine	3 à 5 mg/ animal IM	3,26 mg pour 2,45 mg d'étorphine	1,3/1	(Chave, 2011)
Étorphine	0,007 mg/kg IM	3,26 mg pour 2,45 mg d'étorphine	1,3/1	(Chave, 2011)
Étorphine	3 à 5 mg/ animal IM	2,5 X la dose d'étorphine en mg	2,5/1	(Ball, 2007)
Oryx beïsa (<i>Oryx gazella beisa</i>)				
Étorphine	0,008 à 0,020 mg/kg IM	0,0026 mg par 0,001 mg d'étorphine	2,6/1	(Chave, 2011)
<i>Ovins et Caprins</i>				
Markhor (<i>Capra falconeri</i>)				
Étorphine	0,056 mg/kg	0,076 mg/kg	1,4/1	(Jalanka, 1989)
Mouflon canadien (<i>Ovis canadensis</i>)				
Étorphine	IM	2 X la dose d'étorphine IV	2/1	(Alford et al., 1974)

ANNEXE 9 - Dosage de la nalorphine en fonction de l'agoniste et de l'espèce

Agoniste	Dosage	Dosage Nalorphine	Nalorphine/ agoniste	Commentaires et Références
Artiodactyles				
Bovidés				
Bovins				
Bongo (<i>Tragelaphus Eurycerus</i>)				
Fentanyl	0,18 à 0,23 mg/kg IM	0,55 à 0,67 mg/kg	2,9/1 à 3,1/1	(Ball, 2007)

ANNEXE 10 - Dosage du flumazénil en fonction de l'agoniste et de l'espèce

Agoniste	Dosage	Dosage Flumazénil	Flumazénil/ agoniste	Commentaires et Références
Primates				
<u>Hominidés</u>				
Midazolam	0,05 à 0,15 mg/kg IM ou IV	0,02 à 0,1 mg/kg IV	1/2,5 à 1/1,5	(Loomis, 2003)
Diazépam	0,5 à 1 mg/kg	0,02 à 0,1 mg/kg IV	1/25 à 1/10	(Loomis, 2003)
<u>Prosimiens</u>				
Benzodiazépine agoniste		0,02 mg/kg IV		(Williams and Junge, 2007)
<u>Xénarthres</u>				
<u>Myrmécophagidés</u>				
Fourmilier géant (<i>Myrmecophaga tridactyla</i>)				
Diazépam	0,1 à 0,2 mg/kg IM	0,2 à 1 mg/kg IV	2/1 à 5/1	(Gillespie, 2003)
Rongeurs				
<u>Hystrichomorphes</u>				
Chinchilla (<i>Chinchilla lanigera</i>)				
Midazolam	1 mg/ kg IM	0,1 mg/kg SC	1/10	(Henke, 2004)
Cétacés				
<u>Delphinidés</u>				
Grand dauphin (<i>Tursiops truncatus</i>)				
Benzodiazépine agoniste		0,005 mg/kg IM, IV, PO ou sublingual		(Reidarson, 2003 ; Dold and Ridway, 2007)
Diazépam	0,15 à 0,2 mg/kg PO	0,002 à 0,004 mg/kg	1/75 à 1/50	(Reidarson, 2003)
Diazépam	0,2 à 0,3 mg/kg IM	0,002 à 0,004 mg/kg	1/100 à 1/75	Dose utilisé inférieure aux doses couramment employées (Reidarson, 2003)
Midazolam	0,2 à 0,26 mg/ kg IM	1 mg pour 10 mg de midazolam	1/10	(Reidarson, 2003 ; Dold and Ridway, 2007)
Midazolam	0,05 à 0,1 mg/kg IM	0,002 à 0,004 mg/kg	1/25	(Reidarson, 2003)
Orque (<i>Orcinus orca</i>)				
Diazépam	0,1 mg/kg PO	0,002 mg/kg IV	1/50	(Reidarson, 2003)
Diazépam	0,2 mg/kg IM	0,002 mg/kg IV	1/100	(Reidarson, 2003)
Midazolam	0,025 à 0,05 mg/kg IM	0,002 mg/kg IM ou IV	1/25 à 1/12,5	(Reidarson, 2003)

ANNEXE 10 - Dosage du flumazénil en fonction de l'agoniste et de l'espèce

Pinnipèdes				
Otariidés				
Otarie à crinière (<i>Otaria byronia</i>)				
Zolazéпам		1 mg pour 25 mg de zolazéпам	1/25	(Karesh et al., 1997)
Otarie de Californie (<i>Zalophus californianus</i>)				
Midazolam	0,2 à 0,26 mg/ kg IM	0,0002 à 0,002 mg/kg IM	1/1000 à 1/130	Dose utilisée bien inférieure aux doses couramment utilisées (Spelman, 2004)
Siréniens				
Trichéhidés				
Lamantin de Floride (<i>Trichechus manatus latirostris</i>)				
Midazolam		1 mg IV pour 10 à 20 mg de midazolam ou 1 mg IM pour 10 mg de midazolam	1/20 à 1/10	(Murphy, 2003 ; Chittick and Walsh, 2007)
Diazéпам		1 mg IV ou IM pour 10 mg de diazéпам	1/20 à 1/10	(Murphy, 2003 ; Chittick and Walsh, 2007)
Carnivores				
Canidés				
Chien (<i>Canis lupus</i>)				
Benzodiazéпам agoniste		0,01 mg/kg IV		(Plumb, 2011)
Loup rouge (<i>Canis rufus</i>)				
Diazéпам	0,2 mg/kg IV	0,02 mg/kg	1/10	(Larsen et al., 2001)
Mustélidés				
toutes les espèces				
Zolazéпам	1,1 à 11 mg/kg	0,05 à 0,1 mg/kg	1/110 à 1/22	(Fernandez-Moran, 2003)
Loutre de rivière (<i>Lontra canadensis</i>)				
Zolazéпам		1 mg pour 25 mg de zolazéпам	1/25	(Spelman et al., 1997)
Félidés				
Espèces sauvages				
Benzodiazéпам agoniste		0,01 à 0,2 mg/kg		(Gunkel and Lafortune, 2007 ; Walzer and Huber, 2002)
Espèces sauvages				
Midazolam	0,21 mg/kg IM	0,032 mg/kg 50% IV ; 50% SC	1/6,6	(Wenger, 2010)

ANNEXE 10 - Dosage du flumazénil en fonction de l'agoniste et de l'espèce

Carnivores Suite				
Félinés Suite				
Guépard (<i>Acinonyx jubatus</i>)				
Zolazépan	2 à 2,2 mg/kg IM	0,025 à 0,037 mg/kg IM	1/80 à 1/59	Dose utilisée inférieure aux doses couramment employées (Walzer and Huber, 1999 ; Walzer and Huber, 2002)
Midazolam	0,03 à 0,04 mg/kg	0,03 mg/kg	1/1,33 à 1/1	(EAZ WV, 2010 ; Citino et al., 2007)
Jaguar (<i>Panthera onca</i>)				
Zolazépan		1 mg pour 20 mg de zolazépan	1/20	(Wack, 2003)
Tubulidentés				
Oryctéropidés				
Oryctérope du Cap (<i>Orycteropus afer</i>)				
Zolazépan	2 à 2,5 mg/kg	0,01 mg/kg	1/250 à 1/200	Dose utilisée inférieure aux doses couramment employées (Langan, 2003)
Hyracoïdes				
Procaviidés				
Damans				
Midazolam	1 à 2 mg/kg IM	1 mg/kg IV lente	1/2 à 1/1	(Collins, 2003)
Diazépan	1 à 5 mg/kg IM	1 mg/kg IV lente	1/5 à 1/1	(Collins, 2003)
Artiodactyles				
Tayassuidés				
Pécari du Chaco (<i>Catagonus wagneri</i>)				
Midazolam	0,3 mg/kg	1 mg pour 10 mg de midazolam	1/10	(Morris and Shima, 2003)
Suidés				
Babiroussa (<i>Babirusa babirusa</i>)				
Zolazépan	0,9 à 1,65 mg/kg	1 mg IV ou IM pour 20 mg de zolazépan	1/20	(James et al., 1999)
Cochon (<i>Sus scrofa domesticus</i>)				
Midazolam	0,3 mg/kg	1 mg pour 10 mg de midazolam	1/10	(Morris and Shima, 2003)
Camélidés				
Toutes les espèces				
Diazépan	0,05 à 0,3 mg/kg IM	1 à 2 mg/kg IM	6,7/1 à 20/1	(Fowler, 2003)

ANNEXE 10 - Dosage du flumazénil en fonction de l'agoniste et de l'espèce

Artiodactyles Suite

Cervidés

Toutes les espèces

Diazépam	0,5 à 2 mg/kg IV	0,04 à 0,15 mg/kg	1/13,3 à 1/12,5	(Flach, 2003)
Zolazépam	1,50 à 10 mg/kg IM	0,11 à 0,77 mg/kg	1/13,6 à 1/13	(Flach, 2003)
Zolazépam	0,35 à 0,65 mg/kg IM	0,03 à 0,1 mg/kg	1/11,7 à 1/6,5	(Flach, 2003)

Bovidés

Aepycerotinés, Alcélaphinés, Antilopinés, Céphalophinés

Dik-Dik (*Madoqua kirkii*)

Midazolam	0,3 à 0,5 mg/kg IV	1 mg pour 10 mg midazolam	1/10	(Morris, 2001)
-----------	--------------------	------------------------------	------	----------------

ANNEXE 11 - Dosage du sarmazénil en fonction de l'agoniste et de l'espèce

Agoniste	Dosage	Dosage Sarmazénil	Sarmazénil/ agoniste	Commentaires et Références
Primates				
<u>Hominidés</u>				
Gorille (<i>Gorilla sp.</i>)				
Midazolam		1 mg pour 10 mg de midazolam	1/10	(Wenger, 2012)
Carnivores				
<u>Félidés</u>				
Guépard (<i>Acinonyx jubatus</i>)				
Zolazépan	2 à 2,2 mg/kg IM	0,1 mg/kg IM	1/22 à 1/20	(Walzer and Huber, 1999 ; Walzer an Huber, 2002)
Midazolam	0,03 à 0,04 mg/kg	0,1 mg/kg	2,5/1 à 3,33/1	(EAZWV, 2010 ; Citino at al., 2007)

UTILISATION DES ANTAGONISTES DANS L'ANESTHESIE DES MAMMIFERES
DE LA FAUNE SAUVAGE

RÉSUMÉ FRANCAIS

En faune sauvage, le recours à l'immobilisation pharmacologique comporte des risques : affections liées au décubitus prolongé, difficulté de réintégration à un groupe, risque accru de prédation...

À l'heure actuelle en France, afin d'inverser la sédation et l'immobilisation des animaux de parcs zoologiques, le vétérinaire dispose de trois catégories de médicaments : les antagonistes alpha2-adrénergiques, les antagonistes opioïdes et les antagonistes des benzodiazépines. Ces médicaments permettent d'inverser ou d'alléger les effets sédatifs ainsi que les effets indésirables associés à l'immobilisation, autorisant en outre une réintroduction plus rapide de l'animal dans son environnement.

Cette thèse bibliographique fait la synthèse des différents antagonistes utilisés en faune sauvage, leurs emplois, leurs indications et contre-indications, leur mode d'administration et dose en fonction de l'espèce.

Mots clés : capture - immobilisation - faune sauvage - antagonistes - atipamézole - naltrexone - flumazénil – resédation.

USE OF ANTAGONIST IN ANESTHESIA OF MAMMALS WILDLIFE

ENGLISH SUMMARY

The chemical immobilization of wild mammals involves risks: side effects associated with prolonged recumbency, problematic return to the group or increased risk of predation...

Nowadays in France, in order to reverse sedation and restraint of zoos animals, three kinds of drugs are available: alpha2-adrenergic antagonists, opioid antagonists and benzodiazepines antagonists. These drugs can reverse or decrease sedative and adverse effects associated with the immobilization, allowing faster reintroduction of the animal in its environment.

This bibliographical work presents the different antagonists available for wildlife, their use, their indications and contraindications, their routes of administration and specific dosages.

Keywords: capture - immobilization - wildlife - antagonists - atipamezole - naltrexone - flumazenil - renarcotization.