



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's version published in: <http://oatao.univ-toulouse.fr/> 25327

**To cite this version:**

Simonis, Camille . *Intérêts des émulsions lipidiques en réanimation féline*. Thèse d'exercice, Médecine vétérinaire, Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse – ENVT, 2017, 140 p.

Any correspondence concerning this service should be sent to the repository administrator: [tech-oatao@listes-diff.inp-toulouse.fr](mailto:tech-oatao@listes-diff.inp-toulouse.fr)

# INTERETS DES EMULSIONS LIPIDIQUES EN REANIMATION FELINE

---

THESE  
pour obtenir le grade de  
DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

DIPLOME D'ÉTAT

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

*par*

**SIMONIS Camille**

Née, le 10 février 1990 à COLMAR (68)

---

**Directeur de thèse : M. Patrick VERWAERDE**

---

## JURY

PRESIDENT :

**M. Christian VIRENQUE**

Professeur à l'Université Paul-Sabatier de TOULOUSE

ASSEESSEURS :

**M. Patrick VERWAERDE**  
**Mme Nathalie PRIYMENKO**

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

MEMBRES INVITES :

**Mme Géraldine JOURDAN**  
**Mme Caroline DIDIER**

Praticien hospitalier à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE  
Chargée de consultations à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE



## Répartition des Enseignants-Chercheurs par Département.

Mise à jour : 03/11/2017

**DIRECTRICE : ISABELLE CHMITELIN**

ELEVAGE ET PRODUITS/SANTÉ PUBLIQUE VÉTÉRAIRE	SCIENCES BIOLOGIQUES ET FONCTIONNELLES	SCIENCES CLINIQUES DES ANIMAUX DE COMPAGNIE, DE SPORT ET DE LOISIRS
<p><b>Responsable : M. SANS</b></p> <p><u>ALIMENTATION ANIMALE :</u> M. ENJALBERT Francis, PR Mme PRIYMENKO Nathalie, MC Mme MEYNADIER Annabelle, MC</p> <p><u>EPIDEMIOLOGIE :</u> Mathilde PAUL, MC</p> <p><u>PARASITOLOGIE-ZOOLOGIE :</u> M. FRANC Michel, PR M. JACQUIET Philippe, PR M. LIENARD Emmanuel, MC Mme BOUHSIRA Emilie, MC</p> <p><u>HYGIÈNE ET INDUSTRIE DES ALIMENTS :</u> M. BRUGERE Hubert, PR M. BAILLY Jean-Denis, PR Mme BIBBAL Delphine, MC Mme COSTES Laura, AERC Mme DAVID Laure, MCC</p> <p><u>PATHOLOGIE DE LA REPRODUCTION :</u> M. BERTHELOT Xavier, PR M. BERGONIER Dominique, MC Mme CHASTANT-MAILLARD Sylvie, PR Mme HAGEN-PICARD Nicole, PR M. NOUVEL Laurent-Xavier, MC Mme MILA Hanna, MC</p> <p><u>PATHOLOGIE DES RUMINANTS :</u> M. SCHELCHER François, PR M. FOUCRAS Gilles, PR M. CORBIÈRE Fabien, MC M. MAILLARD Renaud, PR M. MEYER Gilles, PR</p> <p><u>PRODUCTION ET PATHOLOGIE AVIAIRE ET PORCINE :</u> Mme WARET-SZKUTA Agnès, MC M. JOUGLAR Jean-Yves, MC M. GUERIN Jean-Luc, PR M. LE LOCH Guillaume, MC</p> <p><u>PRODUCTIONS ANIMALES</u> <u>AMÉLIORATION GÉNÉTIQUE ÉCONOMIE :</u> M. DUCOS Alain, PR M. SANS Pierre, PR M. RABOISSON Didier, MC</p>	<p><b>Responsable : Mme GAYRARD</b></p> <p><u>ANATOMIE :</u> M. MOGICATO Giovanni, MC M. LIGNEREUX Yves, PR Mme DEVIERS Alexandra, MC</p> <p><u>ANATOMIE PATHOLOGIQUE - HISTOLOGIE :</u> M. DELVERDIER Maxence, PR Mme LETRON-RAYMOND Isabelle, PR Mme BOURGES-ABELLA Nathalie, PR Mme LACROUX Caroline, PR M. GAIDE Nicolas, AERC</p> <p><u>BIOLOGIE MOLECULAIRE :</u> Mme BOUCLAINVILLE-CAMUS Christelle, MC</p> <p><u>MICROBIOLOGIE – IMMUNOLOGIE - MALADIES INFECTIEUSES :</u> M. MILON Alain, PR M. BERTAGNOLI Stéphane, PR M. VOLMER Romain, MC Mme BOULLIER Séverine, MC Mme DANIELS Hélène, MC</p> <p><u>BIOSTATISTIQUES :</u> M. CONCORDET Didier, PR M. LYAZRHI Faouzi, MC</p> <p><u>PHARMACIE-TOXICOLOGIE :</u> M. PETIT Claude, PR Mme CLAUW Martine, PR M. GUERRE Philippe, PR M. JAEG Philippe, MC</p> <p><u>PHYSIOLOGIE – PHARMACOLOGIE THÉRAPEUTIQUE :</u> M. BOUSQUET-MELOU Alain, PR Mme GAYRARD-TROY Véronique, PR Mme FERRAN Aude, MC M. LEFEBVRE Hervé, PR</p> <p><u>BIOCHIMIE :</u> Mme BENNIS-BRET Lydie, MC</p> <p><u>ANGLAIS :</u> M. SEVERAC Benoît, PLPA Mme MICHAUD Françoise, PCEA</p>	<p><b>Responsable : Mme CADIERGUES</b></p> <p><u>ANESTHÉSIOLOGIE</u> M. VERWAERDE Patrick, MC</p> <p><u>CHIRURGIE :</u> M. AUTEFAGE André, PR M. ASIMUS Erik, MC M. MATHON Didier, MC Mme MEYNAUD-COLLARD Patricia, MC Mme PALIERNE Sophie, MC</p> <p><u>MÉDECINE INTERNE :</u> Mme DIQUELOU Armelle, MC M. DOSSIN Olivier, MC Mme LAVOUE Rachel, MC Mme GAILLARD-THOMAS Elodie, MCC</p> <p><u>OPHTALMOLOGIE :</u> M. DOUET Jean-Yves, MC</p> <p><u>DERMATOLOGIE :</u> Mme CADIERGUES Marie-Christine, PR</p> <p><u>IMAGERIE MÉDICALE</u> M. CONCHOU Fabrice, MC</p> <p><u>BIOLOGIE MOLECULAIRE :</u> Mme TRUMEL Catherine, PR</p> <p><u>PATHOLOGIE DES ÉQUIDES :</u> M. CUEVAS RAMOS Gabriel, MC Mme LALLEMAND Elodie, AERC</p>



***Au jury de thèse,***

**A Monsieur le Professeur Christian VIRENQUE,**

Professeur à l'Université Paul Sabatier de Toulouse, Praticien hospitalier

*Anesthésiologie*

Pour nous avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse.

Hommages respectueux.

**A Monsieur le Docteur Patrick VERWAERDE,**

Maitre de conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse,

*Anesthésie Réanimation*

Pour avoir accepté d'encadrer ce travail et de participer à notre jury de thèse.

Sincères remerciements.

**A Madame le Docteur Nathalie PRIYMENKO,**

Maitre de conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse,

*Nutrition-Alimentation*

Qui nous fait l'honneur de participer à notre jury de thèse.

Hommages respectueux.

***Aux membres invités,***

**A Madame le Docteur Caroline DIDIER,**

Chargée de consultations en Anesthésie à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse,

Pour avoir participé à l'élaboration de notre protocole expérimental, à sa mise en pratique et à la relecture de notre thèse.

Sincères remerciements.

**A Madame le Docteur Géraldine JOURDAN,**

Praticienne hospitalier en Anesthésie à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse,

Hommages respectueux.



# SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	17
PREMIERE PARTIE : Etude bibliographique et mise en contexte .....	19
I.    Données sur les émulsions lipidiques .....	19
A.    Composition des émulsions lipidiques .....	19
B.    Devenir dans l'organisme.....	21
C.    Stabilité des émulsions lipidiques et sécurité d'emploi .....	22
D.    Différentes formulations des émulsions lipidiques disponibles .....	24
1.    Emulsions lipidiques à 10, 20, ou 30% ? .....	24
2.    Les différentes générations d'émulsions lipidiques .....	24
a)    Emulsions lipidiques à chaînes longues, ou de première génération .....	24
b)    Emulsions lipidiques de deuxième génération .....	26
i.    Les émulsions lipidiques contenant des triglycérides à chaîne moyenne et à chaîne longue .....	26
ii.    L'émulsion lipidique issue de l'huile d'olive : ClinOléic® .....	27
c)    Emulsions lipidiques de troisième génération .....	28
E.    Approvisionnement et conditions de stockage.....	32
II.    Données sur la réalimentation parentérale chez le chat .....	33
A.    Contexte et définitions.....	33
1.    Conséquences de la malnutrition et intérêts de la réalimentation chez les animaux hospitalisés .....	33
2.    Choix d'un mode de réalimentation .....	34
a)    Choix entre réalimentation entérale et réalimentation parentérale .....	34
b)    Choix entre réalimentation parentérale totale ou partielle.....	35
c)    Choix entre nutrition parentérale centrale ou nutrition parentérale périphérique .....	36
3.    Mise en pratique de la réalimentation parentérale .....	38
a)    Matériel utilisé et mise en place de la voie veineuse .....	38
b)    Solutions nutritionnelles utilisées : place des émulsions lipidiques.....	39
i.    Les émulsions lipidiques, sources d'énergie et d'acides gras essentiels.....	39
ii.    Une concentration osmotique diminuée .....	39
iii.    Un effet « d'économie de protéines » .....	40
iv.    Quel ratio dextrose/lipides dans les mélanges nutritifs complets ?.....	40

4.	Précautions à prendre lors de l'utilisation d'émulsions lipidiques en réalimentation parentérale .....	43
a)	Patients à surveiller quant à l'utilisation d'émulsions lipidiques .....	43
b)	Couverture des besoins énergétiques .....	45
c)	Détérioration des émulsions lipidiques lors de mélange nutritif complet.....	46
d)	Importance du contenant concernant la tolérance de l'émulsion lipidique .....	46
5.	Intervention du prix dans le choix de l'émulsion lipidique utilisée .....	47
6.	Administration de la réalimentation parentérale et suivi .....	48
III.	La lipidothérapie .....	50
A.	Contexte de l'utilisation de la lipidothérapie .....	50
1.	Historique de l'utilisation des émulsions lipidiques en réanimation .....	50
2.	La lipidothérapie en réanimation féline .....	53
a)	De nombreux cas cliniques publiés .....	53
b)	De rares études cliniques .....	60
c)	Modalités d'emploi en pratique .....	62
d)	Bilan sur la situation actuelle de la lipidothérapie.....	63
B.	Mécanismes d'action.....	65
1.	Théorie métabolique .....	65
a)	Apport de substrat pour la $\beta$ -oxydation dans les mitochondries .....	65
i.	Principe .....	65
ii.	Éléments en faveur de cette théorie .....	67
b)	Augmentation de l'inotropie des cellules myocardiques par augmentation du stock calcique .....	67
i.	Principe .....	67
ii.	Éléments en faveur de cette théorie .....	68
c)	Un rôle cytoprotecteur .....	68
d)	Un effet hémodynamique propre des émulsions lipidiques.....	69
e)	Une action sur les canaux sodiques .....	69
3.	Théorie du « piège lipidique ».....	70
a)	Principe .....	70
b)	Liposolubilité des molécules et coefficient de partage .....	70
c)	Éléments en faveur de cette théorie.....	72
d)	Devenir des molécules toxiques captées par le piège lipidique .....	73

SECONDE PARTIE : Partie expérimentale.....	77
I. Contexte, objectif et principe général de l'étude .....	77
II. Matériel et méthodes .....	79
A. Sélection des animaux.....	79
1. Caractéristiques des animaux inclus dans l'étude.....	79
2. Critères de non inclusion dans l'étude.....	79
3. Critères d'exclusion après admission .....	80
B. Constitution de deux groupes en aveugle.....	80
1. Groupe « IVLE » .....	80
2. Groupe témoin .....	80
C. Etapes préliminaires à l'étude .....	81
D. Déroulement de l'étude : suivi du réveil des animaux .....	82
1. Evénements marquant relevés .....	82
a) Fin de l'intervention (T0).....	82
b) Extubation (T1) .....	82
c) Réapparition de la tonicité cervicale (T2) .....	83
d) Réveil (T3) .....	83
2. Suivi clinique .....	83
a) Fréquence respiratoire .....	83
b) Fréquence cardiaque.....	83
c) Température rectale .....	84
d) Evaluation semi-quantitative du diamètre pupillaire .....	84
e) Réflexes pupillaires photomoteurs directs et indirects .....	84
f) Réflexe de retrait du membre postérieur au clamp .....	84
g) Hauteur du port de tête.....	85
h) Score de sédation de Young .....	85
i) Score de douleur .....	86
j) Evaluation subjective de la sédation et de la douleur .....	86
E. Expression des résultats et analyse statistique .....	87
TROISIEME PARTIE : Résultats.....	89
I. Données recueillies .....	89
II. Réalisation d'une courbe de répartition des chats en fonction du temps de réveil .....	92

QUATRIEME PARTIE : Discussion.....	95
I.    Point sur l'approche méthodologique de cette étude .....	95
A.    Subjectivité de l'évaluation de la sédation et du réveil .....	95
B.    Subjectivité de l'évaluation de la douleur.....	96
II.   Choix concernant les émulsions lipidiques.....	97
A.    Choix de l'émulsion lipidique utilisée .....	97
B.    Choix concernant le protocole de lipidothérapie .....	98
1.    Obstacles matériels à la mise en place de la lipidothérapie face à la théorie .....	98
2.    Choix du protocole de lipidothérapie en fonction du mécanisme d'action suspecté .....	99
3.    Influence du score corporel sur le protocole de lipidothérapie .....	100
III.  Etude des données et des résultats.....	100
A.    Variabilité de la durée de l'anesthésie et de la chirurgie .....	100
B.    Courbe de répartition des chats en fonction du temps de réveil.....	101
C.    Perspectives.....	102
1.    Mise en place un système informatisé .....	102
2.    Une nouvelle étude clinique pour faire la lumière sur la différence observée .....	102
3.    Interaction des émulsions lipidiques avec les molécules utilisées conjointement à l'anesthésie.....	103
CONCLUSION.....	105
BIBLIOGRAPHIE.....	107
ANNEXES.....	111

# TABLE DES ILLUSTRATIONS

## Table des figures :

<u>Figure 1</u> : Schéma d'un triglycéride, ester carboxylique d'acides gras (R1, R2 et R3).....	19
<u>Figure 2</u> : Schéma d'un phospholipide, formé d'un glycérol lié à deux acides gras (R1 et R2) et à un groupement phosphate.....	19
<u>Figure 3</u> : Algorithme de décision clinique pour choisir le mode de réalimentation .....	37
<u>Figure 4</u> : Approvisionnement mitochondrial en acides gras libres .....	66
<u>Figure 5</u> : Mécanismes probablement impliqués dans l'association émulsion lipidique et molécules lipophiles .....	75
<u>Figure 6</u> : Répartition du pourcentage de chats (%) en fonction du temps de réveil (min) .....	92
<u>Figure 7</u> : Organisation structurale d'une lipoprotéine .....	116
<u>Figure 8</u> : Digestion, absorption et devenir des triglycérides chez les mammifères .....	120
<u>Figure 9</u> : Métabolisme des lipoprotéines et des chylomicrons issus des émulsions lipidiques (EL). .....	122
<u>Figure 10</u> : balance hormonale du métabolisme énergétique .....	125

## **Table des tableaux :**

<u>Tableau 1</u> : Composition des huiles servant à la fabrication des émulsions lipidiques .....	20
<u>Tableau 2</u> : Comparaison de la composition des émulsions lipidiques des différentes générations existantes.....	30
<u>Tableau 3</u> : Avantages et inconvénients des différentes générations d'émulsions lipidiques.....	31
<u>Tableau 4</u> : Comparaison des méthodes de réalimentation .....	37
<u>Tableau 5</u> : Avantages des mélanges nutritifs complets riches en lipides .....	42
<u>Tableau 6</u> : Affections prédisposant aux complications métaboliques les plus fréquentes chez des animaux recevant une réalimentation parentérale .....	43
<u>Tableau 7</u> : Complications métaboliques lors de nutrition parentérale et traitements .....	44
<u>Tableau 8</u> : Protocole d'administration d'émulsions lipidiques intraveineuses selon la Société française d'anesthésie et de réanimation et <i>l'American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine</i> .....	52
<u>Tableau 9</u> : Cas rapportés de lipidothérapie lors d'intoxications par des molécules lipophiles chez le chat.....	54
<u>Tableau 10</u> : Médicaments dont les effets secondaires pourraient être contrés par l'administration d'émulsion lipidique et leur valeur de log P .....	71
<u>Tableau 11</u> : Risque anesthésique (stades ASA) et mortalité associée chez les Carnivores domestiques .....	79
<u>Tableau 12</u> : Score de sédation de Young utilisé par le service de réanimation de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse .....	85
<u>Tableau 13</u> : Scores de sédation et de douleur selon une échelle descriptive simple.....	87
<u>Tableau 14</u> : Caractéristiques des animaux recrutés pour l'étude .....	89
<u>Tableau 15</u> : Récapitulatif des différents temps de l'étude clinique .....	88
<u>Tableau 16</u> : Composition en acides gras de quelques graisses et huiles en g/100g .....	114
<u>Tableau 17</u> : Classification des lipoprotéines (selon Bret-Bennis 2005b).....	117
<u>Tableau 18</u> : Relevé des fréquences cardiaques (FC) et des fréquences respiratoires (FR).....	126
<u>Tableau 19</u> : Relevé des températures (T°C) et des diamètres pupillaires .....	126
<u>Tableau 20</u> : Relevé des réflexes photomoteurs et des réflexes de retrait.....	126
<u>Tableau 21</u> : Relevé des hauteurs de port de tête et des scores de sédation de Young .....	126
<u>Tableau 22</u> : Relevé des scores de douleur et de sédation .....	126

# Annexes

Annexe 1 : Métabolisme énergétique et lipidique et particularités chez le chat

Annexe 2 : Documents de suivi du réveil post-anesthésique

- Fiche 1 : Renseignements
- Fiche 2 : Suivi clinique post-anesthésique
- Fiche 3 : grilles multiparamétriques de sédation d'après Young
- Fiche 4 : Evaluation clinique de la douleur

Annexe 3 : Données recueillies auprès des chats de l'étude

- Tableau 18 : Relevé des fréquences cardiaques (FC) et des fréquences respiratoires (FR)
- Tableau 19 : Relevé des températures (T°C) et des diamètres pupillaires
- Tableau 20 : Relevé des réflexes photomoteurs et des réflexes de retrait
- Tableau 21 : Relevé des hauteurs de port de tête et des scores de sédation de Young
- Tableau 22 : Relevé des scores de douleur et de sédation

## Liste des abréviations

°C :	Degré celcius
µm :	Micromètre
Acétyl CoA :	Acétyl co-enzyme A
ANSES :	Agence Nationale de Sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
ASA :	<i>American Society of Anesthesiologists</i>
ASRA :	<i>American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine</i>
ATP :	Adenosyl Tri Phosphate
BEE :	Besoin Energétique d'Entretien
bpm :	Battement par minute
CEPSAF :	<i>Confidential Enquiry on Perioperative Small Animal Fatalities</i>
CHUV :	Centre Hospitalier Universitaire Vétérinaire
CRI :	<i>Constant Rate Infusion</i> (Perfusion continue d'entretien)
DEHP :	DiEthylHexyl Phtalate
DIVAS :	<i>Dynamic and Interactive Visual Analog Scale</i>
ENVT :	Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
g :	Gramme
h :	Heure
HDL :	<i>High density lipoprotein</i> (lipoprotéines de haute densité)
HEK :	<i>Human Embryoni Kidney</i>
IM :	Intra musculaire
IR :	Intra Rectal
IV :	Intra Veineux
j :	Jour
kg :	Kilogramme
L :	Litre
LDL :	<i>Low Density Lipoprotein</i> (lipoprotéine de faible densité)
MDS :	<i>Mean Droplet Size</i> (diamètre moyen des gouttelettes lipidiques)
mEq :	Milliequivalent
min :	Minutes
mL :	Millilitres
mm :	Millimètres
mOsm :	milliosmoles
mpm :	Mouvements par minute
NaCl :	Chlorure de sodium
O2 :	dioxygène
PTP :	Pore mitochondrial de transition de perméabilité
RCP :	Résumé des caractéristiques du produit

RL : Ringer Lactate  
SC : Sous cutané  
SDS : *Simple Descriptive Scale*  
SFAR : Société Française d'Anesthésie et de Réanimation  
VLDL : *Very Low Density Lipoprotein* (Lipoprotéine de très faible densité)  
VO2 : Consommation maximale d'oxygène



## **INTRODUCTION**

Les émulsions lipidiques sont utilisées depuis quelques décennies (depuis les années 70-80) dans le cadre de la nutrition par voie parentérale aussi bien en médecine humaine que vétérinaire. Ainsi, elles permettent l'apport de lipides aux patients ne pouvant plus se nourrir et dont le tractus digestif ne peut pas supporter l'apport d'aliments par voie entérale, afin de couvrir leurs besoins énergétiques et en acides gras essentiels.

Plus récemment, un nouvel intérêt pour ces émulsions lipidiques a émergé en toxicologie : celles-ci pourraient être un antidote lors d'intoxications par des molécules lipophiles. Cette thérapie innovante, la lipidothérapie, est notamment recommandée depuis une décennie en médecine humaine lors de surdosage en anesthésiques locaux entraînant un arrêt cardiorespiratoire réfractaire aux efforts de réanimation traditionnellement entrepris. Elle est également utilisée en médecine vétérinaire et de nombreux cas cliniques rapportent l'usage bénéfique des émulsions lipidiques dans le cadre d'intoxications par des molécules lipophiles, dont la liste s'allonge progressivement : anesthésiques locaux, antidépresseurs tricycliques, propranolol, bupropion, lactones macrocycliques, ...

Cette nouvelle thérapie de réanimation pourrait avoir un intérêt dans le cadre de l'anesthésie générale. Les objectifs de cette dernière sont d'obtenir une analgésie (perte de toute sensibilité), une narcose (perte totale de la conscience et de la relation avec l'environnement extérieur) et une myorelaxation. Les anesthésiques sont tous des agents dépresseurs tant cardiovasculaires que respiratoires. Bien que des progrès considérables aient été accomplis depuis la première anesthésie, il n'existe pas de molécule permettant d'atteindre seule les objectifs de l'anesthésie générale, tout en assurant un réveil rapide sans effets secondaires. En effet, si l'anesthésie générale fixe permet actuellement d'approcher une plus grande sécurité, elle fait souvent appel à la composition de cocktails médicamenteux palliant les insuffisances des molécules utilisées séparément.

Quel que soit l'état initial du patient l'anesthésie est toujours une période à risque. Des complications ont lieu dans 10,5 % des cas chez le chat et 12 % chez le chien avec des symptômes divers : hypotension, dysrythmies, hypoventilation, hypothermie et incidents lors du réveil. La mortalité *per* anesthésique a été évaluée grâce à une étude prospective en 1950 à 1,2 % toutes races confondues. Des études plus

récentes décrivent aujourd'hui des pourcentages moindres : 0,17 % chez les chiens et 0,24 % chez les chats, mais ces valeurs sont toujours plus élevées qu'en médecine humaine (Marel, Bille 2010).

Les complications anesthésiques avec mort associée sont plus fréquentes dans l'espèce féline. La petite taille du chat, l'importance du rapport surface/volume impliquent une susceptibilité supérieure aux surdoses des molécules et aux hypothermies. La petite taille du larynx et la fréquence des laryngospasmes exposent ces animaux à des obstructions des voies respiratoires et enfin, le relargage d'adrénaline durant une induction difficile ou pendant le réveil peut créer des fibrillations ventriculaires, surtout si l'animal a été en situation d'hypoxie ou d'hypercapnie.

La plupart des molécules utilisées lors de l'anesthésie fixe étant lipophiles, la lipidothérapie pourrait permettre d'en atténuer les effets indésirables et de raccourcir la phase à risque de réveil chez l'espèce féline. Les émulsions lipidiques pourraient ainsi représenter un antidote afin de diminuer la morbidité et la mortalité anesthésique chez le chat. Notre présent travail s'inscrit dans ce contexte.

Dans une première partie, nous étudierons quelques aspects pharmacologiques des émulsions lipidiques, puis nous verrons quelle est leur utilisation dans le cadre de la nutrition parentérale, et enfin nous nous pencherons sur leur usage en tant qu'antidote dans le cadre d'intoxications par des molécules lipophiles chez le chat.

La seconde partie de notre travail sera consacrée à une étude clinique, dont l'objectif est de comparer la vitesse et la qualité du réveil anesthésique faisant suite à une castration chez des chats ayant reçu une injection d'émulsion lipidique et d'autres auxquels du sérum physiologique a été administré.

# PREMIERE PARTIE :

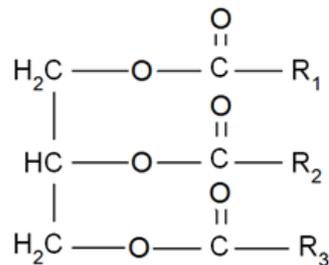
## Etude bibliographique et mise en contexte

### I. Données sur les émulsions lipidiques

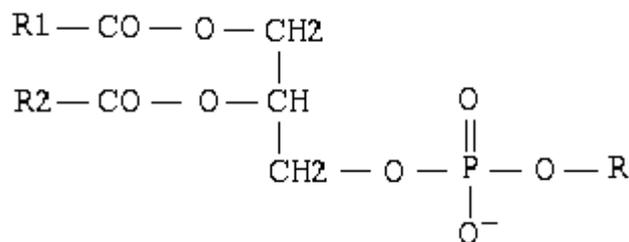
En médecine humaine et vétérinaire, les lipides peuvent être utilisés sous forme d'émulsions qui peuvent alors être injectées par voie intraveineuse.

#### A. Composition des émulsions lipidiques

Les émulsions lipidiques sont constituées de triglycérides (Figure 1) et de phospholipides (Figure 2) organisés en chylomicrons artificiels comparables à ceux produits physiologiquement par l'intestin.



**Figure 1 :** Schéma d'un triglycéride, ester carboxylique d'acides gras (R1, R2 et R3) et de glycérol



**Figure 2 :** Schéma d'un phospholipide, formé d'un glycérol lié à deux acides gras (R1 et R2) et à un groupement phosphate. La portion glycérol-phosphate est hydrophile tandis que la portion acides gras est hydrophobe (et lipophile).

Les triglycérides sont mêlés à des vitamines liposolubles, du cholestérol libre et des stérols végétaux estérifiés en proportion variable selon l'huile utilisée (Tableau 1). L'ensemble forme une matrice centrale entourée par une couronne de

phospholipides, le tout étant dispersé en phase aqueuse (gouttelette lipidiques ou chylomicrons) (Ségard et al. 2010).

	Huile de soja	Huile d'olive	Huile TCM	Huile de poisson
Acide linoléique	54%	10%	-	-
Acide linoléique	7%	-	-	-
Acide oléique	23%	75%	-	-
Acide caprique	-	-	60%	-
Acide caprylique	-	-	40%	-
Acide éicosapentoïque (EPA)	-	-	-	7%
Acide docosahexaénoïque (DHA)	-	-	-	24%

**Tableau 1 : Composition des huiles servant à la fabrication des émulsions lipidiques (Ségard et al. 2010)**  
TCM : triglycérides à chaînes moyennes

Les émulsions lipidiques peuvent être réparties en trois catégories selon le diamètre moyen de leurs gouttelettes lipidiques (*Mean Droplet Size*, MDS) :

- Macro-émulsions : MDS > 1µm
- Mini-émulsions : MDS < 1µm
- Micro-émulsions : MDS < 0,1µm

Les macro- et mini-émulsions nécessitent de l'énergie pour leur formation et ont un aspect trouble, ce qui n'est pas le cas pour les micro-émulsions. La formation de ces dernières se fait spontanément : ces émulsions sont formées en forçant le passage d'un mélange d'eau, d'émulsifiant et des huiles sélectionnées à travers un tamis. En répétant ce procédé à multiples reprises, les forces de cisaillement appliquées au mélange créent une émulsion de gouttelettes lipidiques.

Les émulsions lipidiques injectables par voie intraveineuse utilisées dans le cas de la réalimentation parentérale et lors de lipidothérapie sont des micro-émulsions (Fernandez et al. 2011).

## B. Devenir dans l'organisme

Le devenir dans l'organisme des chylomicrons présents dans les émulsions lipidiques est proche de celui des chylomicrons obtenus physiologiquement suite à l'ingestion d'aliments et subissant ensuite le métabolisme lipidique (annexe 1, Figure 9).

Les chylomicrons présents dans l'émulsion lipidique se différencient de ceux retrouvés physiologiquement du fait de l'absence d'apolipoprotéines, mais leur perfusion sanguine provoque la fixation d'apolipoprotéines provenant des lipoprotéines de haute densité (HDL) et leur permet ainsi de poursuivre leur métabolisme.

Ces chylomicrons vont ensuite progressivement s'enrichir en cholestérol à partir des lipoprotéines de haute densité (HDL) et des lipoprotéines de basse densité (LDL) circulantes, ainsi que subir l'hydrolyse intravasculaire d'une partie des triglycérides (par la lipoprotéine lipase). Les acides gras libérés qui ne sont pas captés par les tissus environnants (muscles striés principalement, viscères, myocarde et tissus sous-cutanés) se fixent à l'albumine et forment un réservoir d'acides gras libres. La taille des globules gras (ou acides gras rémanents) se réduit et leur endocytose se déroule à un stade plus précoce que physiologiquement, et ne se limiterait pas au foie. Ces particules peuvent être captées directement par les tissus, afin de leur fournir certains composants lipidiques.

La composition en acides gras varie en fonction des préparations existantes, ce qui influence les étapes métaboliques (capacité à fixer les apolipoprotéines, lipolyse et captation des particules résiduelles). Cela peut avoir un impact direct sur l'élimination des préparations perfusées et sur la répartition des composants lipidiques entre les différents tissus (Ségard et al. 2010).

### C. Stabilité des émulsions lipidiques et sécurité d'emploi

Les émulsions lipidiques sont thermodynamiquement instables, ce qui se traduit par une coalescence de gouttelettes lipidiques qui forment des globules de diamètre plus large, susceptibles d'induire des embolies s'ils sont perfusés par voie intraveineuse. Ainsi, la sécurité d'une émulsion lipidique est déterminée par le diamètre de ses gouttelettes lipidiques.

Lorsque la coalescence des gouttelettes lipidiques atteint un diamètre plus large correspondant à des tailles critiques, ce phénomène est irréversible et signe une instabilité lipidique. Au stade final, visible à l'œil nu, alors que la coalescence se poursuit, la phase huileuse se sépare physiquement de la phase aqueuse : le nombre de « gros » globules doit ainsi être maintenu le plus faible possible, car tout accroissement progressif augmenterait le risque d'instabilité.

Les différentes pharmacopées européennes et américaines ont tenté de spécifier un diamètre limite pour les globules des émulsions lipidiques et différentes méthodes physiques et chimiques ont été utilisées pour en étudier la stabilité (pH, potentiel zêta, méthodes microscopiques, optiques, électroniques, ...). Actuellement, aucune monographie spécifique n'existe dans la pharmacopée européenne concernant la taille de ces particules. Aux Etats-Unis, des standards datant de 2007 définissent des tailles maximales de globules à respecter pour chaque fabricant afin d'améliorer la sécurité d'emploi et l'équivalence pharmaceutique (Ségard et al. 2010).

Selon Fernandez et al. (2011), indépendamment de la concentration finale de l'émulsion lipidique, la taille moyenne des gouttelettes lipidiques ne doit pas excéder 500nm, le pourcentage volume/poids de lipides ne doit pas être supérieur à 0,05% du total de la phase dispersée et la concentration en acides gras libres devrait être inférieure ou égale à 0,07mEq/g.

Les gouttelettes lipidiques de plus de 1µm sont phagocytées par le système réticulo-endothélial augmentant le risque d'embolisation micro vasculaire et de réponse inflammatoire secondaire (Fernandez et al. 2011).

Enfin, les globules de taille supérieure à 5 µm peuvent être piégés au niveau de la circulation sanguine pulmonaire. De plus, leur circulation dans l'organisme peut

avoir des répercussions délétères dans l'ensemble des organes où se répartit le système réticuloendothélial jouant un rôle immunologique et participant à la clairance des triglycérides (phagocytose massive, accumulation dans le foie, dysfonctionnement fonctionnel du système réticuloendothélial) (Ségard et al. 2010).

A un pH entre 6 et 9 (comme défini par la pharmacopée américaine), les charges négatives provenant de l'émulsion lipidique, et qui se retrouvent à la surface des gouttelettes, stabilisent l'émulsion. L'instabilité peut survenir lorsque la charge négative est réduite et approche la neutralité ou lors de l'absence de charge (Ségard et al. 2010). L'hydrolyse des triglycérides en acides gras libres explique la diminution de pH des émulsions lipidiques lorsqu'elles atteignent la fin de leur durée de vie : elles passent d'un pH initial de 9,0 à un pH de 6,0.

Afin de stabiliser l'émulsion lipidique, des phosphatides d'œufs sont en général utilisés comme émulsifiant, avec des proportions variables entre les sous-composants phospholipidiques en fonction des fabricants. Les émulsions lipidiques disponibles contiennent un excès en émulsifiant, s'agrégeant afin de former des liposomes, qui eux mesurent moins de 80nm de diamètre (Fernandez et al. 2011).

Enfin, pour ajuster l'osmolalité finale de l'émulsion lipidique pour qu'elle soit isotonique au plasma, du glycérol est habituellement ajouté, ce qui améliore la tolérance au niveau de l'endothélium vasculaire. Ainsi, l'émulsion lipidique peut être administrée seule par voie périphérique.

## D. Différentes formulations des émulsions lipidiques disponibles

Actuellement, plusieurs sortes d'émulsions lipidiques sont disponibles sur le marché, présentant des concentrations différentes en triglycérides et appartenant à différentes générations de médicaments.

### 1. Emulsions lipidiques à 10, 20, ou 30% ?

Une première distinction peut se faire par la concentration en triglycérides des différentes émulsions lipidiques : il en existe à 10%, 20% ou 30%.

Quelle que soit leur concentration en triglycérides, ces émulsions lipidiques contiennent une quantité d'émulsifiant similaire (12g/L). Les phospholipides sont toujours en excès, et ce d'autant plus que peu de triglycérides sont présents dans l'émulsion lipidique. Ainsi, dans les formulations à 10%, la quantité de phospholipides est maximale, ce qui serait à l'origine de certains effets indésirables : formation de lipoprotéines anormales résistantes à la lipolyse et stables dans la circulation sanguine conduisant à leur accumulation et hypercholestérolémie. Cela n'est pas le cas lors de l'utilisation des émulsions lipidiques à 20 ou 30% qui sont donc préférées lors de nutrition parentérale humaine (Ségar et al. 2010).

### 2. Les différentes générations d'émulsions lipidiques

Une autre manière de distinguer les différentes émulsions lipidiques est de les grouper par générations.

#### a) Emulsions lipidiques à chaînes longues, ou de première génération

La première génération est représentée par des émulsions lipidiques issues de l'huile de soja, donc riches en triglycérides à chaîne longue et avec des acides gras caractéristiques de cette huile (Tableau 2) :

- 60% d'acides gras polyinsaturés (dont 54% d'acide linoléique, 104g d'acides gras de la série  $\omega 6$  et 16g d'acides gras de la série  $\omega 3$  pour 1000mL),
- 25% d'acides gras mono-insaturés,

- 15% d'acides gras saturés.

Cette génération est représentée par des émulsions lipidiques telles que : Intralipide<sup>®</sup>, Ivelip<sup>®</sup> et Endolipide<sup>®</sup>. Elles sont comparables en-dehors de leur apport en vitamine K qui est moindre avec l'Ivelip<sup>®</sup>.

Les phospholipides émulsifiants de l'huile de soja sont en général des lécithines (phosphatidylcholine) d'œuf, ou plus rarement, de soja hautement purifiées (Tableau 2).

Le rapport  $\omega 6$  sur  $\omega 3$  est à 6,4 (Chambrier, Lauverjat, Boulétreau 2006), les émulsions lipidiques de première génération ont donc une teneur en acides gras  $\omega 6$  très importante (acide linoléique), responsable de certains de leurs effets secondaires.

En médecine humaine, ces émulsions lipidiques sont soupçonnées d'entraîner une cholestase hépatique, d'augmenter le nombre d'infections et d'induire des troubles de la ventilation chez les patients présentant une atteinte pulmonaire. Diverses hypothèses physiopathologiques ont été émises et sont issues soit de leur métabolisme, soit de leur composition (Chambrier, Lauverjat, Boulétreau 2006).

En ce qui concerne le métabolisme de ces émulsions lipidiques, les acides gras poly-insaturés (dont ceux de la famille des  $\omega 6$ ) sont moins bien hydrolysés et en raison d'une moindre affinité enzymatique, ils sont stockés dans les différents tissus de l'organisme. Cela entraîne une saturation du système réticuloendothélial et ainsi est à la source d'une infection par diminution de la bactéricidie.

Les effets liés à leur richesse en  $\omega 6$  peuvent s'expliquer de la manière suivante : les éicosanoïdes issus de cette série sont pro-inflammatoires et immunosuppresseurs. Ils entraînent par ailleurs des modifications de l'hémodynamique intra-pulmonaire avec apparition d'un effet shunt aggravant l'hypoxémie. De plus, les acides gras de la série  $\omega 6$  sont incorporés au niveau des membranes cellulaires, ils modifient donc la signalisation intracellulaire (Tableau 3).

Ainsi, les émulsions lipidiques à base de soja peuvent être dangereuses pour le patient, mais il ressort de différentes études rapportées dans l'article de Chambrier et al. que ces effets indésirables surviennent lors de conditions particulières d'utilisation chez l'homme : apport supérieur à 1g/kg par jour et débit de perfusion rapide (sur moins de 24 heures). En-dehors de ces conditions particulières, aucun effet nocif n'a pu être réellement démontré (Chambrier, Lauverjat, Boulétreau 2006).

## b) Émulsions lipidiques de deuxième génération

Cette deuxième génération d'émulsions lipidiques est apparue dans les années 1980, pour pallier les défauts et inconvénients décrits avec celles de première génération. Les objectifs de ces nouvelles émulsions lipidiques étaient d'améliorer leur devenir métabolique en réduisant le stockage lipidique dans les tissus et de diminuer les effets secondaires liés à la charge en acides gras poly-insaturés de la série  $\omega 6$ .

### i. Les émulsions lipidiques contenant des triglycérides à chaîne moyenne et à chaîne longue

Ces émulsions contiennent des triglycérides à chaîne longue et des triglycérides à chaîne moyenne (Médialipide<sup>®</sup>, Structolipid<sup>®</sup>), voir Tableau 2.

Les avantages théoriques des triglycérides à chaîne moyenne sont nombreux : meilleure oxydation que les triglycérides à chaîne longue par la lipoprotéine lipase, diminution du stockage dans les tissus et amélioration de leur utilisation énergétique (pénétration dans la mitochondrie facilitée), absence d'implication dans la synthèse d'éicosanoïdes pro-inflammatoires et absence de sensibilité à la peroxydation (absence de doubles liaisons).

Ces avantages théoriques ne sont malheureusement pas aussi évidents en pratique clinique : les résultats de diverses études sont contradictoires aussi bien en ce qui concerne la lipolyse et l'évolution de la triglycéridémie, qu'en ce qui concerne leurs effets nutritionnels. Il en ressort néanmoins que ces émulsions sont aussi efficaces que les triglycérides à chaîne longue pour maintenir la balance azotée et qu'elles sont aussi bien tolérées que les émulsions de première génération. De plus elles sont plus facilement oxydées et ne stimulent pas la synthèse d'éicosanoïdes. En outre, ces études montrent une meilleure tolérance sur l'hémodynamique pulmonaire en cas de syndrome de détresse respiratoire aiguë, moins de perturbations hépatiques et une neutralité sur l'immunité. Néanmoins, ce type d'émulsions lipidiques augmente la cétogenèse et la consommation maximale d'oxygène ( $VO_2$ ) (Chambrier, Laverjat, Boulétreau 2006).

Ainsi, malgré de nombreuses études cliniques et un recul suffisant, le choix entre les émulsions lipidiques contenant des triglycérides à chaîne longue et celles qui sont mixtes (triglycérides à chaîne longue et moyenne) reste discuté.

Les arguments théoriques sont en faveur de l'utilisation des émulsions mixtes, mais leur indication doit être réfléchie et leur coût n'est pas négligeable. Il peut sembler intéressant dans certaines situations de recourir à ce type d'émulsions, par exemple chez un patient ayant un syndrome de détresse respiratoire aiguë ou un sepsis sévère, en cas d'atteinte hépatique, chez des patients pour lesquels on souhaite éviter absolument une immunosuppression et ceux pour lesquels on a besoin d'un apport énergétique élevé tout en évitant les complications liées à l'apport élevé en triglycérides à chaîne longue.

En raison de leurs inconvénients, ces émulsions lipidiques sont à éviter chez tout patient présentant une acidose métabolique non contrôlée ou une insuffisance respiratoire décompensée non prise en charge par une ventilation (Chambrier, Lauverjat, Boulétreau 2006) (Tableau 3)

#### ii. L'émulsion lipidique issue de l'huile d'olive : ClinOléic®

ClinOléic® est composée de 20% d'huile de soja raffinée et de 80% d'huile d'olive raffinée (Tableau 2). Les concentrations d'acides gras sont :

- 15% d'acides gras saturés,
- 20% d'acides gras polyinsaturés ( $\omega$ 3 et  $\omega$ 6),
- 65% d'acides gras mono-insaturés (teneur élevée en  $\omega$ 9).

Les avantages théoriques de cette émulsion sont les mêmes que pour les précédentes : éviter un excès d'apport en acides gras essentiels, améliorer la synthèse des acides gras essentiels vers les dérivés supérieurs longues chaînes, une production équilibrée en éicosanoïdes, une moindre peroxydation et une moindre immunosuppression.

En nutrition péri-opératoire, ces huiles sont aussi bien tolérées que celles à chaîne longue, mais les études cliniques qui tendent à montrer leur intérêt sont peu nombreuses (Ségard et al. 2010).

Il est à noter que la clairance de ces émulsions lipidiques est plus lente que pour les émulsions lipidiques présentées précédemment (de première génération ou mixtes).

Malgré le faible apport en acides gras essentiels, cette émulsion n'entraîne pas de carence en ces acides gras dans une étude en nutrition parentérale de longue durée sur trois mois. Chambrier et al. rapportent également dans leur article le résultat de deux études ayant mis en évidence une parfaite neutralité en terme d'immunité de cette émulsion (Chambrier, Lauverjat, Boulétreau 2006).

Il n'est donc pas évident d'émettre des conseils d'utilisation objectifs concernant cette émulsion lipidique (Tableau 3)

### c) Emulsions lipidiques de troisième génération

Cette troisième génération d'émulsions lipidiques est apparue très récemment et présente une valeur surajoutée de pharmaconutriments (nutriments ayant des vertus autres que nutritionnelles). Ces émulsions lipidiques récemment commercialisées ou encore en cours de conception contiennent toutes des acides gras de la série  $\omega 3$  issus d'huiles de poisson (Omegaven<sup>®</sup>, Lipidem<sup>®</sup>, SMOFlipid<sup>MD</sup>) (Tableau 2).

Ces acides gras de poisson ont de nombreux avantages théoriques : ils améliorent la fluidité de la membrane cellulaire et modifient la signalisation intracellulaire, ils contrôlent l'expression ou la transduction de gènes (tels que les gènes de NF- $\kappa$ -B et cyclooxygénase 2), orientent la synthèse des éicosanoïdes vers la synthèse de molécules moins pro-inflammatoires et moins immunosuppresseurs. L'ensemble de ces effets conduit à une activité anti-inflammatoire.

En ce qui concerne l'avantage réel de ces émulsions lipidiques, une fois de plus, peu d'études ont été publiées en nutrition parentérale (Tableau 3).

Concernant l'équilibre nutritionnel lipidique, ces émulsions de nouvelle génération semblent intéressantes, en particulier lors de nutrition parentérale de longue durée, afin de diminuer le rapport  $\omega 6/\omega 3$  aux valeurs recommandées par

l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES).

Par contre, la littérature concernant l'obtention d'un effet pharmacologique est encore trop pauvre afin de se faire une réelle opinion. Il est certainement très intéressant de déterminer une dose optimale en  $\omega 3$  à apporter afin d'obtenir un effet (Chambrier, Laverjat, Bouléreau 2006).

Génération		Triglycérides à chaînes longues (1 <sup>ère</sup> génération)			Triglycérides à chaînes longues et moyennes (2 <sup>ème</sup> génération)			Triglycérides avec acides gras de la série $\omega$ 3 (3 <sup>ème</sup> génération)		
Noms déposés		Intralipide 20%	Ivelip	Endolipide	Médialipide	Structolipid	Clinoleic	Omegaven	Lipidem	Smoflipid
Fournisseur		Fresenius Kabi	Baxter	B. Braun	B. Braun	Fresenius Kabi	Fresenius Kabi	Fresenius Kabi	Fresenius Kabi	Fresenius Kabi
Composition	Huile de soja	200g	200g	200g	100g	100g	40g	-	80g	60g
	Huile TCM	-	-	-	100g	100g	-	-	100g	60g
	Huile d'olive	-	-	-	-	-	160g	-	-	50g
	Huile de poisson	-	-	-	-	-	-	100g	20g	20g
	Phospholipides	12g	12g	12g	12g	12g	12g	12g	12g	12g
	Glycérol	22,5g	25g	25g	25g	25g	22,5g	25g	25g	25g
Apport calorique		2000 kcal/l	2000 kcal/l	2000 kcal/l	1968 kcal/l	1960 kcal/l	2000 kcal/l	1120 kcal/l	1910 kcal/l	2000 kcal/l
Rapport $\omega$ 6/ $\omega$ 3		6,4			6,4	?	?	? (<2,5)	3	2,5

**Tableau 2 : Comparaison de la composition des émulsions lipidiques des différentes générations existantes.**

Génération	Triglycérides à chaînes longues (1 <sup>ère</sup> génération)			Triglycérides à chaînes longues et moyennes (2 <sup>ème</sup> génération)			Triglycérides avec acides gras de la série ω3 (3 <sup>ème</sup> génération)			
	Intralipide 20%	Ivelip	Endolipide	Médialipide	Structolipid	Clinoleic	Omegaven	Lipidem	Smoflipid	
Avantages théoriques	-			Meilleure oxydation par la lipoprotéine lipase Diminution du stockage dans les tissus et meilleur rendement énergétique Absence d'intervention dans la synthèse d'écossanoïdes pro-inflammatoires Pas de sensibilité à la peroxydation			Liés à la présence d'AG ω3 (huiles de poisson) : - amélioration de fluidité de la membrane cellulaire et modification de la signalisation cellulaire - contrôle de l'expression/transduction de gènes - orientation vers une synthèse d'écossanoïdes moins pro-inflammatoires et immunosuppresseurs → activité anti-inflammatoire			
Avantages observés en pratique	-			Aussi bonne tolérance et efficacité pour le maintien de la balance azotée que les EL de 1 <sup>ère</sup> génération Ne stimulent pas la synthèse d'écossanoïdes pro-inflammatoires, neutralité sur l'immunité Meilleure tolérance sur l'hémodynamique intrapulmonaire Moins de perturbations hépatiques			Intérêt dans les dermatites Manque d'études pour le reste		Aurait montré un intérêt en post-opératoire suite à une chirurgie abdominale.	Meilleur métabolisme lipidique Diminution de la durée d'hospitalisation Moins d'effets secondaires hépatiques au long cours
Désavantages	Cholestase hépatique Propriétés pro-inflammatoires et immunosuppresseives Modifications de l'hémodynamique intrapulmonaire			Augmentation de la cétogenèse Augmentation de la consommation maximale d'oxygène (VO2)			Ne s'utilise pas seul Effets indésirables propres : odeur de poisson, nausées, hyperthermie, frissons, cyanose, ...			

**Tableau 3 : Avantages et inconvénients des différentes générations d'émulsions lipidiques**

## E. Approvisionnement et conditions de stockage

Les émulsions lipidiques sont disponibles en pharmacie d'officine sur commande et une ordonnance simple est suffisante. Leur coût est d'une cinquantaine d'euros pour une poche de 500ml, mais leur prix varie en fonction de la génération à laquelle elles appartiennent : plus elles sont récentes, plus leur coût est important. Ainsi, les émulsions de deuxième génération correspondent à 1,57 fois le prix d'une émulsion de première génération pour le Clinoléic et à 1,87 fois le prix d'une émulsion de première génération pour le Médialipide (Chambrier, Laverjat, Boulétreau 2006).

Les émulsions lipidiques peuvent être stockées à température ambiante et un emballage non ouvert peut être conservé plus de deux ans (Gwaltney-Brant, Meadows 2012).

Toute contrainte physique ou chimique peut contribuer à diminuer la durée de vie des émulsions lipidiques et leur sécurité d'utilisation. De ce fait, les conditions de stockage et d'utilisation données par les fabricants doivent être respectées afin de minimiser les facteurs extérieurs pouvant accélérer le processus de déstabilisation des émulsions lipidiques. Ces conditions de stockage varient d'un fabricant à l'autre, et dépendent également du type d'émulsion lipidique dont il s'agit et de son conditionnement.

Lors de l'utilisation des émulsions lipidiques, une asepsie stricte doit être observée afin de prévenir le risque d'une contamination bactérienne et donc d'une bactériémie, ainsi que d'une déstabilisation du produit.

Lorsque la totalité d'émulsion lipidique d'une poche n'est pas utilisée, elle doit être conservée dans un conditionnement hermétique, au réfrigérateur (2-8°C) et pas plus de 24h.

Dans le cas d'une thérapie prolongée supérieure à 24 heures, un nouveau flacon ou une nouvelle poche doivent alors être ouverts (Fernandez et al. 2011).

## **II. Données sur la réalimentation parentérale chez le chat**

### **A. Contexte et définitions**

#### **1. Conséquences de la malnutrition et intérêts de la réalimentation chez les animaux hospitalisés**

Tout animal hospitalisé est susceptible de souffrir de malnutrition : la malnutrition est associée à une alimentation non adaptée ou non équilibrée, ce qui résulte en des carences nutritionnelles ou en une ingestion en excès de certains nutriments. Le plus souvent, l'origine de la malnutrition chez les animaux hospitalisés est liée à une diminution de l'assimilation des nutriments causée par des nausées, des vomissements ou de la diarrhée.

La malnutrition a des conséquences qui sont d'autant plus marquées chez des animaux malades ou blessés.

Tout d'abord, il existe une relation entre nutrition et défense immunitaire. Un animal qui ne reçoit pas une alimentation adaptée à sa pathologie doit faire face à une diminution de l'efficacité de son système immunitaire et est ainsi plus exposé à des infections qui viendraient aggraver sa situation.

Ensuite, le statut nutritionnel de l'organisme influe sur la synthèse et la réparation des tissus. De nombreux nutriments (protéines, glucides, lipides, ...) sont nécessaires localement, ainsi qu'à distance (foie, moelle osseuse, ...), afin de permettre la cicatrisation d'une plaie ce qui implique une alimentation équilibrée.

Enfin, tous les nutriments sont essentiels au maintien d'une structure et d'une fonction normales des cellules. En cas de carence en certains nutriments, la synergie des différents cycles métaboliques est altérée. De plus, le métabolisme des différents médicaments qui sont administrés lors de l'hospitalisation des animaux peut être impacté, ce qui va alors augmenter ou diminuer leurs effets lorsqu'ils sont donnés aux doses recommandées. Ainsi, une alimentation équilibrée en protéines et en calories permettrait d'améliorer la distribution, le métabolisme et l'élimination des principes actifs, de diminuer la morbidité et la mortalité et de raccourcir les durées d'hospitalisation.

Une alimentation appropriée et équilibrée semble ainsi indispensable afin de permettre un rétablissement rapide des animaux hospitalisés. Il s'agit alors de choisir le mode de réalimentation correspondant à la situation (Hand, Lewis 2000).

## 2. Choix d'un mode de réalimentation

Tout animal n'ayant pas couvert pendant plus de trois jours les trois quarts de ses besoins énergétiques d'entretien quotidiens est un bon candidat pour une alimentation assistée (Yaguiyan-Colliard 2013).

Seules deux options existent afin d'apporter les nutriments nécessaires à l'organisme lorsque l'animal ne peut plus le faire de lui-même : la réalimentation entérale et la réalimentation parentérale.

### a) Choix entre réalimentation entérale et réalimentation parentérale

La réalimentation entérale consiste à amener les nutriments directement dans le tube digestif et concerne les animaux qui ne peuvent ou ne veulent pas manger, mais dont le tube digestif à partir de l'intestin grêle est apte à digérer et absorber les nutriments. Différentes méthodes de réalimentation entérale existent : réalimentation à la seringue directement dans la bouche, sonde oro-gastrique, sonde naso-œsophagienne, pharyngostomie, œsophagostomie, gastrotomie ou jéjunostomie (Hand, Lewis 2000).

Cette option doit être envisagée dans tous les cas pour lesquels le tractus digestif est fonctionnel, car elle permet de préserver l'intégrité de la barrière muqueuse du tractus digestif, d'aider à maintenir l'appétit, de stimuler le système immunitaire, d'éviter la plupart des complications métaboliques. Elle est moins onéreuse et plus simple à mettre en place que la réalimentation parentérale (Chandler, Grant Guilford, Payne-James 2000).

La réalimentation parentérale quant à elle permet d'apporter les nutriments par une autre voie que celle du tube digestif. Elle peut se faire par voie intraveineuse (la plus fréquente), mais également par voies intramusculaire, sous-cutanée, intra-osseuse ou intra-péritonéale (Hand, Lewis 2000).

Cette option doit être envisagée lorsque le tractus digestif n'est pas fonctionnel ou lorsqu'il est préférable de ne pas le stimuler, comme par exemple en

cas de malassimilation sévère, d'iléus prolongé, de pancréatite aiguë, de lipidose hépatique ou avant certaines chirurgies (Chandler, Grant Guilford, Payne-James 2000 et Hand, Lewis 2000).

La réalimentation parentérale est plus contraignante et nécessite la plupart du temps une hospitalisation d'au moins trois jours. Les coûts en sont donc plus élevés et son utilisation seule diminue l'apport nutritionnel des cellules intestinales, ce qui réduit leur renouvellement et réduit les capacités de digestion et d'absorption (Yaguiyan-Colliard 2013).

b) Choix entre réalimentation parentérale totale ou réalimentation parentérale partielle

En médecine humaine, la réalimentation parentérale peut être caractérisée de totale ou partielle relativement à la part des besoins énergétiques d'entretien (BEE) qu'elle permet de couvrir. Ainsi, la réalimentation parentérale partielle permet de couvrir au maximum 50% des BEE et ne peut donc pas être utilisée comme seule source de nutriments pendant plus de quelques jours. Elle peut être complétée par une réalimentation entérale ou une prise alimentaire spontanée mais insuffisante. En revanche, la réalimentation parentérale totale suffit à elle-même pour couvrir tous les besoins nutritionnels et peut être mise en place pour une durée plus longue.

En médecine vétérinaire, la réalimentation parentérale est très rarement totale. Le but du vétérinaire est de couvrir le BEE estimé du patient et la plupart, mais pas la totalité, des besoins du patient en acides aminés essentiels, en acides gras essentiels ainsi que de supplémenter en quelques vitamines hydrosolubles et certains oligo-éléments. La durée de réalimentation parentérale en est la raison principale : les animaux sont nourris de cette manière de 3 à 14 jours en moyenne, tandis qu'en médecine humaine, ces durées atteignent des semaines voire des années. La seconde raison est que seuls quelques nutriments sont disponibles facilement sous forme hydrosoluble. Plus il y a de nutriments ajoutés à la solution, plus le risque d'incompatibilité augmente et ainsi le risque de formation de précipités augmente. De plus, le prix de ces différents nutriments reste relativement prohibitif, de ce fait, les solutions pour réalimentation parentérale en médecine vétérinaire sont essentiellement composées des nutriments essentiels les moins chers (Hand, Lewis 2000).

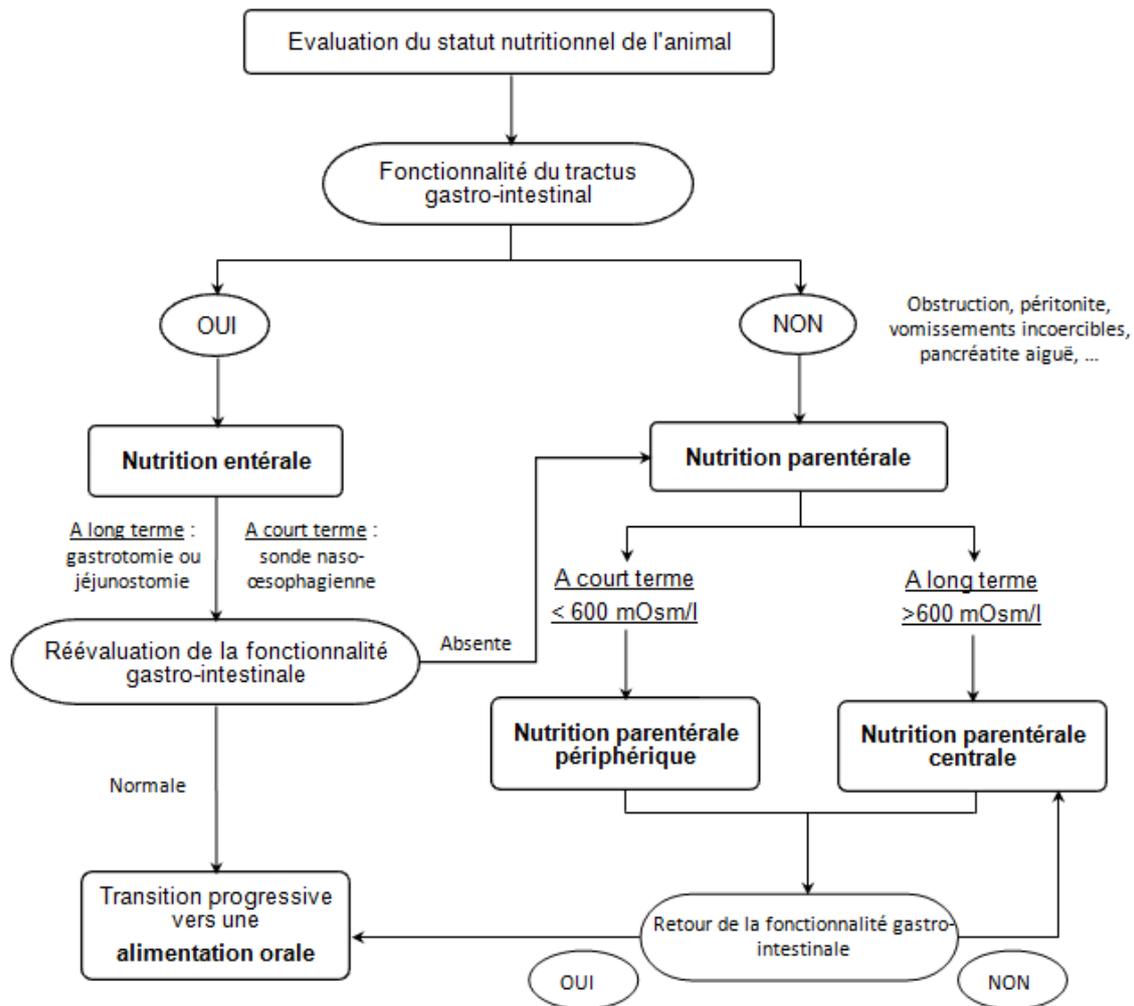
c) Choix entre nutrition parentérale centrale ou nutrition parentérale périphérique

Le choix de la voie d'administration de la réalimentation parentérale dépend essentiellement de la concentration osmotique de la solution qui va être utilisée : la voie veineuse centrale permet d'administrer des solutions dont la concentration osmotique est plus élevée que pour la voie veineuse périphérique. Selon Hand et al. la limite se situe à 600 mOsm/l, et on peut aisément couvrir les BEE par voie veineuse périphérique en utilisant une solution à 400-600mOsm/l ou une solution lipidique iso-osmolaire associées à une fluidothérapie standard.

Dans tous les cas, la voie veineuse centrale est à préférer à la voie veineuse périphérique lorsqu'il s'agit d'une réalimentation parentérale à long terme (et donc pour laquelle on utilise des solutions dont la concentration osmotique est plus élevée) car elle permet de diminuer le risque de thrombophlébite périphérique par un effet de dilution plus rapide par le flux sanguin plus important des vaisseaux de gros diamètre (Silverstein, Hopper 2015).

Il faut également prendre en compte l'état de l'animal : si celui-ci n'est pas débilité et s'il a besoin d'un support nutritionnel de moins de 7 jours, ou bien en complément de la réalimentation entérale, la voie veineuse périphérique peut très bien convenir. Cette option doit également être envisagée lorsque la mise en place du cathéter ne peut pas se faire au niveau de la veine jugulaire (Chandler, Grant Guilford, Payne-James 2000). En effet, certains états pathologiques peuvent représenter une contre-indication à la mise en place d'un cathéter veineux central : traumatisme crânien ou autres affections prédisposant à une augmentation de la pression intracrânienne, affections associées à un risque de thromboembolie (perte de protéines lors de néphropathies ou troubles digestifs, coagulation intravasculaire disséminée, hyperadrénocorticisme, animaux recevant des glucocorticoïdes à forte dose, ...) ou sévère coagulopathie (Silverstein, Hopper 2015).

Le choix du mode de réalimentation d'un animal hospitalisé ne se fait donc pas au hasard et doit se faire de manière réfléchie afin de garantir une efficacité maximale (Figure 3 et Tableau 4).



**Figure 3** : Algorithme de décision clinique pour choisir le mode de réalimentation (selon Hand et al., 2000)

Facteurs de comparaison	Type de réalimentation		
	Réalimentation entérale	Réalimentation parentérale	
		Périphérique	Centrale
Indications	A préférer tant que le tractus digestif est fonctionnel	Malnutrition modérée En complément d'une réalimentation entérale	Malnutrition sévère Maladie débilitante
Support nutritionnel	Complet	Limité en protéines Potentiellement support nutritionnel complet	Complet
Effets sur la fonction du tractus digestif	Préserve la barrière muco-sale du tractus digestif	Associée à une augmentation de la perméabilité du tractus digestif lorsqu'utilisée seule	Associée à une augmentation de la perméabilité du tractus digestif
Coûts	Coûts les moins élevés	Coûts modérés	Coûts les plus élevés

**Tableau 4** : Comparaison des méthodes de réalimentation (selon Chandler et al., 2000)

### 3. Mise en pratique de la réalimentation parentérale

#### a) Matériel utilisé et mise en place de la voie veineuse

Une attention toute particulière doit être portée sur l'asepsie lors de la mise en place du cathéter et sa manipulation afin de minimiser le risque septique. L'animal doit être hospitalisé et mis sous surveillance, d'autant plus lorsqu'il est sous réalimentation parentérale centrale : la gestion d'un cathéter veineux central reste compliquée et est majoritairement pratiquée dans de grandes cliniques vétérinaires ou dans des centres universitaires.

On préfère les cathéters en polyuréthane ou en élastomère de silicone à ceux qui sont en polytétrafluoroéthylène classiquement utilisés pour la fluidothérapie en médecine vétérinaire, car ils sont plus mous et moins irritants, bien que plus chers. Ils provoqueraient ainsi moins de complications mécaniques et septiques et sont moins thrombogènes. Lors d'une réalimentation parentérale à long terme (plus de trois jours), ce sont les seuls cathéters qui doivent être utilisés (Hand, Lewis 2000).

Chez le chat, pour mettre en place la voie veineuse périphérique, on privilégie les veines de gros diamètre. Le cathéter de 10 ou 20 cm de long (le plus long possible) est introduit dans la veine saphène médiale au niveau du tarse et son extrémité est avancée jusqu'à la veine cave caudale (Hand, Lewis 2000). La veine céphalique peut également être utilisée (Chandler, Grant Guilford, Payne-James 2000).

La mise en place du cathéter central se fait le plus souvent par voie percutanée au niveau de la veine jugulaire externe. L'extrémité du cathéter doit alors être située dans la veine cave crâniale ou dans l'atrium droit (Hand, Lewis 2000).

L'utilisation de ces cathéters doit être limitée si possible à la réalimentation parentérale, un autre cathéter doit être mis en place pour la fluidothérapie ou pour réaliser des prises de sang.

## b) Solutions nutritionnelles utilisées : place des émulsions lipidiques

Les solutions nutritionnelles utilisées pour la réalimentation parentérale en médecine vétérinaire sont classiquement composées d'une solution cristalline d'acides aminés complétée d'une émulsion lipidique et de dextrose. Ces « mélanges nutritifs complets » (« *Total Nutrient Admixture* ») sont contenus dans une seule poche et permettent de couvrir de manière individualisée les besoins d'un patient en fluides, énergie, acides aminés, électrolytes et vitamine B sur une période de 24h.

### i. Les émulsions lipidiques, sources d'énergie et d'acides gras essentiels

De par leur composition, les émulsions lipidiques sont une source d'énergie (voies de la lipolyse et de la néoglucogenèse) et pour certaines, d'acides gras essentiels (acide linoléique, acide linoléique, acide arachidonique pour le chat).

### ii. Une concentration osmotique diminuée

La concentration osmotique des émulsions lipidiques se situe entre 260 et 310 mOsm/l, ce qui permet de diminuer la concentration osmotique globale d'un mélange nutritif complet, tout en conservant l'apport énergétique de celui-ci. Cela est en faveur de l'utilisation d'une voie périphérique pour la réalimentation parentérale lorsque la voie centrale n'est pas accessible (Hand, Lewis 2000).

La concentration osmotique diminuée par l'utilisation des émulsions lipidiques permet également de diminuer le risque de thrombophlébite. En effet, ce risque semble plus important lorsque la concentration osmotique de la solution est supérieure à 600 mOsm/l que lorsqu'elle est inférieure à 600 mOsm/L (Chandler, Grant Guilford, Payne-James 2000).

Les émulsions lipidiques auraient également un effet protecteur de l'endothélium vasculaire, ce qui permettrait de diminuer de manière significative l'apparition de thrombose ou de phlébite (Fujiwara, Kawarasaki, Fonkalsrud 1984).

### iii. Un effet « d'économie de protéines »

Lorsqu'un animal est en état de dénutrition, le catabolisme des protéines se charge d'apporter l'énergie nécessaire à l'organisme au détriment de la masse musculaire. Les lipides sont considérés comme étant la source énergétique privilégiée chez les individus malades ou blessés qui ne s'alimentent plus, en apporter permet donc d'épargner les protéines de l'organisme. Lorsqu'ils sont associés dans le mélange nutritif complet à des acides aminés, ces derniers peuvent alors être utilisés pour la synthèse de nouvelles protéines plutôt que d'être utilisés pour la production d'énergie avec un rendement moindre.

D'après d'autres études, il semblerait que cet effet « d'économie des protéines » est similaire à celui obtenu par des solutions de glucose associées à des acides aminés. Certains auteurs en concluent que ce phénomène peut être attribué à la présence de glycérol dans les émulsions lipidiques (Chandler, Grant Guilford, Payne-James 2000).

### iv. Quel ratio dextrose/lipides dans les mélanges nutritifs complets ?

Les particularités du métabolisme énergétique et lipidique sont à prendre en compte lorsqu'un chat doit être réalimenté : lui apporter une grosse quantité de glucose ne serait pas bénéfique (apparition de signes de maldigestion : diarrhée, flatulences, ballonnement et troubles métaboliques tels que de l'hyperglycémie), les lipides peuvent en substituer une partie tout en permettant d'apporter suffisamment d'acides gras essentiels que l'organisme ne peut pas synthétiser.

Le ratio dextrose/lipides doit s'adapter au fonctionnement métabolique du foie afin d'obtenir le moins de complications possibles.

Lorsque la nutrition parentérale est indiquée pour des phases précoces de privation alimentaire (moins de trois jours d'anorexie), le ratio dextrose/lipides nécessaire afin de couvrir les BEE chez le chat n'est pas le même que chez le chien. En effet, lors de cette phase précoce d'anorexie, le maintien de la glycémie chez le chien se fait par la glycogénolyse, de ce fait les besoins énergétiques peuvent être couverts à 60-90% par le dextrose. Chez le chat, ce sont la lipolyse et la néoglucogénèse qui permettent le maintien d'une glycémie stable, les besoins

énergétiques devraient donc être couverts à 60-90% par les lipides et l'utilisation des émulsions lipidiques semble donc tout à fait appropriée.

Quand la durée de la phase de privation alimentaire augmente (plus de 5 jours), le métabolisme hépatique s'oriente principalement vers la néoglucogenèse qui utilise le glycérol des lipides endogènes. L'apport d'énergie par voie parentérale doit donc se faire essentiellement par les lipides.

De plus, dans des situations pathologiques, l'organisme minimise son utilisation de glucose et en apporter n'aboutirait pas à une utilisation optimale de cette source énergétique. Cela conduirait à une hyperglycémie, une complication fréquemment rapportée aussi bien chez les patients humains que vétérinaires. Par conséquent, il semble intéressant d'augmenter la proportion de lipides apportés (>60%) lorsque l'animal est malade ou en état de malnutrition.

Cependant, le ratio dextrose/lipides exact pour la réalimentation reste inconnu. Les recommandations en proportions de lipides destinées à couvrir les besoins énergétiques ont augmenté ces dernières décennies et sont passées progressivement de 5% à 15%, puis 50%. Des proportions encore plus importantes (75-80%) ont été recommandées pour certains états pathologiques.

Actuellement, très peu de littérature en médecine vétérinaire allant à l'encontre de l'utilisation de solutions nutritives dont l'apport énergétique est couvert à plus de 60% par des lipides chez le chat et le chien existe. Au contraire, l'administration d'émulsions lipidiques par voie périphérique permettant une couverture énergétique uniquement à base de lipides, est même possible et bien tolérée lorsque l'accès veineux central est restreint.

Rebecca L. Remillard (Hand, Lewis 2000) a testé sur une période de 5 ans de telles solutions pour la réalimentation parentérale de plus de 500 chiens et chats, et ceci sans complications métaboliques et hématologiques inhabituelles. La glycémie de ces animaux a été suivie par mesure de la glycosurie et très peu d'entre eux ont développé d'hyperglycémie. Un meilleur contrôle de la glycémie grâce à ces solutions riches en lipides a été observé chez des animaux souffrant de diabète sucré, de pancréatite ou de septicémie. En outre, les animaux présentant des risques d'hypertriglycémie (pancréatite par exemple) ayant reçu de telles solutions ne présentent pas de problème particulier. Les conséquences exactes d'une hypertriglycémie persistante chez des patients vétérinaires suite à

l'administration de solutions riches en lipides à long terme restent actuellement inconnues.

Les lipides sont donc une source d'acides gras essentiels, mais également une source d'énergie non négligeable et à ne pas oublier lors de la réalimentation parentérale, ce d'autant plus lors d'états pathologiques, afin de répondre au mieux aux besoins métaboliques hépatiques. Leur proportion dans les solutions nutritives peut être élevée par rapport au dextrose et les avantages de solutions riches en lipides sont notables (Tableau 5), surtout si certaines précautions ont été prises.

1.	Le foie est physiologiquement équipé pour la lipolyse et utilise préférentiellement les lipides en tant que source énergétique. De ce fait, compléter à l'aide d'émulsions lipidiques répond à ce besoin physiologique et permet d'épargner les stocks endogènes de lipides et ne provoque pas d'augmentation d'insuline.
2.	La concentration osmotique des émulsions lipidiques est de 260 mOsm/l, elles peuvent donc être administrées par voie périphérique. L'ajout de lipides dans les mélanges nutritifs complets permet d'en diminuer la concentration osmotique : <ul style="list-style-type: none"> <li>• 80% de l'énergie apportée par du dextrose à 50%, 20% par des lipides : 862 mOsm/l</li> <li>• 20% de l'énergie apportée par du dextrose à 50%, 80% par des lipides : 535 mOsm/l</li> <li>• 5% de dextrose et solution de ringer lactate : 525 mOsm/l</li> <li>• Sang ou plasma : environ 300 mOsm/l</li> </ul>
3.	Le pH du mélange nutritif complet final comprenant des lipides est plus proche de 7 que ceux à base de dextrose et d'acides aminés excluant les lipides, cela permet d'apporter une charge en acides plus faible.
4.	Les patients ayant une fonction pulmonaire réduite sont susceptibles de développer une acidose respiratoire quand des solutions concentrées en dextrose sont administrées. Des solutions riches en lipides produisent moins de CO <sub>2</sub> à rejeter que celles concentrées en dextrose.

**Tableau 5 : Avantages des mélanges nutritifs complets riches en lipides (selon Hand et al.)**

#### 4. Précautions à prendre lors de l'utilisation d'émulsions lipidiques en réalimentation parentérale

##### a) Patients à surveiller quant à l'utilisation d'émulsions lipidiques

Les complications métaboliques de la réalimentation parentérale ne sont pas rares, mais la plupart d'entre elles peuvent être minimisées, voire évitées, en prenant quelques précautions.

Tout d'abord, la réalimentation parentérale doit se faire sur un individu dont les paramètres hémodynamiques et biochimiques ont été auparavant stabilisés.

Ensuite, il faut porter une attention particulière aux individus présentant une affection prédisposant à des complications métaboliques (Tableau 6). On va ainsi utiliser les émulsions lipidiques avec précaution chez des animaux présentant une concentration sérique importante en triglycérides, ayant une diminution de la capacité de clairance des lipides, ou souffrant d'une atteinte des fonctions hépatiques ou encore de pancréatite (Chandler, Grant Guilford, Payne-James 2000).

<b>Complication métabolique</b>	<b>Affection prédisposante</b>
<b>Hyperglycémie</b>	Diabète sucré, hyperadrénocorticisme
<b>Lipémie</b>	Pancréatite, hyperlipidémie idiopathique, diabète sucré, hyperadrénocorticisme
<b>Azotémie</b>	Maladie rénale
<b>Hyperammoniémie</b>	Insuffisance hépatique, shunt porto-systémique
<b>Syndrome de réalimentation (hypokaliémie, hypophosphatémie, hypomagnésiémie)</b>	Diabète sucré, privation alimentaire prolongée ou état de catabolisme

**Tableau 6 : Affections prédisposant aux complications métaboliques les plus fréquentes chez des animaux recevant une réalimentation parentérale (Silverstein, Hopper 2015)**

Un suivi biochimique et électrolytique est nécessaire et permet d'apporter des modifications lorsqu'un désordre apparaît (Tableau 7).

Complication	Modifications à apporter	Considérations concernant le patient
<b>Hyperglycémie</b>	Arrêter la perfusion et revérifier 2h plus tard Insulinothérapie sous-cutanée Modifier la source d'énergie : Augmenter la fraction de lipides Diminuer la fraction de glucose	Intolérance au glucose
<b>Hypokaliémie</b>	Ajouter du KCl ou KPO <sub>4</sub> Corriger la magnésiémie Modifier la source d'énergie : Augmenter la fraction de lipides Diminuer la fraction de glucose	Pertes digestives ou rénales Thérapie augmentant l'excrétion urinaire Insulinothérapie
<b>Hypophosphatémie Hyperlipidémie</b>	Ajouter du NaPO <sub>4</sub> ou KPO <sub>4</sub> Arrêter la perfusion et revérifier 2h plus tard Modifier la source d'énergie : Diminuer la fraction de lipides Augmenter la fraction de glucose	Diabète acido-cétosique Diminution de la clairance lipidique
<b>Phlébite</b>	Changer de cathéter et de site d'insertion Diminuer la concentration osmotique de la solution : Augmenter la fraction de lipides Diminuer la fraction de glucose Ajouter de l'héparine	Hydratation suffisante Infection au niveau de la phlébite
<b>Hyperkaliémie</b>	Changer de poche Diminuer la quantité de K <sup>+</sup>	Acidose, défaillance rénale, sepsis Thérapie augmentant l'excrétion urinaire Dysfonction hépatique, saignements au niveau du tractus digestif
<b>Hyperammoniémie</b>	Diminuer de 50% les quantités perfusées jusqu'à normalisation Changer de poche, diminuer la concentration en acides aminés Utiliser des acides aminés ramifiés	Dysfonction hépatique, saignements au niveau du tractus digestif
<b>Hypomagnésiémie</b>	Ajouter du MgSO <sub>3</sub>	Pertes au niveau du tractus digestif ou rénal Thérapie augmentant l'excrétion urinaire
<b>Hypoglycémie</b>	Supplémenter en Dextrose 50% jusqu'à normalisation Modifier les sources d'énergie : Diminuer la fraction de lipides Augmenter la fraction de glucose	Sepsis Insulinothérapie Insulinome
<b>Infection au niveau du site d'insertion du cathéter</b>	Changer le cathéter et son site d'insertion Faire une culture et un antibiogramme pour déterminer l'antibiotique à donner Panser le site atteint	Mauvais entretien du site Hydratation suffisante ? Infection endogène

**Tableau 7 : Complications métaboliques lors de nutrition parentérale et traitements (selon Hand et al.)**

## b) Couverture des besoins énergétiques

La réalimentation parentérale doit permettre de couvrir les besoins énergétiques de l'animal, mais sans pour autant les excéder.

Il était d'usage d'apporter aux patients des sources d'énergie en excès par rapport à leurs besoins, mais il a été progressivement mis en évidence que les complications métaboliques attribuées à la réalimentation parentérale étaient en fait liées à cet excès énergétique. Les recommandations en termes d'apport énergétique ont depuis été revues à la baisse, afin de couvrir strictement les besoins (Hand, Lewis 2000).

Une « hyperalimentation » suite à une anorexie augmente le catabolisme en dépassant les capacités de l'organisme à utiliser les sources d'énergie et cela conduit aux multiples effets indésirables métaboliques (hypokaliémie, hypophosphatémie, hyperglycémie, ...). Les publications relatant ce phénomène, aussi appelé syndrome de réalimentation, en médecine vétérinaire, sont encore rares et concernent essentiellement le chat chez lequel l'anorexie provoque la lipolyse et la protéolyse, ainsi que la perturbation des métabolismes de l'organisme. Lors d'une réalimentation riche en sources d'énergie (surtout lorsqu'il s'agit de glucides), l'augmentation de la sécrétion d'insuline entraîne un flux massif de glucose, de phosphore, de potassium et d'eau à l'intérieur des cellules. L'hypophosphatémie résultant s'accompagne d'une diminution importante de la synthèse des composés phosphorés (dont l'adénosine tri-phosphate) et induit donc un déficit cellulaire majeur (Yaguiyan-Colliard 2013). L'excès en sources d'énergie conduit également à une infiltration lipidique du foie et une hypercapnie (Silverstein, Hopper 2015).

Les conséquences sont multiorganiques et graves quant au pronostic vital à court terme. Il convient donc, afin de prévenir ce syndrome, de réalimenter avec précaution tout animal dénutri.

### c) Détérioration des émulsions lipidiques lors de mélange nutritif complet

Le risque d'incompatibilités physicochimiques entre les différents éléments qui composent les mélanges nutritifs complets existe. Le problème sans doute le plus notable est la détérioration de l'émulsion lipidique dans le mélange nutritif complet.

Dans les mélanges nutritifs complets, les gouttelettes lipidiques peuvent s'agréger pour former de plus grandes particules qui vont migrer vers la surface de la solution. Ce phénomène est appelé « écrémage » et conduit à la formation d'un liseré blanc en surface. Ce phénomène est réversible en mélangeant délicatement la solution et ne présente aucun danger pour le patient.

Cependant, lorsque la charge de surface des gouttelettes lipidiques est neutralisée, l'émulsion est déstabilisée définitivement et le processus de coalescence irréversible des particules lipidiques va conduire à la formation de deux phases (eau et huile) qui ne sont plus miscibles. Les solutions ayant subi ce phénomène présentent une coloration jaune foncé, soit sous la forme d'une bande en surface, soit sous la forme de gros globules parsemés dans la solution. Les poches présentant ces anomalies de couleurs ne doivent pas être administrées aux patients, qui risquent des embolies pulmonaires.

Ce phénomène de coalescence peut également être provoqué lorsque des cations divalents (calcium ou magnésium) sont ajoutés au mélange : leur charge positive peut déstabiliser la charge négative de surface des gouttelettes lipidiques. Il en est de même lorsque des solutions destinées à abaisser le pH des mélanges nutritifs complets à 5 ou en-dessous de 5 sont ajoutées.

En réalisant le mélange, il est important d'ajouter les lipides en dernier lorsqu'un grand volume de solution de pH plus élevé est déjà prêt dans la poche (Hand, Lewis 2000).

### d) Importance du contenant concernant la tolérance de l'émulsion lipidique

Le dispositif qui sert de contenant pour l'émulsion lipidique peut influencer sur la tolérance du patient vis-à-vis de l'émulsion.

Une étude rétrospective menée sur des nouveaux-nés prématurés humains ayant reçu une émulsion de type Intralipide® a permis de mettre en évidence une incidence d'hypertriglycéridémie supérieure chez ceux dont l'émulsion était dans un

contenant plastique par rapport à ceux dont l'émulsion était dans un contenant en verre. Les auteurs expliquent cela par une moindre élimination due à des globules lipidiques plus gros. Une étude *in vitro* dans des conditions similaires à la perfusion de lipides en néonatalogie a révélé une instabilité potentielle des émulsions lipidiques à 20% contenues dans des contenants en plastique plutôt qu'en verre.

Une étude menée par une équipe référente de Clermont Ferrand (Bagel Boithas et al. 2009, Europharmat) visait à évaluer les quantités de DEHP (*DiEthylHexyl Phthalate*), un plastifiant retrouvé dans les systèmes de perfusion et qui est progressivement retiré du marché car il s'agit d'un perturbateur endocrinien, relargué lors de la perfusion de lipide et d'émulsion lipidique, après 24 heures de contact avec le système de perfusion. Après une heure de contact, le relargage est très faible quelle que soit l'émulsion lipidique testée. Après 24 heures, le relargage est important avec Clinoléic<sup>®</sup> essentiellement, ainsi qu'avec Omegaven<sup>®</sup>. Aucune différence significative entre les émulsions contenant au moins 50% d'huile de soja n'ont été trouvées. Un relargage moins important est retrouvé avec Structolipide<sup>®</sup>, comparativement à Médialipide<sup>®</sup>. Le DEHP a une action pro-inflammatoire, ce qui pourrait réduire l'action anti-inflammatoire alléguée par certaines émulsions.

Une étude rétrospective *in vivo* a noté la survenue plus importante de cholestase lors de l'administration de nutrition parentérale avec des dispositifs de perfusion contenant du DEHP (Ségard et al. 2010).

##### 5. Intervention du prix dans le choix de l'émulsion lipidique utilisée

Ce critère de choix doit être pris en compte en médecine vétérinaire et est bien plus important qu'en médecine humaine. Les coûts de la nutrition parentérale en médecine vétérinaire sont minimisés du fait de la durée plus courte de la prise en charge du patient qu'en médecine humaine, de plus les mélanges nutritifs complets se limitent à apporter les nutriments nécessaires à court terme, sans prendre en compte certains éléments dont les carences mettent plus de temps à s'installer. Le prix de l'émulsion lipidique est également un moyen de limiter les coûts de la réalimentation parentérale (Chambrier, Laverjat, Boulétreau 2006).

## 6. Administration de la réalimentation parentérale et suivi

Il est recommandé pour la première journée de réalimentation parentérale de n'administrer que 50% des nutriments que l'on souhaite administrer quotidiennement de manière continue sur 24h. Si la réalimentation parentérale semble bien tolérée, on peut alors passer le deuxième jour à 100% des nutriments calculés afin de couvrir les besoins de l'animal.

L'utilisation d'une pompe à perfusion est recommandée afin de maîtriser les quantités administrées et d'avoir une pression suffisante lorsque les solutions de réalimentation parentérale sont très concentrées. On utilisera également un filtre (1,2 µm) placé sur le cathéter afin de prévenir l'embolisation des lipides.

L'administration des solutions se fait en général de manière continue, mais elle peut également être discontinuée pour respecter un rythme nyctéméral et limiter les risques liés à la présence d'une perfusion (la surveillance peut être relâchée la nuit si on arrête la réalimentation).

La solution utilisée pour la réalimentation parentérale ne doit être déconnectée de l'animal que pour changer la poche la contenant.

Idéalement, la réalimentation parentérale ne doit pas être interrompue avant que l'animal ait reçu 50% de ses besoins en nutriments, mais si cela est nécessaire, il est recommandé de rajouter du dextrose 5% à la fluidothérapie afin de prévenir une hypoglycémie.

Une attention particulière doit être portée au site d'implantation du cathéter afin de détecter rapidement des signes d'infection ou de phlébite.

Il est également important de surveiller les signes d'hydratation et de surcharge en fluides, étant donné qu'il n'est pas évident d'estimer la quantité de fluide persistant dans l'espace intraveineux après l'administration de la réalimentation parentérale (la solution étant composée majoritairement d'énergie métabolisable et d'eau libre).

La glycémie, la kaliémie et la natrémie doivent être mesurées quotidiennement afin de pouvoir prendre les mesures nécessaires pour ajuster ces paramètres (mise en place d'une insulinothérapie en cas d'hyperglycémie, ...).

A chaque fois que le microhématocrite est évalué, il est recommandé d'examiner le sérum ou le plasma afin d'estimer la présence d'une lipémie. De plus une biochimie sanguine et une numération formule sont recommandées au moins une fois par semaine une fois la réalimentation parentérale mise en place.

Les concentrations sériques en phosphore et magnésium doivent être évaluées à l'issue du premier jour de réalimentation parentérale et si elles ont diminué significativement, un suivi supplémentaire doit être mis en place afin d'ajuster la complémentation en ces éléments.

La mesure de l'ammoniémie peut être recommandée chez les animaux insuffisants hépatiques ou présentant des signes d'encéphalopathie hépatique (Silverstein, Hopper 2015).

La mise en place de la réalimentation parentérale nécessite un suivi rapproché du patient et n'est souvent réalisable qu'au sein de centres hospitaliers vétérinaires. Les émulsions lipidiques occupent un rôle privilégié dans la formulation des mélanges nutritifs administrés : elles permettent bien sûr d'apporter des acides gras, mais sont également une source très intéressante en énergie chez le patient malade, diminuent l'osmolarité des solutions permettant une administration par voie périphérique et leur permettent d'atteindre un pH plus proche des valeurs physiologiques. Cependant leur intérêt ne semble pas s'arrêter à la réalimentation parentérale et leur intégration dans des protocoles de réanimation en toxicologie est de plus en plus décrite. Nous allons le détailler dans la partie suivante.

### **III. La lipidothérapie**

La lipidothérapie consiste en la perfusion intraveineuse (IV) d'une émulsion lipidique à usage parentéral lors d'intoxication par des molécules lipophiles.

#### **A. Contexte de l'utilisation de la lipidothérapie**

##### **1. Historique de l'utilisation des émulsions lipidiques en réanimation**

L'utilisation des émulsions lipidiques a vu son début dans les années 1960 dans le cadre de la réalimentation parentérale en médecine humaine et en moindre mesure en médecine vétérinaire. Beaucoup plus récemment, une utilisation hors indication de ces émulsions lipidiques a émergé : ces dernières sembleraient efficaces dans le traitement de certaines intoxications par des molécules lipophiles. Cette nouvelle utilisation, la lipidothérapie, a dans un premier temps été instaurée en médecine humaine, dans le cadre du traitement d'urgence d'arrêts cardiaques provoqués par des anesthésiques locaux et ne répondant pas aux protocoles de réanimation classiques.

L'intérêt en toxicologie de la lipidothérapie a été documenté pour la première fois en 1998 par une étude menée par le Dr Weinberg. En effet, son équipe a démontré que l'administration d'émulsions lipidiques à des rats permettait de modifier le seuil d'apparition de symptômes liés à la cardiotoxicité de la bupivacaïne et ainsi que leur utilisation pouvait faire partie des méthodes de réanimation. Des résultats similaires ont pu être mis en évidence en 2003 dans une étude incluant 12 chiens lors de cardiotoxicité induite par la bupivacaïne (Fernandez et al. 2011).

A partir de là, d'autres études expérimentales et des cas cliniques concernant l'utilisation des émulsions lipidiques dans le cadre du traitement des effets indésirables dus à des surdosages en anesthésiques locaux ont vu le jour. Finalement, en 2006, un premier cas relatant l'utilisation de la lipidothérapie en tant que traitement d'urgence d'une détresse cardiovasculaire suite à un surdosage en bupivacaïne chez un humain est décrit. Suivent de nombreux autres cas rapportant l'utilisation bénéfique de la lipidothérapie chez l'Homme (Fernandez et al. 2011).

Bien qu'il soit compliqué de prouver l'efficacité de la lipidothérapie dans le cadre de la toxicité des anesthésiques locaux par un essai clinique randomisé et contrôlé, étant donné les situations d'urgence vitale durant lesquelles ce traitement

est utilisé, elle est recommandée par un certain nombre d'organismes médicaux, tels que le centre antipoison de l'Etat de Washington, l'association des anesthésistes de Grande Bretagne et d'Irlande, la société des anesthésistes d'Amérique, ... (Fernandez et al. 2011 et Gwaltney-Brant, Meadows 2012).

Pour le moment, les recommandations publiées concernant la lipidothérapie en médecine humaine sont strictement limitées au traitement des symptômes de toxicité systémique liée aux anesthésiques locaux (Kaplan, Whelan 2012). Globalement, deux protocoles sont publiés, l'un sur le site de la Société française d'anesthésie et de réanimation (Sfar) et l'autre sur le site de l'*American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine* (ASRA). Ces protocoles diffèrent par les doses initiales d'émulsions lipidiques à administrer et la présence ou non de perfusion continue d'entretien (CRI, *continuous rate infusion*) (Tableau 8) (Nouette-Gaulain et al. 2014).

L'évaluation expérimentale de l'efficacité de la lipidothérapie dans le traitement d'intoxications par d'autres molécules lipophiles est quant à elle en retard. Cependant, une série de cas en médecine humaine et vétérinaire ont été publiés très récemment mettant en avant l'utilisation avec succès des émulsions lipidiques lors d'intoxications par de nombreuses autres molécules lipophiles : lactones macrocycliques, drogues psychotropes (clomipramine, bupropion, ...), bêta-bloquants, inhibiteurs des canaux calciques, ... (Fernandez et al. 2011).

Le premier cas clinique rapportant l'utilisation de la lipidothérapie en médecine vétérinaire a été décrit par Crandell et al en 2009 : une émulsion lipidique à 20% a été utilisée pour traiter un chiot femelle Jack Russell Terrier de 16 semaines intoxiquée à la moxidectine. Dans ce cas, en plus du traitement de soutien mis en place habituellement, un bolus intraveineux (IV) de 2ml/kg a été administré, suivi d'une perfusion continue d'entretien à un débit de 4 mL/kg/h IV (0,07mL/kg/min) pendant 4 heures (protocole se rapprochant des recommandations de l'ASRA). Ce traitement a été initié 10 heures après l'exposition au toxique et suite à cela, une amélioration du statut neurologique et de la capacité à déglutir ont pu être observée. Un second bolus a été administré environ 10 heures plus tard (0,5 mL/kg, IV, sur 30 minutes). A la suite de ce bolus, le chiot était à nouveau ambulateur avec une très légère ataxie persistante (Fernandez et al. 2011).

Depuis, d'autres cas cliniques ont été rapportés et des centres antipoison ont mis en ligne des recommandations concernant la lipidothérapie. Un site internet a été créé afin de permettre aux vétérinaires et médecins d'échanger leurs expériences concernant la mise en pratique de la lipidothérapie (<http://www.lipidrescue.org>) (Gwaltney-Brant, Meadows 2012).

Paramètres	Protocole de lipidothérapie (Intralipide® 20%) publié sur le site de la Sfar	Protocole de lipidothérapie (Intralipide® 20%) publié sur le site de l'ASRA
Dose initiale	Bolus initial de 3ml/kg IV	Bolus initial de 1,5ml/kg IV sur 1 min
Perfusion continue	Une perfusion continue d'entretien n'est pas indispensable	Perfusion continue d'entretien de 0,25ml/kg/min, possible jusqu'à 0,5ml/kg/min en cas de collapsus
Répétition du bolus	-	Répéter le bolus 1 ou 2 fois en cas de collapsus cardiovasculaire persistant
Durée	-	Perfusion continue au moins 10 min après le retour à un équilibre hémodynamique satisfaisant
Dose maximale	-	Eviter de dépasser la dose maximale de 10ml/kg au cours des 30 premières minutes
Durée de surveillance	Un minimum de 6h de surveillance rythmique est recommandé	Surveillance prolongée >12h, justifiée par un risque de récurrence à l'arrêt de la lipidothérapie

**Tableau 8 : Protocole d'administration d'émulsions lipidiques intraveineuses selon la Société française d'anesthésie et de réanimation et l'American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine (selon Nouette-Gaulain et al. 2014)**

## 2. La lipidothérapie en réanimation féline

### a) De nombreux cas cliniques publiés

L'utilisation des émulsions lipidiques en réanimation féline est en plein essor depuis la dernière décennie, et de nombreux cas cliniques rapportant l'intérêt de la lipidothérapie dans le traitement d'intoxications par des molécules lipophiles peuvent être recensés.

L'un des exemples le plus connu des vétérinaires de molécule lipophile pouvant provoquer une intoxication chez le chat est la perméthrine, contenue la plupart du temps dans des pipettes antiparasitaires pour chien et provoquant des troubles neurologiques chez le chat. Plusieurs cas cliniques d'intoxications à la perméthrine traitées à l'aide de la lipidothérapie ont été rapportés.

Selon Ceccherini et al. (2015), cette nouvelle thérapie d'urgence permet de raccourcir la durée d'hospitalisation des chats intoxiqués à la perméthrine. En effet, dans leur article, ces chercheurs ont comparé la durée d'hospitalisation des chats lors d'intoxication à la perméthrine pris en charge ou non par une lipidothérapie. Leur article rapporte le cas de 4 chats intoxiqués à la perméthrine et pour lesquels la lipidothérapie a été mise en place de manière précoce : la totalité des chats était apte à sortir de la clinique en 24h. Ces durées sont comparées avec celles présentées dans une autre étude datant de 2010, publiée par Boland et Angles : la durée moyenne d'hospitalisation en cas d'intoxication à la perméthrine est de 3 jours sans mise en place de lipidothérapie, soit 2 jours supplémentaires.

Cette observation converge avec celle faite par Kuo, Odunayo (2013) : les deux chats pris en charge pour intoxication à la perméthrine avec mise en place de lipidothérapie étaient aptes à rentrer en moins de 24 heures (12 et 17 heures).

Le tableau suivant (Tableau 9) recense les différents cas cliniques publiés à ce jour et accessibles en ligne concernant l'utilisation de la lipidothérapie en cas d'intoxication par des molécules lipophiles chez le chat, mais son application semble n'être qu'à ses débuts.

Références	Commémoratifs et anamnèse	Clinique lors de la présentation	Prise en charge « traditionnelle »	Lipidothérapie	Remarques
<i>Infusion of a lipid emulsion to treat lidocaine intoxication in a cat.</i> (O'Brien et al. 2010)	Mâle castré européen, 5ans, 6,8kg  Injection SC de lidocaïne (140mg, soit 20 mg/kg) pour le débridement d'une plaie au niveau du membre pelvien gauche	30 minutes suivant l'injection de lidocaïne : léthargie sévère, décubitus latéral, détresse respiratoire et œdème pulmonaire, arythmie cardiaque, hypovolémie	- Oxygénothérapie - Fluidothérapie : Ringer Lactate 3,3mL/kg/h	Emulsion lipidique à 20% (Lyposyn II) : Bolus de 1,5mL/kg IV sur 30 minutes	Amélioration notable des variables cardiovasculaires et de l'état de conscience suite à la lipidothérapie  Pas d'effets secondaires détectés à l'hématologie, à la radiographie thoracique ou au scanner.
<i>Use of intravenous lipid therapy in three cases of feline permethrin toxicosis.</i> (Haworth, Smart 2012)	Femelle stérilisée européenne, 9 mois, 3,8kg  J0 : Application d'un spot-on de 8mL à base de perméthrine (400g/L, soit 842mg/kg) et pyriproxifène (3g/L, soit 6,3mg/kg)	Présentée 10 heures après application du topique : myoclonies légères à modérées, tachycardie (240bpm)	- bain au liquide vaisselle - methocarbamol IR : 44mg/kg le 1 <sup>er</sup> jour, 53mL/kg puis 45mL/kg q30min IV le 2 <sup>ème</sup> jour (231,5 mg/kg sur 3h) - fluidothérapie - Propofol IV : 1,3mg/kg, 4 x en 2h le 2 <sup>ème</sup> jour - complémentation en potassium - réchauffement - CRI de propofol 0,1mg/kg/min, intubation le 3 <sup>ème</sup> jour	J4 : trémulations faciales légères persistantes - arrêt de la CRI de propofol et de la complémentation en potassium - Emulsion lipidique 20% (Intralipide®) Bolus 1,5mL/kg IV sur 30min, puis CRI à 0,25 mL/kg/min sur 45min (total de 48,5mL)	Contraintes financières  Extubation et récupération sans incident dans les 90 minutes après l'initiation de la lipidothérapie.  Charbon activé (20mL) donné par voie orale pour éviter une éventuelle recirculation de la perméthrine  Persistance de très légères trémulations des oreilles (méthocarbamol IV 53mg/kg).  Sortie J5.
	Femelle stérilisée européenne, 2 ans, 4,2kg  Application d'un spot-on de 2mL à base de perméthrine (400g/L, soit 190mg/kg) et pyriproxifène (3g/L, soit 1,4mg/kg)	Présentée 8 heures après application du topique : Myoclonies modérées à sévères (chat ambulateur), sans autre anomalie à l'examen clinique d'admission	- Fluidothérapie IV : 9mL/kg/h pendant 1h, puis 4,5 mL/kg/h - Methocarbamol IV : 34 mg/kg, puis répété à 3 reprises en 2h (total de 116mg/kg en 4h) - bain au liquide vaisselle	Emulsion lipidique 20% (Intralipide®) : Bolus 1,5mL/kg IV sur 90min puis 0,25mL/kg/min sur 30min (total de 36mL)	Amélioration marquée des trémulations suite à la deuxième séance de lipidothérapie Rentre 9h après la 2 <sup>ème</sup> séance de lipidothérapie.

**Tableau 9 : Cas rapportés de lipidothérapie lors d'intoxications par des molécules lipophiles chez le chat**

Références	Commémoratifs et anamnèse	Clinique lors de la présentation	Prise en charge « traditionnelle »	Lipidothérapie	Remarques
<i>Use of intravenous lipid therapy in three cases of feline permethrin toxicosis.</i> (Haworth, Smart 2012)	Femelle entière européenne à poils longs, 1 an, 6kg  Application d'un spot-on de 2mL à base de perméthrine (400g/L, soit 133mg/kg) et pyriproxifène (3g/L, soit 1mg/kg)	Présentée 15 heures après application du topique : Myoclonies généralisées, hyperesthésie, ataxie	- Fluidothérapie IV : 4mL/kg/h - méthocarbamol IV : 40mg/kg - bain au liquide vaisselle	Emulsion lipidique 20% (Intralipide®) : 0,25mL/kg/min sur 1h (total de 90mL)	Amélioration des symptômes dans les heures qui suivent l'initiation de la lipidothérapie. Rentre 7h après initiation de la lipidothérapie
<i>Successful treatment of permethrin toxicosis in two cats with an intravenous lipid administration.</i> (Brückner, Schwedes 2012)	Femelle stérilisée Maine Coon, 3 ans, 4,7kg  Application d'un spot on de 2mL à base de perméthrine 74,4% (Exspot, Intervet)	Présentée 10 heures après application du topique : Décubitus latéral, hypersalivation, myoclonies généralisées, hyperthermie, tachycardie et tachypnée	- Fluidothérapie : RL 6mL/kg/h - Diazepam IV - Bain avec un détergent doux - Propofol IV : 4mg/kg - phénobarbital IV 4mg/kg - furosémide IV 2mg/kg - pentobarbital IV : bolus 2mg/kg puis CRI 1-6mg/kg/h (dose initiale à 6mg/kg/h)	Emulsion lipidique 20% (ClinOleic 20%, Baxter), environ 24h puis 48h après application du topique Bolus de 2mL/kg puis CRI 4mL/kg/h pendant 4h	La lipidothérapie a permis la diminution progressive de la CRI de pentobarbital, puis le sevrage au bout de 24h. Rentre au bout de 4 jours
	Mâle castré européen, 9 ans, 3,9kg  Application d'un spot on de 2mL à base de perméthrine 74,4% (Exspot, Intervet)	Présenté 8h après application du topique : Ataxie puis décubitus latéral, hypersalivation, myoclonies généralisées, absence de réponse aux stimuli externes, tachycardie et tachypnée légères	- Fluidothérapie : RL - Diazepam IV - Propofol IV - Bain avec un détergeant doux - Pentobarbital IV : bolus 2mL/kg puis CRI 1-6mg/kg/h (dose initiale à 6mg/kg/h)	Emulsion lipidique 20% (ClinOleic 20%, Baxter), initiée 9h après application du topique Bolus de 2mL/kg puis CRI 4mL/kg/h pendant 4h	Diminution de la CRI de pentobarbital possible dès 2h après initiation de la lipidothérapie. Sevrage au bout de 30h après présentation. Une seule session de lipidothérapie en regard des améliorations observées

**Tableau 9 : Cas rapportés de lipidothérapie lors d'intoxications par des molécules lipophiles chez le chat**

Références	Commémoratifs et anamnèse	Clinique lors de la présentation	Prise en charge « traditionnelle »	Lipidothérapie	Remarques
<i>Intoxication à la moxidectine chez le chat traitée par perfusion lipidique.</i> (Kammerer et al. 2013)	Mâle entier européen, 6 mois, 2,9kg  Application en fin de matinée d'un spot-on à base de moxidectine et d'imidaclopride dans sa présentation « grand chien » (10-25kg) (soit 21,5mg/kg de moxidectine, 86mg/kg d'imidaclopride)	Présenté en fin d'après-midi : Troubles de la démarche puis état comateux, hypothermie (35,6°C), mydriase bilatérale, myoclonies	- diazépam IV : 1mg/kg - Tapis chauffant - Fluidothérapie IV : solution isotonique de NaCl 0,9%	Emulsion lipidique 20% (Intralipide®) : Bolus 1,5mL/kg en 10min Puis CRI à 0,25mL/kg/min pendant 30min Répété le lendemain.	Amélioration clinique sensible dès le lendemain, mais persistance de quelques myoclonies qui débouche sur une deuxième session de lipidothérapie.  Rentre 24h après la 2 <sup>ème</sup> session de lipidothérapie
<i>Adjunctive therapy with intravenous lipid emulsion and methocarbamol for permethrin toxicity in 2 cats.</i> (Kuo, Odunayo 2013)	Femelle entière européenne, 6 mois, 3kg  Application de la moitié d'un spot on pour chien de 10 à 25kg contenant 40% de perméthrine (Advantix)	Présentée 18 heures après application du topique : Décubitus latéral, myoclonies généralisées, hyperesthésie	- Bain au savon doux - Méthocarbamol IV : 56mg/kg lors du début de la CRI d'Intralipide, puis 43mg/kg au bout de 30min - Fluidothérapie : RL, normocomplémenté en potassium - Chauffage	Emulsion lipidique 20% (Intralipide®) administrée dès l'admission : bolus IV 2,5mL/kg sur 5 min puis CRI 0,33mL/kg/min sur 1h	Amélioration clinique perceptible durant la lipidothérapie  Sorti au bout de 2 jours
	Mâle entier européen, 18 mois, 3,7kg  Possible ingestion et contact direct avec un insecticide à base de perméthrine mis sur le sol de la cuisine	Présenté 20h après application du toxique dans la cuisine : Décubitus latéral, poils humides, dyspnée respiratoire, myoclonies généralisées, hypersalivation, absence de réponse aux stimuli externes, hyperthermie, tachycardie, muqueuses pâles et hypovolémie, hypoglycémie	Jour 1 : - méthocarbamol IV : 81mg/kg puis 27mg/kg puis 81mg/kg - midazolam IV : 0,68mg/kg - bain à l'eau tiède et au détergent doux - diazepam 0,6 mg/kg IV - fluidothérapie : RL 3,4mL/kg/h Jour 2 : - méthocarbamol 33mg/kg PO q8h	Jour 1 : Lipidothérapie : Bolus 2,2mL/kg IV puis CRI 0,27mL/kg/min en 2h15 Jour 2 : Lipidothérapie 7h suivant la précédente : 0,27mL/kg/h sur 1h	Contraintes financières  Diminution de l'intensité des myoclonies dès 15min après initiation de la lipidothérapie  Disparition totale des myoclonies dès jour 3, rentre chez lui jour 4 pour des questions de disponibilité de ses propriétaires

**Tableau 9 : Cas rapportés de lipidothérapie lors d'intoxications par des molécules lipophiles chez le chat**

Références	Commémoratifs et anamnèse	Clinique lors de la présentation	Prise en charge « traditionnelle »	Lipidothérapie	Remarques
<i>Intravenous lipid emulsion for treating permethrin toxicosis in a cat.</i> (DeGroot 2014)	Mâle castré, européen, 2 ans  Application d'un spot on (Zodiac PowerSpot) pour chien contenant de la perméthrine (45%) et du sméthoprène (2,9%)	Présenté 2h suivant l'application du spot on : Crise d'épilepsie, myoclonies, hypersalivation	Etape 1 : - bain au shampoing doux - Administrations de 20mL de suspension contenant 20% de charbon activé PO - fluidothérapie : RL, débit d'entretien - méthocarbamol IV : 250mg/kg administré sur 2h	Etape 2 : émulsion lipidique 20% (Intralipide®) Bolus 1,5mL/kg puis CRI 0,25mL/kg/min sur 1h Etape 3 : persistance de tremblements J2 Lipidothérapie 0,25mL/kg/min sur 1h	Contraintes financières  Diminution de l'intensité des tremblements suite aux premières et secondes sessions de lipidothérapie Interruption des traitements au bout de 36h, puis retour à la maison 42h après présentation
<i>Use of IV lipid emulsion for treatment of ivermectin toxicosis in a cat.</i> (Kidwell et al. 2014)	Mâle castré européen, 1an, 4,04kg  Ingestion accidentelle d'une quantité inconnue d'anthemintique pour chevaux à base d'ivermectine	Présenté 4h suite à l'ingestion accidentelle : Décubitus latéral, léthargie, tachycardie, amplitude respiratoire augmentée, hyperesthésie	1 <sup>er</sup> centre vétérinaire : - fluidothérapie IV : cristalloïde isotonique (bolus de 10mL/kg suivi de 1,5mL/kg/h) Transfert dans un 2ème centre vétérinaire le lendemain (24h après ingestion du toxique) : - oxygénothérapie - réchauffement - fluidothérapie IV : cristalloïde isotonique 1,5mL/kg	Dans le 2ème centre vétérinaire : J1 : émulsion lipidique 20% (Intralipide®) : Bolus 4mL/kg puis CRI à 3mL/kg/h pendant 4h J2 : lipidothérapie 3mL/kg/h pendant 2h	Lipémie marquée suite à la 1 <sup>ère</sup> session de lipidothérapie, mais amélioration de la respiration et de l'hyperesthésie Suite à la 2 <sup>ème</sup> session de lipidothérapie, alimentation possible par voie orale 72h après ingestion du toxique, le chat se tient debout malgré une ataxie légère  Rentre 96h après ingestion, disparition totale des troubles neurologiques 5j après la sortie
<i>Intravenous lipid emulsion and dexmedetomidine for treatment of feline permethrin intoxication : a report from 4 cases.</i> (Ceccherini et al. 2015)	Femelle stérilisée européenne, 5ans, 2,5kg  Application d'un spot on de 1mL à base de perméthrine (500g/L, soit 200mg/kg) et d'imidaclopride (1g/L) pour les chiens de 4-10kg (Advantix, Bayer)	Présenté 2h suivant l'application du spot on : convulsions, myoclonies, tachypnée	- bain au shampoing doux - fluidothérapie RL 6ml/kg/h - bolus de propofol à 1mg/kg - dexmédétomidine IV 1µg/kg - oxygénothérapie au masque - amoxicilline acide clavulanique IV 12,5 mg/kg - ranitidine 2mg/kg	Emulsion lipidique 20% (Intralipide®) : Bolus 2mL/kg sur 3 min puis CRI à 4mL/kg/h pendant 3h puis à 2mL/kg/h pendant 2h	2h après initiation de la lipidothérapie : réduction des spasmes faciaux, de la fréquence respiratoire, mais animal toujours inconscient. 5h après le début de la lipidothérapie, amélioration notable des symptômes neurologiques  Sortie 26h après admission.

**Tableau 9 : Cas rapportés de lipidothérapie lors d'intoxications par des molécules lipophiles chez le chat**

Références	Commémoratifs et anamnèse	Clinique lors de la présentation	Prise en charge « traditionnelle »	Lipidothérapie	Remarques
<i>Intravenous lipid emulsion and dexmedetomidine for treatment of feline permethrin intoxication : a report from 4 cases.</i> (Ceccherini et al. 2015)	Femelle stérilisée européenne, 14ans, 5kg Application d'un spot on à base de perméthrine (1250mg/pipette, soit 250mg/kg) et d'imidaclopride (1250mg/pipette) pour les chiens de 4-10kg (Advantix)	Présentée 1/2h suite à l'application du spot on : Paralyse, tremblements musculaires, hypersalivation	<ul style="list-style-type: none"> <li>- diazepam 1mg/kg IR</li> <li>- bain au liquide vaisselle</li> <li>- dexmédétomidine 10µg/kg IM</li> <li>- oxygénothérapie au masque</li> <li>- Fluidothérapie : RL 5mL/kg/h</li> <li>- phenobarbital 2mg/kg IM</li> <li>- ranitidine 2mg/kg IV</li> </ul>	Emulsion lipidique à 20% (Intralipide®) : Bolus 1mL/kg sur 5 min puis CRI à 5mL/kg/h pendant 3h puis à 2mL/kg/h pendant 6h	3h après initiation de la lipidothérapie, diminution des myoclonies et convulsions. 6h après initiation de la lipidothérapie, amélioration notable des symptômes neurologiques. Sortie le lendemain de l'admission
	Mâle entier européen, 2 ans, 3kg Application d'un spot on de 1mL à base de perméthrine (500g/L, soit 167mg/kg) et d'imidaclopride (1g/L) pour les chiens de 4-10kg (Advantix, Bayer)	Présentation le lendemain de l'administration du spot on (dans la matinée) : Convulsions, myoclonies	<ul style="list-style-type: none"> <li>- diazepam IV (dose non connue)</li> <li>- propofol 1mg/kg IV q3h sur 1 après-midi</li> <li>Pas d'amélioration, référé :               <ul style="list-style-type: none"> <li>- oxygénothérapie</li> <li>- réchauffement de l'animal</li> <li>- fluidothérapie : RL à 6 mL/kg/h</li> <li>- midazolam 0,3 mg/kg IV</li> </ul> </li> <li>- Dexmédétomidine 1µg/kg IV suivi d'une CRI à 0,5µg/kg/h sur 6h</li> <li>- amoxicilline-acide clavulanique 12,5 mg/kg SC</li> </ul>	Dans le centre de référé 21h après administration du spot on : Emulsion lipidique à 20% (Intralipide®) Bolus à 2mL/kg IV en 5 min puis CRI à 4mL/kg/h pendant 6h	2 <sup>ème</sup> jour d'hospitalisation : dysphagie, ataxie jusqu'au soir. Sortie le 4 <sup>ème</sup> jour de d'hospitalisation avec un traitement hépatoprotecteur. Présence d'une lipémie Administration d'antibiotiques dans l'hypothèse d'une diminution des défenses immunitaires liée à la lipidothérapie (mort des lymphocytes et des neutrophiles)
	Femelle stérilisée européenne, 6 ans, 3,5kg Application d'un tiers de spot on à base de perméthrine (1250mg/pipette, soit 119mg/kg) et d'imidaclopride (250mg/pipette) pour les chiens de 10-25kg (Advantix, Bayer)	Le seul des 3 chats à présenter des symptômes neurologiques : myoclonies et tremblements	<ul style="list-style-type: none"> <li>- diazepam IR (dose non connue)</li> <li>- Dexmédétomidine 10µg/kg IM</li> <li>Référé :               <ul style="list-style-type: none"> <li>- fluidothérapie : RL 20mL/kg/h</li> <li>- oxygénothérapie</li> <li>- bain au détergent doux</li> <li>- phénobarbital 2mg/kg IM</li> <li>- ranitidine 2mg/kg IV</li> <li>- acetyl-cystéine 70mg/kg IV</li> </ul> </li> <li>- amoxicilline-acide clavulanique 12,5mg/kg</li> </ul>	Dans le centre de référé : émulsion lipidique 20% (Intralipide®) : Bolus 2mL/kg sur 5 min puis CRI à 2mL/kg/h pendant 4h	Référé car présence d'un syndrome de Claude Bernard Horner et persistance des myoclonies Amélioration notable 4h après initiation de la lipidothérapie. Sortie dès le lendemain de l'admission avec un traitement hépatoprotecteur et de l'amoxicilline-acide clavulanique pour une semaine Présence d'une lipémie Administration d'antibiotiques dans l'hypothèse d'une diminution des défences immunitaires liée à la lipidothérapie

**Tableau 9 : Cas rapportés de lipidothérapie lors d'intoxications par des molécules lipophiles chez le chat**

Références	Commémoratifs et anamnèse	Clinique lors de la présentation	Prise en charge « traditionnelle »	Lipidothérapie	Remarques
Intoxication à l'ivermectine chez un chaton gérée par perfusion lipidique (Monge et al. 2016)	Mâle entier sphinx, 4 mois, 2kg  Ingestion de 4 comprimés en 2 prises à 24h d'intervalle d'Eraquell Tabs (Ivermectine, dose totale de 40mg/kg) pour chevaux en automédication	Dans les heures suivant la 2 <sup>ème</sup> ingestion :  Hyperthermie, état de stupeur, hyperesthésie, opisthotonos, tremblements généralisés, mydriase aréflexive  Hyperkaliémie	Chez son vétérinaire traitant :  - diazepam 2mg/kg IR  Référé au service d'urgences du CHUV de Nantes :  - perfusion : NaCl complété en potassium (40mmol/l) 2ml/kg/h  - une dizaine d'injections de diazepam IV 0,5mg/kg à 20min-2h d'intervalle sur 36h d'hospitalisation  - nursing : cage confortable, changement de décubitus, gel ophtalmique lubrifiant, vidange de la vessie par taxis	Mise en place dès les 1 <sup>ère</sup> heures d'hospitalisation au CHUV, émulsion lipidique 20% : (Intralipide®)  Bolus à 1,5ml/kg sur 1 min puis CRI à 0,5ml/kg/min sur 1 h et répétée 6 fois à 0,5ml/kg/min sur 30 min pendant les 60 premières heures d'hospitalisation	Intoxication sévère avec signes neurologiques persistants, a nécessité de nombreuses injections de diazepam et plusieurs séances de lipidothérapie, malgré une lipémie dès la 2 <sup>ème</sup> séance  Récupération d'un état de conscience normal au bout de 72h  Rentre chez ses propriétaires au bout de 5 jours d'hospitalisation ua CHUV de Nantes, malgré la persistance d'une légère ataxie.  Démarche normale dans les jours qui suivent son retour.

**Tableau 9 : Cas rapportés de lipidothérapie lors d'intoxications par des molécules lipophiles chez le chat**

## b) De rares études cliniques

Au contraire des nombreux cas cliniques rapportant la mise en pratique de la lipidothérapie, très peu d'études cliniques prouvant l'efficacité de la lipidothérapie sont, à ce jour, disponibles.

A notre connaissance, une seule étude clinique visant à déterminer les bénéfices de la lipidothérapie dans le cadre du traitement d'une intoxication à une molécule lipophile chez le chat a été publiée : il s'agit d'une étude australienne publiée en 2015 par Peacock et al. (2015) évaluant l'efficacité de la lipidothérapie dans la prise en charge des intoxications à la perméthrine chez le chat.

Il s'agit d'une étude prospective, multicentrique, randomisée et contrôlée versus placebo se déroulant en Australie, à la fois dans l'hôpital vétérinaire universitaire de Murdoch et dans 12 hôpitaux vétérinaires privés. 36 chats ont été inclus dans cette étude entre Mars 2011 et Juin 2012.

Un système de classification clinique des chats intoxiqués par la perméthrine a été au préalable défini et validé. Celui-ci comprend 6 stades allant de A à F, le stade A correspondant à une absence de symptômes, tandis que le stade F correspond à une atteinte grave. Il a été défini qu'au stade B, les animaux sont aptes à rentrer chez leur propriétaire.

Des kits contenant les dossiers de suivi, les informations pour le vétérinaire et les propriétaires des animaux inclus dans cette étude, ainsi que les traitements distribués au hasard pour les différents animaux (Chlorure de sodium 0,9% ou émulsion lipidique à 20% - Intralipid®) ont été remis aux différents vétérinaires impliqués dans l'étude. Cette étude n'a donc pas été faite en aveugle.

Les chats présentés suite à l'application de spot on à base de perméthrine dans les différentes structures participant à l'étude ont donc été pris en charge selon le protocole suivant :

- Prise en charge initiale afin de stabiliser l'animal :
  - méthocarbamol en traitement des myoclonies : dose initiale de 40mg/kg IV,
  - diazepam en traitement des convulsions : dose initiale de 0,5-1mg/kg IV,
  - décontamination cutanée : tonte des poils souillés par l'application du spot on et bain à l'eau tiède et au liquide vaisselle

- Après le bain, le traitement randomisé est initié : 15mL/kg du traitement (NaCl 0,9% ou Intralipid® 20%) est administré par voie intraveineuse sur 60 minutes, ce qui équivaut à un débit de 0,25 mL/kg/min.
- L'utilisation de traitements supplémentaires et la mise en place d'une fluidothérapie sont laissées à la discrétion du clinicien et sont enregistrés.

Les stades cliniques des animaux sont évalués, selon le système de classification établi auparavant, lors de leur présentation, après le bain, après l'administration du traitement randomisé puis toutes les 3 heures pendant 12 heures et enfin toutes les 6 heures jusqu'à la fin de leur hospitalisation. Le temps écoulé entre le moment de l'application du spot on et celui de la présentation de l'animal à la structure vétérinaire, le temps écoulé entre la présentation de l'animal et le stade clinique B, ainsi que la durée de l'hospitalisation sont évalués.

Initialement l'étude prévoyait d'enrôler 130 chats, mais elle s'est arrêtée dès que les auteurs ont pu mettre en évidence un effet bénéfique des émulsions lipidiques afin de ne pas léser les chats assignés au traitement NaCl 0,9%. Au final, 14 chats ont été inclus dans le groupe « contrôle » (administration de NaCl 0,9%) et 20 dans le groupe « émulsion lipidique » (administration d'Intralipide® 20%), les caractéristiques des deux populations étant sensiblement les mêmes.

Une différence significative a été observée concernant l'évolution du stade clinique des chats : en effet ceux du groupe « émulsion lipidique » atteignent plus rapidement des stades cliniques moins inquiétants et le stade B que ceux qui appartiennent au groupe « contrôle ». Cependant, aucune différence significative n'a pu être observée concernant la durée d'hospitalisation des animaux des deux groupes, mais cela pourrait s'expliquer par des facteurs extrinsèques à l'étude (disponibilité des propriétaires, ...). Cette étude conclut donc à une efficacité de la lipidothérapie en traitement adjuvant lors d'intoxication à la perméthrine chez le chat. (Peacock et al. 2015)

Une seconde étude clinique concernant la lipidothérapie utilisée lors d'intoxication par des molécules lipophiles a été publiée en France en 2015 par Jourdan et al. L'objectif de cette étude est de décrire le devenir de 20 chats intoxiqués par un surdosage d'ivermectine et dont le traitement comprend une lipidothérapie. Les chats qui ont été inclus dans cette étude ont été présentés pour l'application accidentelle d'un spot on à base d'ivermectine (dose d'ivermectine de 4mg/kg).

Sur les chats asymptomatiques, deux protocoles de lipidothérapie ont été initiés : 16 chats ont reçu un bolus seul d'émulsion lipidique à 1,5mL/kg, tandis qu'un bolus à 1,5mL/kg suivi d'une perfusion d'entretien continue à 0,25mg/kg/min sur 30 minutes ont été administrés à 4 chats.

6 des 16 chats n'ayant reçu qu'un bolus d'émulsion lipidique ont développé des signes cliniques liés à l'intoxication à l'ivermectine et selon l'intensité des symptômes et leur durée, 3 ont été considérés comme atteints modérément et les 3 autres sévèrement. La lipidothérapie a été poursuivie chez ces animaux jusqu'à résolution totale des symptômes. Ainsi, l'administration précoce d'un bolus d'émulsion lipidique suivi d'une CRI sur 30 minutes semble plus efficace qu'un bolus seul pour modérer les symptômes associés à une intoxication à l'ivermectine (Jourdan et al. 2015).

### c) Modalités d'emploi en pratique

L'administration des émulsions lipidiques se fait par une autre voie veineuse que celle utilisée pour la fluidothérapie et l'administration d'autres médicaments, mais elle peut être injectée en utilisant le même type de matériel que pour les autres perfusions intraveineuses (cathéter et tubulure). La veine céphalique est suffisante pour la lipidothérapie, mais il est préférable de choisir une veine de diamètre important afin de minimiser le risque potentiel d'embolies lipidiques. Celui-ci est également réduit lorsque l'émulsion lipidique choisie contient des gouttelettes lipidiques présentant un diamètre inférieur à 0,5µm.

Dans la majorité des cas rapportés, le protocole de lipidothérapie utilise des émulsions lipidiques à 20% (dont l'Intralipide® 20%) et repose sur l'administration d'un premier bolus de charge de 1,5 à 4 ml/kg sur une minute suivi d'une perfusion continue d'entretien à la dose de 0,25 à 0,5 ml/kg/min sur une durée de 30 à 60 minutes (Fernandez et al. 2011)(Kaplan, Whelan 2012).

L'administration peut être renouvelée selon les mêmes modalités 12 à 24 heures plus tard si les symptômes persistent. Si la mise en place d'une perfusion continue d'entretien n'est pas possible, l'administration répétée de bolus à 1,5ml/kg toutes les 4-6h durant les premières 24-30h semble également avoir montré des résultats (Fernandez et al. 2011).

Une contre-indication à la poursuite de la lipidothérapie est un sérum lipémique ou hémolysé. Chez l'homme, il est préférable de ne pas dépasser 8ml/kg/j, en raison d'un risque de syndrome de surcharge graisseuse. Par extrapolation, la même recommandation est appliquée au traitement des carnivores domestiques. (Gwaltney-Brant, Meadows 2012)(Kidwell et al. 2014). Fernandez et al recommandent quant à eux de ne pas dépasser 7ml/kg/j.

Cette limite d'utilisation est à moduler en fonction de la balance bénéfico-risque : celle-ci est favorable à l'utilisation des émulsions lipidiques dans des cas d'intoxication sévère dont le pronostic vital est engagé. Dans ces cas, la dose maximale pourra être dépassée et la lipidothérapie poursuivie malgré l'apparition d'une lipémie (Monge, Roux, Deschamps 2016).

La durée totale de la perfusion n'est pas déterminée et dépend de l'évolution clinique de l'animal traité.

#### d) Bilan sur la situation actuelle de la lipidothérapie

En médecine humaine, l'utilisation des émulsions lipidiques est généralement réservée aux cas d'intoxications sévères et dans des conditions mettant en jeu la survie du patient (arrêt cardiovasculaire, hypotension réfractaire aux traitements classiques) et lorsque les thérapies conventionnelles ont échoué pour améliorer les paramètres physiologiques.

Cela diffère légèrement de l'approche adoptée en médecine vétérinaire : l'administration d'émulsions lipidiques est généralement initiée plus précocement dans la prise en charge du patient intoxiqué. L'utilisation des émulsions lipidiques se justifie par des situations dans lesquelles la morbidité est élevée et plus particulièrement lorsque les thérapies traditionnelles (incluant la ventilation assistée) ont échoué ou sont trop coûteuses. Pour aller encore plus loin, Ceccherini et al ont voulu limiter au maximum l'utilisation d'anticonvulsivants et ont préféré initier le plus rapidement possible la lipidothérapie afin de l'intégrer dans leur protocole de décontamination lors d'intoxication à la perméthrine (Ceccherini et al. 2015).

Aussi bien en médecine humaine que vétérinaire, la lipidothérapie est généralement considérée comme relativement sûre : la réponse à l'administration d'émulsions lipidiques va de l'amélioration légère à la résolution totale des symptômes liés à l'intoxication, tandis que les effets indésirables observés chez

l'homme sont rares. Aucune étude à ce jour n'étudie les effets indésirables de la lipidothérapie chez les animaux de compagnie.

Les effets indésirables liés à l'administration d'émulsions lipidiques sont dans un premier temps dus à une contamination microbienne lors de l'injection, entraînant une infection systémique et une phlébite. D'autres effets secondaires ont pu être rapportés :

- dans le cadre de la nutrition parentérale : choc anaphylactique, hyperthermie, vomissements, tachypnée, dyspnée, syndrome de détresse respiratoire aigu, embolisme lipidique et hyperlipémie. Les précautions d'utilisation des émulsions lipidiques et les patients à surveiller lors de nutrition parentérale ont été décrits dans la partie précédente (ci-dessus) ;

- dans le cadre de la lipidothérapie, des cas d'hyperlipémie marquée, d'éruption cutanée pour un groupe de porcs et de légère phlébite ont été rapportés (Peacock et al. 2015).

L'utilisation de la lipidothérapie en médecine vétérinaire n'en est qu'à ses débuts et les animaux qui en ont fait l'objet sont trop peu nombreux pour affirmer la parfaite innocuité de ce traitement. Cependant, dans tous les cas publiés, la tolérance a été bonne et aucun effet indésirable n'a été noté.

## B. Mécanismes d'action

Le mécanisme d'action précis par lequel les émulsions lipidiques administrées par voie intraveineuse permettent d'augmenter le taux de guérison lors d'intoxication par des molécules liposolubles reste à ce jour inconnu.

Les théories actuelles penchent pour deux mécanismes principaux : une amélioration de la fonction cardiaque et un effet de « piège lipidique ». D'autres théories sont possibles mais semblent secondaires.

### 1. Théorie métabolique

Initialement, un effet sur le métabolisme du myocarde a été envisagé lors de lipidothérapie dans le cadre d'intoxications par des médicaments cardiotropes, soit par un effet direct des lipides sur le myocarde, soit par inversion du dysfonctionnement cardiaque causé par le toxique.

#### a) Apport de substrat pour la $\beta$ -oxydation dans les mitochondries

En théorie, les émulsions lipidiques peuvent améliorer les performances cardiaques en approvisionnant les myocytes en source d'énergie sous la forme d'acides gras libres et auraient donc un potentiel inotrope positif.

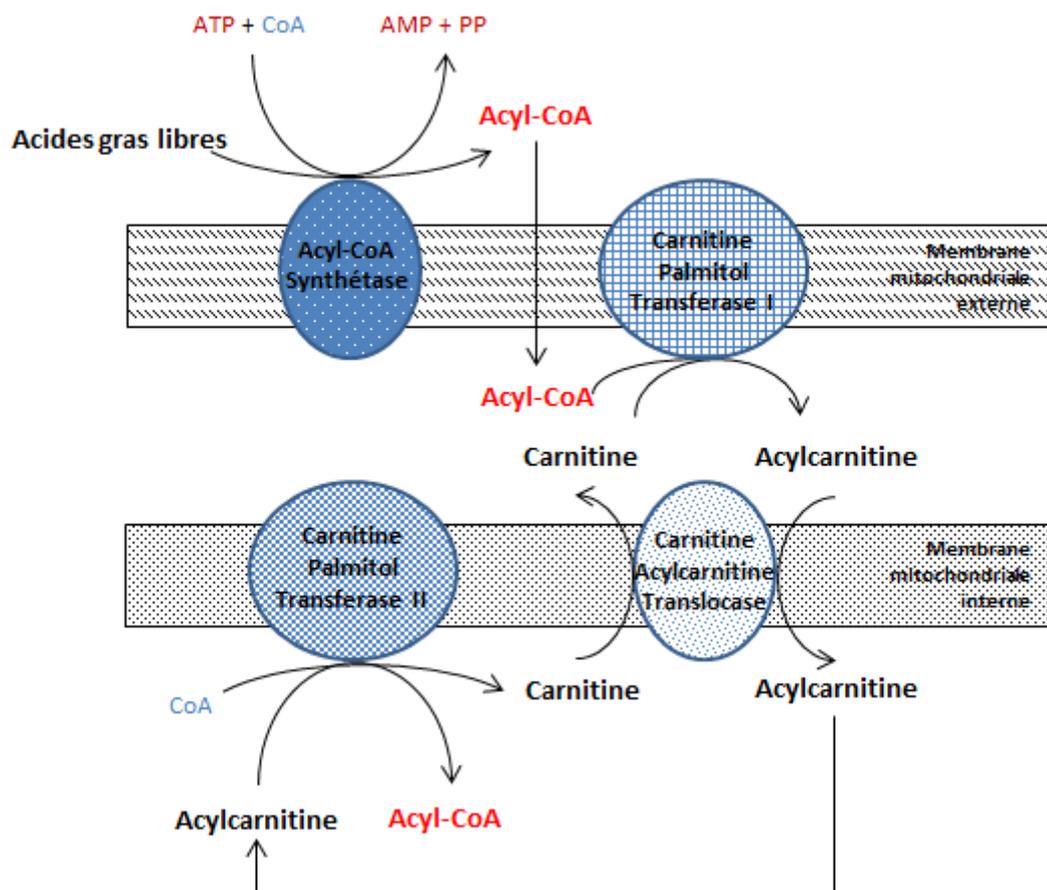
De manière physiologique, dans des conditions aérobies, 80-90% de l'ATP produit par le myocarde provient de la phosphorylation oxydative des acides gras. Les acides gras libres sont donc la source privilégiée des myocytes pour leur production d'énergie (formation d'adénosyl tri-phosphate - ATP - par  $\beta$ -oxydation) (Gwaltney-Brant, Meadows 2012).

#### i. Principe

Après l'administration par voie intraveineuse d'émulsions lipidiques, le devenir des composants des lipides est le même que les chylomicrons endogènes (voir annexe 1 et I-B). Ceux-ci sont préférentiellement pris en charge par les muscles striés, mais aussi par les viscères, le myocarde et les tissus sous cutanés. Il est important de noter que les particules lipidiques contenues dans les émulsions

lipidiques ne contiennent pas de cholestérol, mais sont composées de gouttelettes lipidiques phospholipidiques et de triglycérides.

Les lipides administrés se retrouvent dans en premier lieu dans le sérum où ils se lient aux apolipoprotéines C et E, puis la lipoprotéine lipase entre en jeu et des acides gras libres et du glycérol en sont libérés. Ceux-ci traversent aisément les membranes cellulaires. Une fois à l'intérieur des cellules, le glycérol entre dans le cercle de la glycogénèse et les acides gras libres sont transportés dans les mitochondries. Les acides gras libres se lient à l'acétyl co-enzyme A (acétyl-CoA), franchissent la première membrane de la mitochondrie, sont pris en charge par la carnitine-palmitoyl transférase I et finissent par franchir la membrane interne de la mitochondrie à l'aide de la carnitine-acylcarnitine translocase. Une fois à l'intérieur de la mitochondrie, le complexe acylcarnitine est rompu par la carnitine palmitoyl transférase II afin de recréer le complexe acide gras-CoA (voir Figure 4).



**Figure 4 :** Approvisionnement mitochondrial en acides gras libres (Fernandez et al. 2011)

L'administration d'émulsion lipidique augmente le réservoir total d'acides gras libres et ainsi permettrait de surmonter l'inhibition du métabolisme lipidique des mitochondries induit par certains toxiques, tels que la bupivacaïne. La bupivacaïne et d'autres anesthésiques locaux inhibent la carnitine acylcarnitine translocase et de cette manière bloquent l'approvisionnement en acides gras de la mitochondrie. Les hypothèses concernant le mécanisme permettant de surmonter cette inhibition du métabolisme lipidique mitochondrial sont au nombre de 3 : soit un effet masse, soit une inhibition compétitive, soit un autre mécanisme inconnu. Cela conduit à une augmentation de l'utilisation des acides gras libres et d'une production énergétique (Fernandez et al. 2011).

## ii. Éléments en faveur de cette théorie

Le rôle essentiel du métabolisme lipidique a été confirmé par une étude chez le rat : un blocage spécifique du métabolisme lipidique par du CVT-4325 lors d'un sudosage en bupivacaïne (10mg/kg IV) avec administration d'émulsion lipidique par voie intraveineuse induit un effondrement majeur de la fréquence cardiaque, de la fraction d'éjection et de la fraction de raccourcissement (Nouette-Gaulain et al. 2014).

Cette théorie est également corroborée par une étude rapportant la prise en charge avec succès de la toxicité induite par la bupivacaïne avec des posologies d'émulsions lipidiques qui semblent trop faibles afin de créer un compartiment lipidique conséquent, ce qui écarterait la seconde théorie du « piège lipidique » (Kaplan, Whelan 2012).

## b) Augmentation de l'inotropie des cellules myocardiques par augmentation du stock calcique

### i. Principe

La performance myocardique peut également être améliorée par une augmentation de la concentration intracellulaire en calcium. Des études sur des tissus cardiaques isolés ont mis en évidence qu'une grande quantité d'acides gras libres stimule l'activation des canaux calciques voltage dépendants dans le

myocarde, augmente les concentrations cytosoliques en calcium et augmente la fonction cardiaque (Fernandez et al. 2011).

Habituellement, lors d'une ischémie aiguë du myocarde, une augmentation des concentrations intracellulaires de calcium peuvent avoir des effets préjudiciables ; cependant, cette augmentation peut aider à améliorer la fonction cardiaque en cas de dysfonctionnement cardiaque secondaire à une intoxication touchant les canaux calciques voltage dépendants.

## ii. Éléments en faveur de cette théorie

Bania et al ont mené une étude dont le but est d'évaluer les effets de l'administration d'oxfenicine (un inhibiteur de l'acyl-transférase, bloquant expérimentalement la  $\beta$ -oxydation des acides gras myocardiques) en même temps que la mise en place d'une lipidothérapie dans le cas d'un surdosage de verapamil chez des rats. Il en ressort que l'administration d'oxfenicine n'interfère pas avec les effets bénéfiques de la lipidothérapie, ce qui est en faveur de l'inversion de l'inhibition des canaux calciques plutôt qu'en faveur de l'utilisation des acides gras comme source d'énergie mitochondriale par le myocarde (Fernandez et al. 2011).

## c) Un rôle cytoprotecteur

### i. Principe

Lors d'un phénomène d'ischémie-reperfusion du myocarde, la synthèse d'ATP s'effondre et une nécrose ou une apoptose sont classiquement décrites. L'inhibition de l'ouverture du pore mitochondrial de transition de perméabilité (PTP) va prévenir ce type de lésions et permettre une diminution de la taille de la nécrose myocardique. Parmi les différents modulateurs du PTP, la cyclosporine A est un agent cardioprotecteur car elle inhibe l'ouverture de ce pore.

En cas de toxicité cardiaque induite par les anesthésiques locaux, les émulsions lipidiques administrées par voie intraveineuse pourraient avoir un rôle cytoprotecteur vis-à-vis des différentes agressions auxquelles sont soumis les cardiomyocytes (Nouette-Gaulain et al. 2014).

## ii. Éléments en faveur de cette théorie

Sur un modèle de rat *in vivo* ou de cœur isolé de rat soumis à un phénomène d'ischémie-reperfusion, l'administration d'une émulsion lipidique est associée à une diminution de la taille de l'infarctus du myocarde induite par l'ischémie. Cet effet cytoprotecteur se révèle significativement plus efficace que celui induit par la cyclosporine A, molécule de référence dans ce type de modèle. Ce phénomène est associé à l'activation de kinases favorisant la cytoprotection, telles que l'AKT phosphorylée et la GSK-3 $\beta$  (Nouette-Gaulain et al. 2014).

### d) Un effet hémodynamique propre des émulsions lipidiques

Selon Fettiplace et al (2013), l'administration isolée d'émulsions lipidiques par voie intraveineuse chez le rat augmente significativement le flux aortique et la pression artérielle par rapport à une administration de sérum salé isotonique. Le retour à un état hémodynamique stable observé chez les patients traités par lipidothérapie pourrait s'expliquer en partie par ce mécanisme (Nouette-Gaulain et al. 2014).

### e) Une action sur les canaux sodiques

Les acides gras interfèrent avec l'action des anesthésiques locaux au niveau des canaux sodiques. Dans des cultures de cellules HEK-293 (*Human Embryoni Kidney*, avec transfection stable des canaux sodiques), l'association acide gras-bupivacaïne diminue significativement le bloc tonique et le bloc phasique, par comparaison aux blocs induits par la bupivacaïne seule. Cet effet direct sur le canal sodique pourrait moduler également la toxicité induite par la bupivacaïne et pourrait contribuer à une protection cellulaire (Nouette-Gaulain et al. 2014).

### 3. Théorie du « piège lipidique »

#### a) Principe

La seconde théorie concernant le mécanisme d'action de la lipidothérapie est celle du « piège lipidique » ou « siphon lipidique ». La séquestration des composés lipophiles par un secteur lipidique nouvellement créé dans l'espace vasculaire peut potentiellement expliquer les effets bénéfiques des émulsions lipidiques dans le cas d'intoxications par des molécules lipophiles. Ainsi, ces dernières sont piégées par le secteur lipidique créé suite à l'administration intraveineuse en grande quantité d'émulsions lipidiques et sont donc détournées du cerveau et du cœur. Cette théorie du « piège lipidique » repose donc sur la liposolubilité des composés toxiques.

#### b) Liposolubilité des molécules et coefficient de partage

La liposolubilité d'une molécule peut être mise en lien avec la valeur de son  $\log P$ . «  $P$  » représente le coefficient de partage qui est égal au rapport des concentrations d'un soluté dans deux phases (solvants). Cela permet de mesurer la solubilité différentielle d'un composé chimique dans deux solvants. Deux solvants sont choisis pour déterminer la solubilité du composé : l'un hydrophile (par exemple l'eau) et l'autre lipophile (habituellement l'octanol).

$$\log P_{oct/eau} = \log \frac{[soluté]_{octanol}}{[soluté]_{eau}^{non\ ionisé}}$$

Cette valeur permet d'appréhender le caractère hydrophile ou hydrophobe (lipophile) d'une molécule. En effet, si le  $\log P$  est positif et très élevé, cela exprime le fait que la molécule considérée est bien plus soluble dans l'octanol que dans l'eau, ce qui reflète son caractère lipophile. Inversement, si le  $\log P$  est négatif cela signifie que la molécule considérée est hydrophile. Un  $\log P$  nul signifie que la molécule est aussi soluble dans un solvant que dans l'autre.

La plus classique et la plus fiable des méthodes de détermination du  $\log P$  est celle dite du « flacon agité ». Cette méthode consiste à mélanger une quantité connue de soluté dans un volume connu d'octanol et d'eau, puis de mesurer la distribution du soluté dans chaque solvant. La méthode la plus courante pour mesurer cette distribution est la spectroscopie Ultra-violet/Visible. Une méthode plus

rapide de détermination du Log  $P$  utilise la chromatographie liquide haute performance, mais elle nécessite de connaître la structure chimique du soluté et représente un coût non négligeable.

Log  $P$  prend en compte les concentrations du soluté non ionisé dans les deux solvants, de ce fait cela ne permet pas précisément de connaître son comportement lorsqu'il est ionisé. Ainsi, les valeurs de log  $P$  ne permettent pas exactement de prédire le comportement des composés lors de surdosages médicamenteux résultants en une acidémie ou lorsque le pH sanguin est modifié par une thérapie alcalinisante, puisque la plupart des médicaments peuvent être ionisés lors de modifications du pH.

Les médicaments sont considérés comme liposolubles lorsque leur log  $P$  est supérieur à 1 (Tableau 10).

Médicament	Valeur de log $P$	Médicament	Valeur de log $P$
Amlodipine	1,90	Itraconazole	5,90
Baclofen	1,30	Ivermectine	3,50
Bupivacaïne	3,64	Ketoprofen	3,12
Bupropion	3,47	Lidocaïne	2,26
Carbamazepine	2,30	Loratadine	5,20
Carprofen	4,13	Metoprolol	1,88
Chlorpheniramine	3,17	Moxidectine	4,10
Chlorpromazine	5,35	Naproxen	3,18
Clomipramine	3,30	Nicotine	1,17
Cyclosporine	3,0	Nifedipine	3,22
Dexaméthasone	1,83	Perméthrine	6,5
Diazepam	2,82	Prométhazine	2,85
Digoxine	1,26	Trazodone	1,80
Diltiazem	2,80	Verapamil	3,83
Indomethacin	4,27	Vinblastine	3,69

**Tableau 10** : Médicaments dont les effets secondaires pourraient être contrôlés par l'administration d'émulsion lipidique et leur valeur de log  $P$  (selon Fernandez et al. 2011 et Haworth, Smart 2012)

Ainsi, lorsqu'on crée un compartiment lipidique temporaire par administration d'émulsions lipidiques, ces médicaments vont s'y accumuler. Théoriquement, cela a pour conséquence une augmentation de la concentration plasmatique du toxique ou

médicament associée à une diminution de médicament libre disponible pour les tissus et ainsi, une diminution de ses effets toxiques. Plus la molécule toxique est lipophile, plus les émulsions lipidiques seraient efficaces (Fernandez et al. 2011).

c) Éléments en faveur de cette théorie

La formation de gouttelettes lipidiques a initialement été observée en microscopie électronique lors d'un mélange associant 20mL de propofol (1%) et 40mg de lidocaïne. Les auteurs décrivent un diamètre croissant des gouttelettes, jusqu'à 24 heures après la mise en présence des deux molécules. Cette association modifie également le potentiel zêta des gouttelettes, c'est-à-dire la mesure de l'intensité de la répulsion ou de l'attraction électrostatique ou électrique entre particules. Le propofol n'étant pas à recommander lors de toxicité cardiaque induite par un anesthésique local, des études complémentaires ont été réalisées avec des émulsions lipidiques et notamment une solution d'Intralipide® 20%. Dans ce cadre et en utilisant des méthodes de liaison (permettant d'étudier les relations ligand-récepteur et de définir l'affinité d'un ligand pour son récepteur) à différents pH et températures, le type de liaison retrouvée entre émulsions lipidiques et anesthésiques locaux suggère qu'il s'agit d'un phénomène entropique, c'est-à-dire totalement passif (Nouette-Gaulain et al. 2014).

Des études *in vitro* basées sur la colorimétrie et sur l'étude de la liaison émulsions lipidiques-anesthésiques locaux sont en faveur de l'hypothèse du piège lipidique : la modélisation pharmacocinétique d'une injection intravasculaire de bupivacaïne suggère qu'une administration d'émulsion lipidique diminue de 11% sa concentration tissulaire dans le cœur 3 minutes après l'injection d'émulsion lipidique et de 18% dans le cerveau, 15 minutes après la fin de l'injection. Au contraire, la concentration en bupivacaïne augmente dans le tissu adipeux. Dans ce modèle mathématique, l'injection d'émulsion lipidique s'accompagne d'une augmentation de la concentration plasmatique totale en bupivacaïne associée à une diminution de la fraction libre. Le délai d'action de 3 minutes décrit dans ce modèle au niveau myocardique est compatible avec l'hypothèse du piège lipidique, mais en revanche le délai de 15 minutes au niveau cérébral ne correspond pas aux observations cliniques et laisse supposer l'implication d'autres phénomènes *in vivo* (Nouette-Gaulain et al. 2014).

D'autres études *in vivo* appuient cette théorie du « piège lipidique » (Kaplan, Whelan 2012) :

- Sur un modèle porcin, il a été démontré que l'amiodarone (antiarythmique de classe III) est séquestrée dans le plasma des porcs après l'administration d'une émulsion lipidique ;
- Un cas clinique en médecine humaine met en évidence une plus grande clairance plasmatique de la mépivacaïne chez les individus ayant reçu une administration d'émulsion lipidique par rapport à un groupe témoin ;
- Sur un modèle murin, il a été mis en évidence un mouvement de bupivacaïne radio marquée vers la phase lipidique du plasma et une amélioration de la clairance de la bupivacaïne par les cardiomyocytes ;
- Enfin, dans deux autres études, la clairance de molécules lipophiles par les cardiomyocytes est plus importante que s'il ne s'agissait que d'un effet d'hémomodilution suite à l'administration d'émulsions lipidiques.

#### d) Devenir des molécules toxiques captées par le piège lipidique

Cette théorie repose donc sur la liposolubilité des molécules toxiques et soulève des questions concernant les conséquences que cette propriété chimique a sur leur devenir dans l'organisme. Ainsi, les molécules toxiques captées par le piège lipidique pourraient être relarguées dans l'organisme à l'issue d'un certain laps de temps et résulter en une recrudescence des symptômes qui leurs sont imputés.

Un cas clinique allant dans ce sens a été décrit en médecine humaine et un certain nombre d'explications peuvent être données afin de justifier la récurrence des symptômes malgré une lipidothérapie efficace transitoirement (Gwaltney-Brant, Meadows 2012).

Un autre cas de récurrence des symptômes suite à une lipidothérapie a été rapporté par Peacock et al : en effet, un des chats traités pour une intoxication à la perméthrine avec un protocole incluant la lipidothérapie a été représenté à son vétérinaire pour la réapparition de symptômes similaires que ceux à son admission initiale le soir même suivant son retour chez son propriétaire. Il ne présentait pourtant plus aucun symptôme depuis une journée lorsqu'il a été rendu à son propriétaire. Cette récurrence des symptômes liés à une intoxication à la perméthrine pourrait être attribuée à un relargage des molécules captées par le piège lipidique formé suite à la lipidothérapie, cependant cette hypothèse semble moins probable qu'une

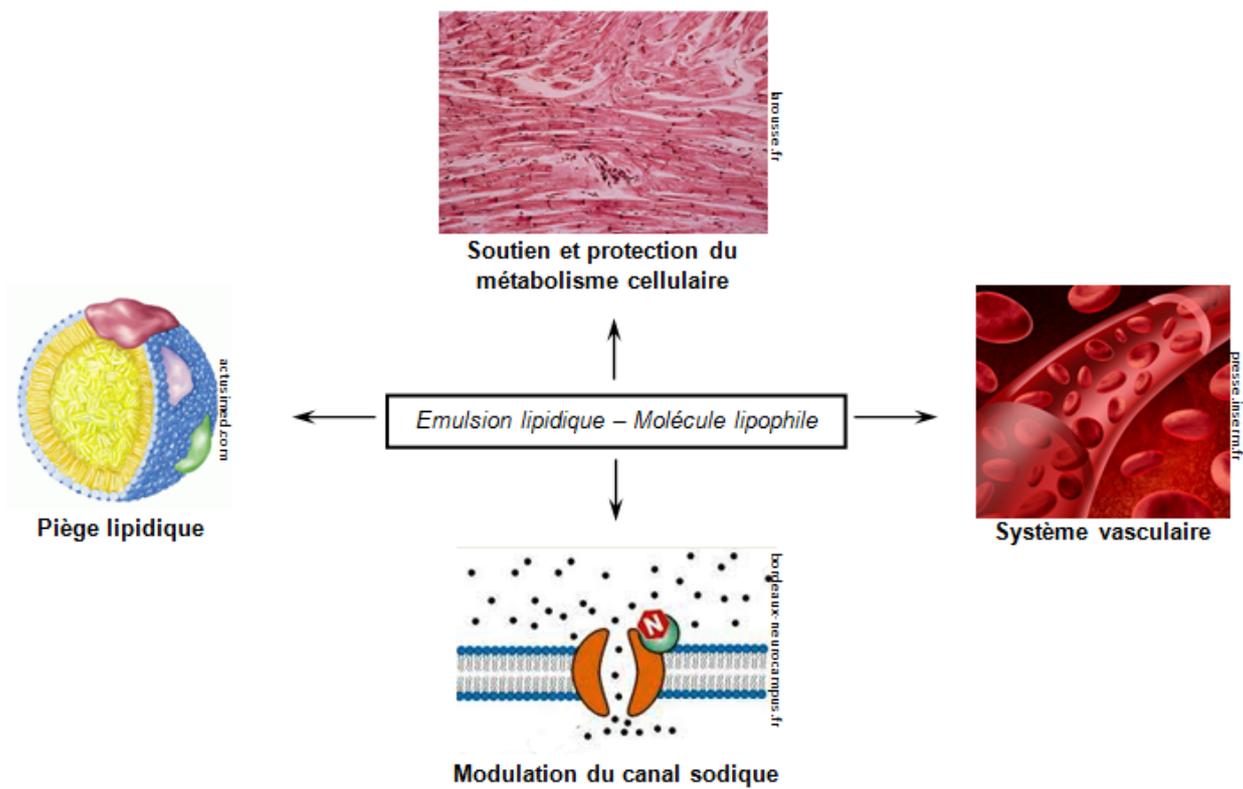
réexposition au toxique, le chat vivant avec des chiens sur lesquels un traitement à base de perméthrine avait été appliqué et le laps de temps qui s'est écoulé entre la lipidothérapie et la réapparition des symptômes semblait trop long (Peacock et al. 2015).

En fait, il est probable que le toxique, tout comme le secteur lipidique dans lequel il est piégé, est ensuite pris en charge par les tissus (muscles striés, viscères, myocarde et tissus sous-cutanés), ce qui permet de le « diluer » et de l'éliminer de l'organisme. Une fois internalisé dans les cellules, le toxique est digéré dans le cytosol ou bien séquestré dans les lysosomes et ainsi est définitivement écarté de la circulation sanguine (Gwaltney-Brant, Meadows 2012).

De plus, le laps de temps durant lequel l'utilisation des émulsions lipidiques reste efficace dans la prise en charge de ce type de toxicité pourrait également dépendre de la durée de vie spécifique de chaque molécule.

Enfin, si les effets néfastes observés sont dus aux métabolites du toxique, seule une lipidothérapie précoce pourrait être efficace avant leur formation (Kaplan, Whelan 2012).

La théorie métabolique lors d'intoxication par des molécules lipophiles à effet cardio-dépresseur (telles que les anesthésiques locaux) semble avoir un rôle important dans l'amélioration de la fonction cardiaque des patients. Cependant, la lipidothérapie a également fait preuve d'efficacité lors d'intoxications par des molécules lipophiles n'ayant pas d'impact cardiovasculaire et la théorie du piège lipidique semble alors être un élément clé du mécanisme d'action des émulsions lipidiques utilisées en tant qu'antidote. Il est difficile de ne garder qu'une seule de ces deux théories à la lumière des données actuelles et il est possible que les deux mécanismes d'action se complètent, voire que d'autres mécanismes les complètent (Figure 5 : Mécanismes probablement impliqués dans l'association émulsion lipidique et molécules lipophiles (Nouette-Gaulain et al. 2014).



**Figure 5** : Mécanismes probablement impliqués dans l'association émulsion lipidique et molécules lipophiles (Nouette-Gaulain et al. 2014)



## **SECONDE PARTIE : Partie expérimentale**

### **I. Contexte, objectif et principe général de l'étude**

Comme nous venons de le voir dans la partie bibliographique, la mise en pratique de la lipidothérapie prend de l'ampleur en réanimation féline et l'administration d'émulsions lipidiques par voie intraveineuse semble être un antidote efficace suite à des intoxications par des molécules lipophiles, telles que la perméthrine. Bien que peu d'études cliniques aient été menées pour le moment et que le mécanisme d'action exact ne soit pas connu, la liste des molécules lipophiles contre lesquelles la lipidothérapie pourrait être efficace est longue.

Cet effet antidote des émulsions lipidiques pourrait également avoir un intérêt dans le cadre de l'anesthésie chez le chat.

Bien que les molécules anesthésiques utilisées actuellement soient de plus en plus sûres, la mortalité per- et post-anesthésique reste plus élevée chez le chat que chez le chien.

Dans l'étude CEPSAF (*Confidential Enquiry on Perioperative Small Animal Fatalities*, Brodbelt et al. 2008), la prévalence de la mortalité liée à l'anesthésie chez le chat a été identifiée à 0,24%. Le décès des chats est survenu dans 61% des cas pendant la période post-anesthésique avec une majorité pendant les trois premières heures après l'arrêt de l'anesthésie. La cause primaire de la mort a été attribuée à une origine cardiovasculaire ou respiratoire (>50% des cas) mais a aussi été qualifiée de non identifiée pendant cette phase de l'anesthésie par défaut de surveillance.

L'anesthésie fixe reste très largement utilisée par les vétérinaires et le réveil n'est obtenu qu'une fois que le métabolisme de l'animal a réussi à évacuer les molécules qui lui ont été administrées par voie intraveineuse, intra musculaire ou sous cutanée.

Les protocoles d'anesthésie fixe associent de manière fréquente un agoniste alpha 2- adrénergique, tel que la médétomidine, la dexmédétomidine, ou la xylazine, et un anesthésique dissociatif, tel que la kétamine ou la tilétamine. L'agoniste alpha 2-adrénergique permet d'obtenir une bonne prémédication (myorelaxation, sédation et analgésie viscérale) avant induction de l'anesthésie avec l'anesthésique

dissociatif. Un tel protocole permet d'obtenir une anesthésie d'une durée inférieure à une heure.

Un antidote spécifique aux agonistes alpha 2-adrénergiques existe, il s'agit des antagonistes alpha 2-adrénergiques, dont l'atipamézole. Cependant, vu la spécificité de l'action des antagonistes alpha 2-adrénergiques sur les récepteurs alpha 2-adrénergiques, l'administration d'atipamézole à un animal soumis à l'action combinée d'un agoniste alpha 2-adrénergique et d'une autre substance psychotrope peut révéler les effets de cette dernière. Ainsi, en cas d'association d'un agoniste alpha-2-adrénergique avec la kétamine, l'effet convulsivant de cette dernière peut être démasqué et le réveil anesthésique peut être agité et de mauvaise qualité. Aucun antidote spécifique n'est disponible actuellement pour les autres molécules anesthésiques, mais celles-ci étant lipophiles dans la plupart des cas, l'administration d'émulsions lipidiques par voie intraveineuse pourrait agir comme tel et en dissiper les effets.

Ainsi, l'objectif de cette étude clinique est de comparer la vitesse et la qualité du réveil anesthésique faisant suite à une castration chez des chats ayant reçu une injection d'émulsion lipidique et d'autres auxquels du sérum physiologique a été administré.

Cette étude est réalisée selon une méthodologie d'essai clinique randomisé, contre placebo, en double aveugle. L'ensemble des évaluations cliniques a été réalisé par un expérimentateur différent de celui gérant le tableau de randomisation, la préparation des traitements dans des seringues non différenciables et leur administration.

## II. Matériel et méthodes

### A. Sélection des animaux

#### 1. Caractéristiques des animaux inclus dans l'étude

Les animaux inclus dans cette étude sont des chats qui ont tous été présentés dans l'unité d'anesthésie-réanimation de l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse (ENVT) pour la réalisation d'une castration sous anesthésie générale.

N'ont été inclus dans cette étude que des chats en bonne santé cliniquement et de score ASA 1 (*American Society of Anesthesiologists*, score qualifiant l'état de santé du patient et permettant de qualifier le risque anesthésique, ici patient en bonne santé) (Tableau 11).

Score ASA	Etat du patient	Estimation de la mortalité
I	Patient en bonne santé	0,1-0,2%
II	Patient présentant une affection à répercussion générale mineure	ASA I x (1-2)
III	Patient présentant une affection à répercussion générale modérée	ASA I x (10-20)
IV	Patient présentant une affection à répercussion générale majeure, nécessitant un traitement vital	ASA I x (20-40)
V	Patient moribond dont l'espérance de vie n'excède pas 24 heures en l'absence d'intervention chirurgicale	ASA I x (40-80)
VI	Patient en état de mort cérébrale	

**Tableau 11** : Risque anesthésique (stades ASA) et mortalité associée chez les Carnivores domestiques

#### 2. Critères de non inclusion dans l'étude

Les chats présentés pour une telle opération chirurgicale sous anesthésie générale mais présentant une précarité de santé (insuffisant cardiaque, respiratoire, hépatique ou rénal, ...) n'ont pas été inclus dans cette étude, le protocole anesthésique nécessitant d'être adapté en fonction des pathologies.

### 3. Critères d'exclusion après admission

Quatre animaux ont été exclus après admission :

- Le chat dont le numéro d'inclusion est le 31 : le cathéter de ce chat a été retiré par les étudiants en charge de son anesthésie avant qu'une injection (Intralipide ou NaCl) n'ait pu être réalisée ;
- Les chats 18, 19 et 32 : pour ces chats, de l'isoflurane a été rajouté au protocole anesthésique.

### B. Constitution de deux groupes en aveugle

La constitution des groupes a été réalisée selon un tableau de randomisation (par tirage aléatoire) préalablement établi par le responsable de l'étude.

L'évaluateur responsable du recueil de données et de la réalisation des mesures est resté en situation d'aveugle par rapport à l'attribution d'un animal dans un groupe. La levée de l'aveugle a été réalisée après dépouillement des résultats bruts.

#### 1. Groupe « IVLE »

Un bolus d'émulsion lipidique (Intralipide® 20%) de 2mL/kg a été administrée en voie intraveineuse sur 4 minutes à tous les chats de ce groupe dès la fin de l'intervention chirurgicale.

#### 2. Groupe témoin

Une dose de solution isotonique de NaCl 0,9% de 2mL/kg a été administrée en voie intraveineuse sur 4 minutes à tous les chats de ce groupe dès la fin de l'intervention chirurgicale.

La préparation des traitements a été réalisée à l'insu de l'évaluateur, par l'auxiliaire spécialisée vétérinaire qui est la seule personne à connaître la nature du produit injecté pour chaque animal en se référant au tableau de randomisation ; elle réalise les injections intraveineuses requises à la fin de l'intervention chirurgicale. Le

numéro de dossier attribué à chaque animal est la seule marque distinctive pour le responsable des évaluations.

### C. Etapes préliminaires à l'étude

Un examen clinique est réalisé sur tous les chats préalablement à leur anesthésie générale afin de s'assurer de leur bonne santé clinique (seuls des chats de stade ASA 1 seront anesthésiés avec le protocole anesthésique suivant et inclus dans l'étude).

Selon la coopération du chat, un cathéter intraveineux est mis en place avant ou après la prémédication.

Le protocole anesthésique est le suivant :

- Prémédication :
  - Médétomidine 40µg/kg par voie intramusculaire ou intraveineuse. La voie d'administration de la médétomidine n'a pas d'impact sur la pharmacocinétique et n'a donc pas d'influence sur notre étude. En effet, la médétomidine administrée par voie intramusculaire est rapidement et presque entièrement absorbée à partir du site d'injection, la pharmacocinétique est donc très similaire à celle observée après injection intraveineuse (selon le résumé des caractéristiques du produit, RCP) ;
- Induction anesthésique :
  - Kétamine 5mg/kg par voie intraveineuse ;
  - Intubation avec une sonde endo-trachéale de diamètre adapté et mise sous oxygène à 100% d'O<sub>2</sub> ;
- Entretien de l'anesthésie avec des bolus de kétamine à 2,5mg/kg par voie intraveineuse si nécessaire ;
- Analgésie :
  - Buprénorphine 20µg/kg par voie intraveineuse, dès la prémédication.

Une fluidothérapie est mise en place pendant toute la durée de l'anesthésie : elle est réalisée à l'aide de boli de NaCl 0,9% toutes les 5 minutes afin d'obtenir un débit total de 5mL/kg/h.

L'anesthésie générale est réalisée par des étudiants de l'ENVT de troisième, quatrième ou cinquième année.

Une fois le chat anesthésié et intubé, le chat est placé en décubitus dorsal et préparé pour l'intervention chirurgicale (épilation des bourses testiculaires et désinfection chirurgicale).

L'intervention chirurgicale est réalisée par des étudiants de l'ENVT de troisième, quatrième ou cinquième année. Il s'agit d'une castration à testicules découverts.

Si une identification par pose d'un transpondeur électronique a été demandée par les propriétaires, celle-ci est réalisée à la fin de l'intervention chirurgicale.

L'étude débute dès la fin de l'ensemble intervention chirurgicale et pose du transpondeur électronique. Le chat est alors placé en décubitus sternal.

#### D. Déroulement de l'étude : suivi du réveil des animaux

##### 1. Evénements marquant relevés

Quatre événements marquants lors du réveil post-anesthésique des chats de l'étude sont relevés et la durée au bout de laquelle ces différents événements surviennent est notée.

##### a) Fin de l'intervention (T0)

La fin de l'intervention chirurgicale et de la mise en place du transpondeur électronique correspond au moment auquel commence l'injection du bolus d'émulsion lipidique ou de soluté isotonique (T0). L'animal est mis en décubitus sternal.

Cet événement marque le début de l'observation de la vitesse de dissipation des effets de l'anesthésie générale et de la qualité du réveil post-anesthésique.

##### b) Extubation (T1)

Le second événement marquant (T1) est l'extubation du chat lorsque celui-ci commence à présenter des efforts de déglutition spontanés.

### c) Réapparition de la tonicité cervicale (T2)

Le troisième événement marquant (T2) est la réapparition de la tonicité cervicale. Celle-ci est évaluée en soulevant la tête du chat à une dizaine de centimètres du support et en la relâchant délicatement. La réapparition de la tonicité cervicale a lieu lorsque le chat lutte pour retarder cette chute.

### d) Réveil (T3)

Le dernier événement marquant est le réveil (T3). Celui-ci est atteint lorsque le chat peut se maintenir convenablement en position sternale, conserve un port de tête levé, et réagit à des stimulations venant de son environnement (tourne la tête quand il entend un claquement de doigts ou quand on l'appelle).

## 2. Suivi clinique

Pour chaque événement marquant précédemment défini, ainsi que pour les différents points de contrôle, soit 10 (T+10), 20 (T+20), 30 (T+30), 60 (T+60), 120 (T+120) et 240 (T+240) minutes après T0, un examen clinique est réalisé.

### a) Fréquence respiratoire

La fréquence respiratoire est mesurée en combinant une auscultation respiratoire, à l'aide d'un stéthoscope posé sur l'aire pulmonaire, et une visualisation des mouvements respiratoires. La période de mesure s'étend sur 30 secondes et la valeur est calculée pour une minute.

### b) Fréquence cardiaque

La fréquence cardiaque est mesurée à l'aide d'un stéthoscope posé entre les 3<sup>ème</sup> et 6<sup>ème</sup> espaces intercostaux à gauche. La période de mesure s'étend sur 30 secondes et la valeur est calculée pour une minute.

c) Température rectale

La température rectale est évaluée à l'aide d'un thermomètre électronique « 10 secondes », enduit de vaseline et placé dans le rectum du chat.

d) Évaluation semi-quantitative du diamètre pupillaire

Pour chaque événement marquant et point de contrôle, le diamètre pupillaire est évalué de manière semi-quantitative : myosis, mydriase ou « normal » (intermédiaire).

e) Réflexes pupillaires photomoteurs directs et indirects

Pour chaque événement marquant et point de contrôle, les réflexes pupillaires photomoteurs directs et indirects sont évalués à l'aide d'un stylo lumineux.

Le réflexe pupillaire photomoteur direct se traduit par l'apparition d'un myosis réflexe au niveau de l'œil éclairé par le stylo lumineux.

Le réflexe pupillaire photomoteur indirect est présent lorsqu'on observe un myosis de l'œil controlatéral à celui qui est éclairé par le stylo lumineux.

f) Réflexe de retrait du membre postérieur au clamp

Pour chaque événement marquant et point de contrôle, le réflexe de retrait du membre postérieur est testé. A l'aide d'un clamp, les espaces interdigités des membres postérieurs des chats sont pincés et la réponse est observée. Ainsi, le réflexe de retrait peut être qualifié :

- D'absent : aucune réaction n'est observée
- De léger : un mouvement du membre postérieur est amorcé mais ne conduit pas à une flexion totale du membre
- De lent : une flexion du membre postérieur est observée, mais pas instantanément suite au pincement de l'espace interdigité
- De normal : une flexion du membre postérieur est observée instantanément

g) Hauteur du port de tête

Pour chaque événement marquant et point de contrôle, la hauteur du port de tête est évaluée en centimètres.

h) Score de sédation de Young

Pour chaque événement marquant et point de contrôle, le score de sédation de Young est calculé. Il s'agit d'une méthode quantitative reposant sur le recueil de différentes réactions comportementales du chat (réactions à des stimuli, attitudes, posture...). Dans cette grille et pour chaque critère, plus la note est élevée, plus la sédation est intense (Tableau 12). Par addition de ces notes, un score global entre 0 (absence de sédation) et 19 (sédation intense) est obtenu.

Score	0	1	2	3	4
Attitude générale	Excitable	Réveillé	Tranquille	Etat de stupeur	-
Posture spontanée	Debout	Fatigué mais debout	Couché mais peut se lever	Couché avec difficultés pour se lever	Incapable de se lever
Réponse au bruit	Sursaute	Entend et bouge	Entend et crispe les oreilles	Perçoit à peine	Pas de réponse
Résistance à une modification de position	Forte	Moyenne	Légère	Absente	-
Relaxation de la mâchoire	Contractée	Légère	Importante	-	-
Réflexe de flexion au pincement de l'espace interdigité	Normal	Lent	Léger	Absent	-

**Tableau 12 : Score de sédation de Young utilisé par le service de réanimation de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse**

i) Score de douleur

Pour les 16 derniers animaux inclus dans cette étude, la douleur post-opératoire est évaluée à l'aide de la grille de douleur « 4AVET » à T0+120 et T0+240.

Cette grille permet d'attribuer une note allant de 0 à 18 (0 correspondant à l'absence de douleur et 18 à une douleur très sévère). Il s'agit d'une échelle multidimensionnelle prenant en compte à la fois une évaluation subjective de la douleur et d'autres critères plus objectifs (attitude générale de l'animal, comportement interactif, modifications de la fréquence cardiaque, réaction à la manipulation de la zone opératoire et son intensité) (voir annexe 3).

j) Evaluation subjective de la sédation et de la douleur

Pour les 16 derniers animaux inclus dans cette étude, un critère visuel d'évaluation du réveil post anesthésique a été rajouté : des vidéos à T+120 et T+240 ont été prises à l'aide d'un appareil photo numérique.

Les vidéos ont été prises sur une minute et visent à capturer l'attitude générale et la position spontanée de l'animal, ses réactions à un stimulus sonore (claquement des doigts) et à un stimulus tactile (caresses et poussée).

Ces vidéos sont analysées par un opérateur différent, mais unique, de celui ayant relevé les autres données et ayant pris les vidéos.

Quatre notes sont attribuées à chaque animal :

- Deux notes de 0 à 4 selon une échelle descriptive simple (SDS ; *Simple Descriptive Scale*) dont les critères sont rapportés dans le tableau suivant (Tableau 13) ;
- Deux notes de 0 à 10 selon une échelle visuelle analogique (DIVAS ; *Dynamic and interactive visual analogue scale*). Elle consiste à évaluer l'indifférence de l'animal et son confort de manipulation : si la valeur 10 correspond au confort et à une sédation parfaite, la valeur 0 correspond à une absence de confort ou d'indifférence.

Cette échelle se présente sous la forme d'une règle à double face. L'utilisateur place le curseur en face du pictogramme qui représente le mieux l'intensité de la douleur ou de la sédation chez l'animal, puis il retourne la règle afin de découvrir le score chiffré correspondant à l'observation. Cette réglette est graduée en mm (de 0 à 100mm) et le résultat final est exprimé en cm.

	<b>Sédation</b>	<b>Douleur</b>
<b>0</b>	Absence de sédation	Absence de douleur
<b>1</b>	Tient debout, mais est chancelant	Chat actif, ronronne et cherche à interagir, tressaille quand on appuie sur la plaie chirurgicale, mais pas quand on la frôle
<b>2</b>	En décubitus sternal	Chat cherchant à interagir, mais tressaille dès qu'on frôle la plaie chirurgicale
<b>3</b>	Peut lever la tête	Semble inconfortable, mais la plaie chirurgicale peut être touchée
<b>4</b>	Dort profondément, pas de réponse au stimulus sonore	Semble inconfortable, la plaie chirurgicale ne peut pas être touchée, grogne et crache

**Tableau 13 : scores de sédation et de douleur selon une échelle descriptive simple (selon Steagall et al. 2009)**

#### E. Expression des résultats et analyse statistique

Le tableau de randomisation ayant été imprimé et rempli sur une feuille libre, cette dernière a été malheureusement égarée. Il n'a donc pas été possible de réaliser des comparaisons inter- et intragroupes après vérification de l'homoscédasticité, étant donné que l'étude a été faite en double aveugle.

Cependant, il a tout de même été possible d'analyser en partie les résultats en réalisant une courbe de Gauss : différents intervalles de temps ont été choisis (toutes les 2,5, 5 et 10 minutes) pour le réveil post anesthésique, puis le pourcentage de chats compris dans chaque intervalle a été calculé avant de tracer la courbe pourcentage de chats en fonction des intervalles de temps.



## TROISIEME PARTIE : Résultats

### I. Données recueillies

51 animaux ont été recrutés pour l'étude. Leur numéro de dossier, leur poids et leur âge sont récapitulés dans le Tableau 14. L'âge médian des chats recrutés est de 7 mois (5-21 mois) et le poids médian de 3,8 kg (2,5-6kg).

La perte de la feuille de randomisation ne permet malheureusement pas de savoir à quel groupe chaque chat appartient et ne permet pas d'estimer si les deux groupes sont statistiquement similaires.

N° d'inclusion	N° de dossier	Poids (kg)	Age (mois)	N° d'inclusion	N° de dossier	Poids (kg)	Age (mois)
1	T13-5693	4,5	7	27	T13-6370	4	13
2	T13-5698	3,8	7	28	T13-5940	3,1	5
3	T13-5459	3,5	6	29	T14-85	4,4	8
4	T13-5697	3,4	6	30	T13-6429	5	9
5	T13-5645	4,1	9	31*	T13-6333	4,2	9
6	T13-5726	4,5	9	32*	T13-6297	3,3	8
7	T13-5030	4	6	33	T13-6073	3,3	5
8	T13-5700	3,5	16	34	T14-81	4,7	5
9	T12-6003	5	20	35	T14-204	4,2	7
10	T13-5840	3,7	21	36	T14-4326	3	5,5
11	T13-5977	3,8	8	37	T14-4572	3,69	5
12	T13-5978	4,3	8	38	T14-3968	3	6
13	T13-4205	4	6	39	T14-4787	4,8	10
14	T13-5863	4,85	9	40	T14-4262	2,6	6
15	T13-5865	3,9	8	41	T14-3933	2,6	7
16	T13-4185	4,5	12	42	T14-3981	2,9	5
17	T13-6310	3,5	7	43	T14-4628	2,8	7
18*	T13-5418	3,6	6	44	T14-4118	3,68	5,5
19*	T13-2860	4,8	9	45	T14-4159	2,5	5
20	T13-6384	4,2	8	46	T14-4950	4,4	7
21	T13-6303	3,6	10	47	T14-5086	3,8	6
22	T13-5202	3,2	6	48	T14-5026	3,2	5
23	T13-6478	3,9	8	49	T14-5300	6	12
24	T13-5832	3,4	6	50	T14-4321	3,4	7
25	T13-5093	2,9	5	51	T14-5304	4,1	8
26	T13-5092	3,4	5				

**Tableau 14 : Caractéristiques des animaux recrutés pour l'étude**  
\* animaux exclus de l'étude après inclusion

Le Tableau 15 récapitule les différents temps de l'étude pour chaque animal. Le reste des données collectées est regroupé dans les tableaux de l'annexe 3 (Tableau 18 à Tableau 22).

N° d'inclusion	Médétomidine (40µg/kg)	Kétamine (5mg/kg)	Intubation	Début d'intervention	Kétamine supplémentaire (2,5 mg/kg IV)	Kétamine Totale	Fin d'intervention T0		Injection Intralipide 2ml/kg	Extubation T1 (s)	Tonicité T2 (s)	Réveil T3 (s)
							Castration	Identification				
1	08:42 (IM)	09:00 (IV)	09:00	09:34	09:20	7,5	09:48	09:59	10:02 - 10:06	780	3600	4800
2	08:40 (IM)	09h05 (IV)	09h10	09:36	09h22 - 09h31 - 09h36 - 09h47	15	09:56		09h57 - 10h01	30	120	300
3	08:40 (IM)	09h10 (IV)	09h10	09:37	09h27 - 09h35 - 09h50 - 09h55	15	10:07		10h10 - 10h14	30	1020	1680
4	08:42 (IV)	08h43 (IV)	08h50	09:00	09h37	7,5	09:37	09:44	09h44 - 09h48	432	2530	3300
5	08:44 (IV)	08h45 (IV) (10mg/kg)	08h50	09:15		10	09:40	10:05	10h10 - 10h15	250	600	>10800
6	08:50 (IV)	08h51 (IV)	08h55	09:15		5	09:35		09h37 - 09h41	1605	2785	4670
7	09:28 (IV)	09h34 (IV)	09h40	09:54		5	10:20	10:24	10h26 - 10 h 30	975	2130	4770
8	08:20 (IV)	08h25 (IV)	08h27	08:56	09h15	7,5	09:30		09h34 - 09h39	480	840	2760
9	09:05 (IV)	09h10 (IV)	09h12	09:20	09h45	7,5	10:06		10h07 - 10h11	390	1920	2820
10	09:55 (IV)	10h00 (IV) (10mg/kg)	10h00	10:28		10	10:55	11:11	11h11 - 11h15	120	360	480
11	09:05 (IV)	09h07 (IV) (10mg/kg)	09h15	09:30		10	10:00	10:25	10h30 - 10h34	600	1200	2760
12	08:54 (IM)	09h15 (IV)	09h28	09:25	9h54 (5mg/kg)	10	10:11		10h13 - 10h17 Erreur : 7,6ml	1740	4680	7200
13	08:35 (IM)	09h05 (IV)	09h10	09:20		5	09:45		09h45 - 09h49	510	720	2700
14	09:25 (IM)	09h58 (IV) (10mg/kg)	10h02	10:15		10	10:35	10:55	11h03 - 11h07	30	360	2280
15	10:08 (IV)	10h10 (IV) (10mg/kg)	10h18	10:33		10	10:54	11:07	11h09 - 11h13	720	840	6730
16	08:45 (IM)	09h02 (IV) (10mg/kg)	09h05	09:20		10	09:37		09h54 - 09h58	7980	15780	> 22980
17	08:55 (IV)	08h56 (IV)	09h00	09:20		5	09:30		09h55 - 09h59	1020	1320	1800
18*	09:42 (IM)	10h02 (IV)	10h02	10:09	isoflurane 1% 10h20-10h28	5	10:30		10h35 - 10h39	1200	2580	5100
19*	11:19 (IM)	11h28 (IV)	11h32	11:45	isoflurane 1% 11h52-11h58	5	12:05		12h10 - 12h14	2760	4200	6000
20	09:05 (IM)	09h45 (IV)	09h55	10:05	10h25	7,5	10:20	10:32	10h35 - 10h40	3660	3660	3660
21	09:04 (IV)	09h05 (IV)	09h07	09:34		5	09:46		09h52 - 09h56	840	840	840
22	10:00 (IV)	10h01 (IV)	10h30	10:10	10h15 - 10h30 - 10h40	12,5	10:25	10:40	10h47 - 10h52	600	600	600
23	10:54 (IV)	10h55 (IV)	11h00	11:05		5	11:37		11h40 - 11h44	1500	1500	2580
24	09:20 (IV)	9h22 (IV)	9h25	09:32	9h30 - 10h00 - 10h20	12,5	10:30	10:35	10h45 - 10h49	60	180	180
25	08:57 (IV)	8h59 (IV)	09h08	09:32	9h34 (0,08ml)	7,5	09:40		09h45 - 09h49	600	1320	3300
26	08:35 (IM)	8h55 (IV)	08h55	09:30	9h30 - 9h35	10	09:45		09h50 - 09h54	1800	2520	2580

**Tableau 15 : Récapitulatif des différents temps de l'étude clinique**

N° d'inclusion	Médétomidine (40µg/kg)	Kétamine (5mg/kg)	Intubation	Début d'intervention	Kétamine supplémentaire (2,5 mg/kg IV)	Kétamine Totale	Fin d'intervention T0		Injection Intralipide 2ml/kg	Extubation T1 (s)	Tonicité T2 (s)	Réveil T3 (s)
							Castration	Identification				
27	14:35 (IV)	14h36 (IV)	14h37	15:12	14h40 - 14h45 - 15h05 - 15h15	15	15:35		15h37-15h41	0	300	480
28	14:35 (SC)	15h00 (IV)	15h01	15:30	15h25	7,5	15:35		15h36-15h40	900	9300	9300
29	09:12 (IV)	09h22 (IV)	09h28	09:51	10h00	7,5	10:04	10:20	10h24 - 10h27	1500	1500	2700
30	14:00 (IM)	14h10 (IV)	14h13	14:25		5	14:53		15h00 - 15h04	120	4020	4920
31*	08:45 (IV)	8h47 (IV)	08h46	09:00		5	09:35		aucune	300	2100	4320
32*	08:56 (IV)	08h56 (IV)	09h10	09:25	isoflurane 0,5% 09h40-09h50	5	09:50	09:50	10h05 - 10h10	1620	2100	3840
33	11:00 (IV)	11h00 (IV)	11h10	11:20		5	11:44	11:38	11h46 - 11h50	1680	1680	2160
34	08:57 (IM)	09h08 (IV)	09h10	09:23		5	09:28		09h33 - 09h37	2520	3720	5220
35	09:03 (IV)	09h07 (IV)	09h09	09:20		5	09:40	09:40	09h41 - 09h45	600	3120	4500
36	09:05 (IM)	09h15 (IM)	09h35	09:57	9h34 - 9h44 - 9h50 - 9h55 - 10h06	17,5	10:13	10:19	10h15-10h19	1020	5820	16680
37	09:08 (IV)	09h30 (IV)	09h35	09:55	9h55	7,5	10:11		10h12-10h16	1080	4680	7680
38	09:11 (IV)	09h16 (IV)	09h20	09:45	9h45 - 9h58	10	10:00	09h55	10h05-10h09	0	0	1800
39	14:26 (IV)	14h30 (IV)	14h31	14:45		5	15:00		15h00-15h04	300	8400	10800
40	08:50 (IV)	08h51 (IV)	08h54	09:10	9h15	7,5	09:25		09h30-09h34	900	1500	4200
41	08:45 (IV)	08h55 (IV)	09h00	09:30		5	09:45	09h10	09h45 - 09h49	900	3000	3000
42	09:50 (IV)	09h56 (IV) (10mg/kg)	10h00	10:24	10h40 - 10h48	15	10:57		11h04-11h08	420	660	1740
43	14:20 (IV)	14h35 (IV)	08h58	14:58	15h06	7,5	15:26		15h26-15h30	0	3840	7800
44	09:05 (IM)	09h28 (IV)	09h20	09:50	09h50	7,5	10:09	10:09	10h10-10h14	60	2040	7260
45	09:43 (IV)	09h45 (IV)	09h45	10:05	10h03 - 10h27	10	10:30	10:35	10h49 - 10h53	660	2400	7500
46	09:05 (IV)	09h06 (IV)	09h16	09:38	09h48	7,5	09:59	10:00	10h05-10h09	1260	3660	7260
47	09:02 (IM)	09h20 (IV)	09h21	09:55	09h58 - 10h08	10	10:20	09h35	10h30 - 10h34	1500	6000	8700
48	10:45 (IM)	10h58 (IV)	10h58	11:20	11h20 - 11h35	10	11:45	11h10	11h45 - 11h49	0	900	3600
49	14:15 (IV)	14h16 (IV)	14h17	14:37	14h16 - 14h47	10	14:53		15h14-15h18	3420	7200	10620
50	14:35 (IV)	14h36 (IV)	14h36	14:45	14h45 (5mg/kg)	10	15:14	14h40	15h14-15h18	360	360	3360
51	09:45 (IV)	09h50 (IV)	09h50	10:23	10h13 - 10h21 - 10h35	12,5	10:42		10h54 - 10h58	360	360	3780

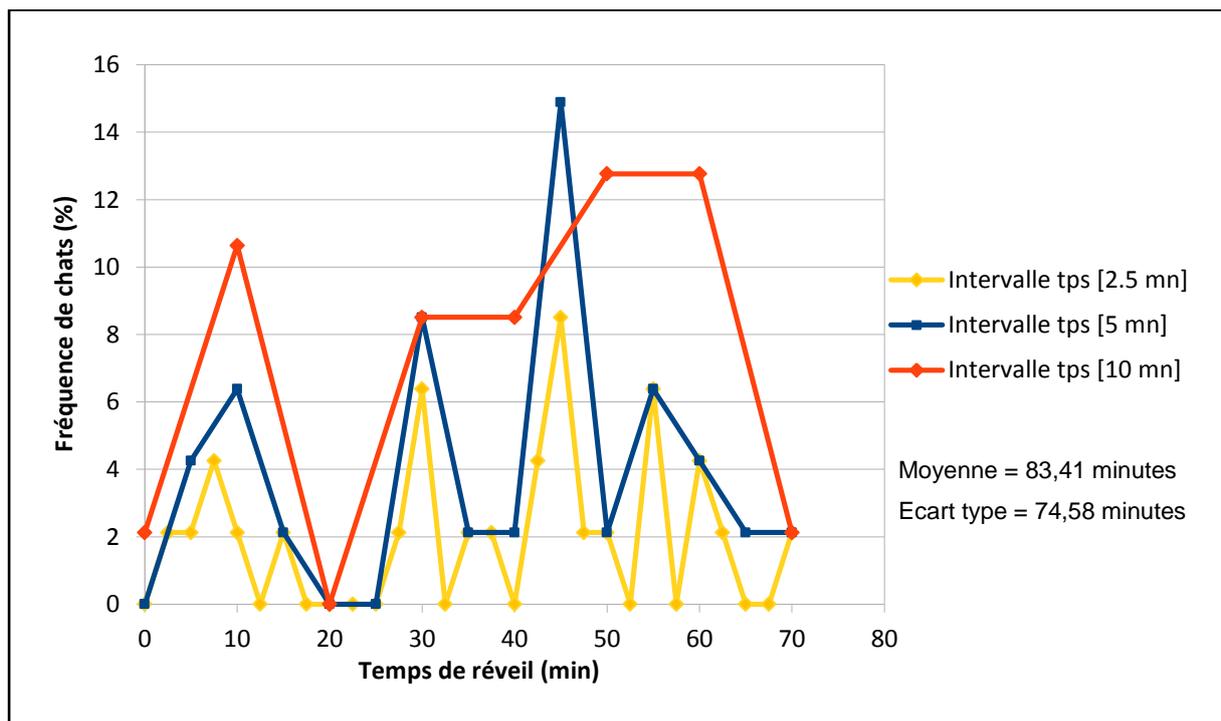
**Tableau 15 : Suite**

\* : animaux exclus de l'étude après inclusion

## II. Réalisation d'une courbe de répartition des chats en fonction du temps de réveil

Malgré l'absence du tableau de randomisation et ainsi la répartition des animaux dans les deux groupes de l'étude, il a tout de même été possible d'analyser en partie les données.

Des intervalles de temps en minutes ont été définis (toutes les 2,5, 5 et 10 minutes), représentant le temps s'écoulant de T0 (fin de l'intervention et injection de l'émulsion lipidique ou du sérum physiologique) jusqu'au réveil (T3). Puis les chats ont été répartis dans chaque intervalle de temps en fonction de leur temps de réveil et le pourcentage de chat pour chaque intervalle a été calculé. Enfin, une courbe de la fréquence de chats (%) en fonction du temps de réveil (minutes) a été tracée (Figure 6).



**Figure 6** : Répartition du pourcentage de chats (%) en fonction du temps de réveil (min)

Il apparaît sur ce graphique deux pics distincts : l'un autour de 10 minutes, l'autre autour de 45-50 minutes. Ces pics distincts signifient qu'il existe un paramètre qui varie dans l'expérience et qui correspond à deux groupes de chats. Il y a donc une différence de vitesse de réveil entre deux groupes distincts de chats et il se

pourrait qu'un de ces deux groupes corresponde au groupe « émulsions lipidiques ». Cependant avec les données en notre possession il est impossible de conclure qu'il s'agit du groupe « émulsions lipidiques » qui a le réveil le plus rapide.



## **QUATRIEME PARTIE : Discussion**

### **I. Point sur l'approche méthodologique de cette étude**

D'un point de vue méthodologique, l'anesthésie générale et le réveil post anesthésique sont des états cliniques difficiles à quantifier objectivement.

#### **A. Subjectivité de l'évaluation de la sédation et du réveil**

L'anesthésie générale se définit par la perte totale de la conscience (narcose) et de toute sensibilité (analgésie). Plusieurs outils ont été utilisés afin de l'objectiver.

La narcose se caractérise par un état de repos psychosensoriel associé à une perte complète de la relation avec l'environnement extérieur. Elle correspond à un état de sédation profond. Divers protocoles d'évaluation de la sédation chez les animaux ont été proposés, mais aucun d'entre eux n'a été validé à ce jour. Ils sont inventoriés et comparés dans une thèse d'exercice en médecine vétérinaire (Galle 2010). Il en ressort que la grille multiparamétrique de Young utilisée dans notre cas semble être la plus facile à mettre en œuvre d'un point de vue pratique et apparaît comme étant largement utilisée lors d'études cliniques.

Afin d'augmenter la sensibilité et la spécificité de l'évaluation de la sédation, nous avons également introduit une approche semi-quantitative réalisée à l'aide de deux échelles visuelles (SDS et DIVAS) pour les 16 derniers animaux inclus dans l'étude, étant donné l'absence d'un critère visuel pour le score de Young. Toujours selon les conclusions de la thèse évoquée précédemment, bien que relevant de la subjectivité de l'observateur, l'approche d'une évaluation clinique au moyen d'une échelle analogique visuelle apparaît reproductible en hétéro évaluation, si la méthode d'évaluation ne change pas d'un temps à l'autre de la période expérimentale, ce qui a été le cas dans notre étude.

A l'inverse de l'anesthésie générale, le réveil peut se définir comme étant le passage de l'inconscience à la conscience, suivi d'une période de convalescence immédiate. Il s'agit d'une phase de changements brutaux de l'état physiologique du chat.

Différentes phases lors du réveil post-anesthésique sont identifiables. Dans un premier temps s'opère le retour de la conscience, puis s'effectue une phase de transition durant laquelle les grandes fonctions vitales récupèrent leur fonctionnement normal :

- Retour progressif du tonus musculaire et des réflexes laryngés et oculaires :
  - l'œil reprend son positionnement central dans l'orbite ;
  - le tonus des paupières revenant, la fissure palpébrale est moins béante et le réflexe palpébral de nouveau présent ;
  - la langue devient de moins en moins extériorisable et le réflexe de déglutition réapparaît ainsi que le tonus des membres ;
- Retour des mécanismes d'autorégulation des fonctions vitales, en particulier au niveau du système nerveux autonome qui régule les fonctions cardiovasculaires et respiratoires ;
- Retour de la sensibilité et donc de la perception consciente de la nociception (autrement dit de la douleur) qui constitue un stress physiologique, voire pathologique si l'analgésie administrée est insuffisante. Ce retour correspond à une augmentation brutale du métabolisme cellulaire basal et donc des besoins en oxygène et en nutriments. (Touzot-Jourde 2016)

Lors de notre étude, le moment du réveil post anesthésique (quatrième événement marquant, T3) a été laissé à l'appréciation de l'unique opérateur collectant les données et de ce fait, relève de sa subjectivité. Cependant, l'opérateur observant l'animal s'est appuyé sur des critères retenus prenant en compte la description précédente et évidents à mettre en évidence : maintien de la position sternale, port de tête conservé levé (retour du tonus musculaire) et réaction à des stimulations venant de l'environnement (retour à la conscience).

## B. Subjectivité de l'évaluation de la douleur

En ce qui concerne l'évaluation de la douleur chez le chat, celle-ci reste peu aisée. Si des données objectives telles que la fréquence cardiaque, la fréquence respiratoire, le diamètre pupillaire, ... doivent être prises en compte, elles peuvent être également influencées par d'autres paramètres (stress, peur, état de conscience, ...). De plus, ces paramètres n'ont pas été corrélés de manière fiable avec l'expression de la douleur chez le chat (Peacock et al. 2015).

D'autres outils, tout comme pour l'évaluation de la sédation, ont été proposés mais ils ne sont pas totalement fiables et/ou reproductibles et/ou spécifiques. Nous avons fait le choix d'associer pour les 16 derniers chats inclus dans l'étude une échelle multidimensionnelle (l'échelle 4 A-Vet chat) et deux échelles visuelles afin d'augmenter la sensibilité et la spécificité de notre évaluation de la douleur. La grille de douleur 4 A-Vet est une des rares échelles validées chez le chat et elle a été créée afin d'objectiver la douleur post opératoire chez cette espèce. Cependant, elle tend à surévaluer les douleurs légères à modérées, comme celles rencontrées lors de chirurgies de convenance. Celle-ci a été associée à deux échelles visuelles. Premièrement, la SDS est une échelle simple d'utilisation et rapide à mettre en œuvre, mais le score de douleur qui en résulte est fortement dépendant de la subjectivité de l'observateur, qui se doit donc d'être unique pour l'étude. Deuxièmement, la DIVAS présentée sous la forme d'une règle à double face est également facile d'utilisation. L'utilisateur place le curseur en face du pictogramme qui représente le mieux l'intensité de la douleur chez l'animal, puis il retourne la règle afin de découvrir le score chiffré correspondant à l'observation. Ainsi cette échelle palie certaines erreurs de subjectivité de l'échelle précédente, mais elle peut également se révéler insuffisante dans certains cas (animal prostré au fond de sa cage, peu manipulable). Cette échelle a été validée pour détecter la douleur chez les chats en post opératoire et est largement utilisée, mais elle nécessite un observateur expérimenté car elle fait intervenir la somme des acquis de l'utilisateur. Elle repose sur la sensation globale et non sur l'addition de différents scores. Elle peut être affinée si le manipulateur interagit avec l'animal. La reproductibilité de cette méthode n'est assurée que si l'évaluateur reste inchangé, ce qui est le cas pour notre étude (Boutet 2010).

## **II. Choix concernant les émulsions lipidiques**

### **A. Choix de l'émulsion lipidique utilisée**

Le choix de l'émulsion lipidique Intralipide® utilisée dans notre étude s'est essentiellement appuyé sur des considérations pratiques (facilité d'approvisionnement, émulsion lipidique fréquemment utilisée dans les autres cas décrits). Peu de données concluantes résultant d'études cliniques sont disponibles afin de départager une émulsion lipidique par rapport à une autre.

Une étude menée par Mazoit et al. a eu pour but d'évaluer la capacité de trois anesthésiques locaux (bupivacaïne, levobupivacaïne, ropivacaïne) à se lier à deux émulsions lipidiques différentes : une émulsion lipidique à 20% de triglycérides à chaînes longues (Intralipide<sup>®</sup>) a été comparée à une émulsion lipidique à 20% contenant un mélange à 50% de triglycérides à chaînes longues et à chaînes moyennes (Medialipide<sup>®</sup>). En présence d'une solution tampon, la solubilité et la capacité de liaison d'une solution d'acides gras à chaîne longue (Intralipide<sup>®</sup>) sont significativement meilleures que celles d'une solution comprenant un mélange d'acides gras à chaîne longue et moyenne.

Cependant, Ruan et al. ont démontré le contraire en présence de sérum humain. Il paraît donc difficile de conclure au vu des résultats très divergents de ces études *in vitro*. D'autres études *in vivo* ne permettent pas non plus de conclure en faveur d'une émulsion lipidique en particulier (Nouette-Gaulain et al. 2014).

## B. Choix concernant le protocole de lipidothérapie

### 1. Obstacles matériels à la mise en place de la lipidothérapie face à la théorie

En l'absence de consensus concernant la posologie d'émulsion lipidique à administrer lors de lipidothérapie, la dose de 2mL/kg injectée sur 4 minutes a été retenue pour notre étude.

Bien que Fernandez et al. préconisent la mise en place d'une perfusion continue sur 30 à 60 minutes suite à un bolus intraveineux sur une minute, cela n'a pas été possible à mettre en œuvre pour notre étude. Les perfuseurs disponibles à l'ENVT sont trop peu nombreux et utilisés dans les services de réanimation et de médecine interne pour les animaux hospitalisés nécessitant des soins importants. Il n'a donc pas été possible de mobiliser un perfuseur pour chaque chat inclus dans notre étude.

Cependant, la dose de 2mL/kg/4min permet d'atteindre la dose haute recommandée de perfusion continue de 0,5mL/kg/min lors d'intoxication aux anesthésiques locaux-régionaux chez l'Homme (Fernandez et al. 2011, Nouette-Gaulain et al. 2014). De plus, la Société française d'anesthésie et de réanimation (SFAR) ne préconise qu'une injection unique (Nouette-Gaulain et al. 2014).

## 2. Choix du protocole de lipidothérapie en fonction du mécanisme d'action suspecté

Le protocole mis en œuvre dépendrait également du mode d'action du toxique et du mécanisme attendu de la lipidothérapie. Selon Peacock et al, l'administration d'un bolus de charge en émulsions lipidiques lors de lipidothérapie n'aurait d'intérêt qu'en cas d'intoxication par des molécules provoquant une cardiotoxicité mettant la vie du patient en jeu (comme par exemple lors de surdosage en anesthésiques loco-régionaux ou en inhibiteurs calciques). Dans ces cas, le mécanisme d'action de la lipidothérapie serait plutôt métabolique (augmentation du stock en acides gras pour le métabolisme myocardique ou augmentation de la concentration en calcium intracellulaire des myocytes) et le bolus de charge permet de répondre rapidement aux besoins de l'organisme. D'autre part, la demi-vie des lipides exogènes étant courte, un simple bolus de charge ne serait pas suffisant pour créer un réservoir lipidique intravasculaire conséquent et ainsi être efficace dans l'hypothèse d'un mécanisme de piège lipidique.

La kétamine, anesthésique dissociatif, bloque l'influx nerveux au niveau du cortex cérébral tout en activant certaines régions sous-jacentes. Son mode d'action est complexe et fait intervenir de nombreux récepteurs, dont le récepteur NMDA et des médiateurs au niveau du système nerveux central. Du fait de sa grande liposolubilité, elle agit rapidement au niveau du système nerveux central puis une redistribution rapide a lieu au niveau du tissu adipeux, des reins et du foie essentiellement.

Quant à la médétomidine, il s'agit un agoniste sélectif, spécifique et particulièrement efficace des récepteurs alpha 2-adrénergiques. L'activation de ces récepteurs induit une réduction de la libération et du recyclage de la noradrénaline dans le système nerveux central qui se manifeste par de la sédation, de l'analgésie et de la bradycardie. Au niveau périphérique, la médétomidine provoque une vasoconstriction par stimulation des récepteurs alpha 2-adrénergiques post-synaptiques, ce qui conduit à une hypertension transitoire.

Dans notre étude, la lipidothérapie est utilisée afin de dissiper les effets de l'anesthésie générale et théoriquement le mécanisme d'action visé est celui du piège lipidique étant donné que les molécules utilisées (kétamine et médétomidine) ont en grande partie une action centrale et sont lipophiles. Un bolus de charge sur une minute en émulsions lipidiques ne serait donc pas suffisant en accord avec Peacock

et al., mais au vu des contraintes techniques exposées auparavant, nous n'avons pas été en mesure de réaliser des perfusions continues sur plus de quelques minutes.

### 3. Influence du score corporel sur le protocole de lipidothérapie

Un autre facteur semblant influencer la dose de lipides à administrer lors de la lipidothérapie est le score corporel de l'animal. Pour notre étude seul le poids de chaque animal a été relevé sans prendre en compte son état d'embonpoint. Cependant, cette donnée aurait pu être intéressante pour notre étude. En effet, dans l'étude menée par Jourdan et al. à l'ENVT sur 20 chats intoxiqués par de l'ivermectine, il apparaît que les chats dont le score corporel est le plus faible et qui n'ont reçu qu'un seul bolus d'émulsion lipidique sont plus susceptibles de développer des symptômes liés au surdosage d'ivermectine et ils nécessitent une plus grande quantité d'émulsion lipidique pour parvenir à la résolution de ces symptômes. Cela peut s'expliquer par le fait que lorsque le tissu adipeux de l'animal est peu développé, la concentration plasmatique libre en ivermectine, molécule très lipophile, est plus importante et la molécule est plus « disponible », provoquant ainsi plus de symptômes au niveau du système nerveux central. Ainsi, plus de lipides sont nécessaires afin de créer le « piège lipidique » chez les chats présentant un score corporel plus faible (Jourdan et al. 2015). Cette observation pourrait être transposée dans le cadre de notre étude, étant donné que les molécules anesthésiques utilisées sont lipophiles. Des doses d'émulsions lipidiques différentes pourraient être nécessaires en fonction du score corporel de l'animal.

## **III. Etude des données et des résultats**

### A. Variabilité de la durée de l'anesthésie et de la chirurgie

Une grande variabilité de la durée de l'anesthésie et de l'intervention chirurgicale est observée dans notre étude. Du début de la prémédication à la fin de l'intervention (correspondant à T0), la médiane est de 60 minutes, mais cette durée varie de 31 minutes à 90 minutes, ce qui représente un très gros écart (30 minutes de moins ou de plus). Il en est de même pour la durée de la castration (médiane de 21 minutes, minimum de 5 minutes et maximum de 58 minutes) ainsi que pour la

durée entre la prémédication et le début de l'intervention (médiane de 31 minutes, minimum de 10 minutes et maximum de 60 minutes). Cette très forte variabilité s'explique par le fait que l'anesthésie et l'acte chirurgical sont réalisés par des étudiants de différents niveaux. Ainsi, un étudiant de 3<sup>ème</sup> année mettra plus de temps pour réaliser l'anesthésie ou la castration pour la première fois qu'un étudiant en 5<sup>ème</sup> année déjà entraîné et plus à l'aise avec les protocoles.

De plus, un étudiant vétérinaire, même en dernière année d'étude, mettra sans doute plus de temps pour ces actes qu'un vétérinaire exerçant depuis plusieurs années. Dans ce sens, Peacock et al. font le constat suivant : le chirurgien expérimenté ayant réalisé toutes les ovariectomies de l'étude met en moyenne 11 minutes, tandis que dans d'autres études, dans lesquelles ce sont des étudiants vétérinaires qui réalisent l'intervention chirurgicale, cette durée monte de 27 à 60 minutes (Peacock et al. 2015).

Du fait de la longueur des procédures, des doses de kétamine ont dû être rajoutées par bolus de 2,5mg/kg afin de réaliser l'acte chirurgical dans des conditions convenables. Cela correspond sans doute à des doses cumulées supérieures à celles administrées dans la pratique quotidienne des vétérinaires et influence très probablement la durée et la qualité du réveil post-anesthésique.

## B. Courbe de répartition des chats en fonction du temps de réveil

La répartition du pourcentage de chats en fonction du temps de réveil montre deux « pics » distincts, révélant la présence d'un facteur de variation au sein de l'étude. Ces variations pourraient correspondre à une différence de temps de réveil entre les deux groupes de chats de notre étude. Avec les données en notre possession il est cependant impossible de déterminer si le groupe « émulsions lipidiques » est celui pour lequel les animaux se réveillent le plus rapidement.

Il faut également identifier les autres paramètres pouvant influencer sur le réveil anesthésique afin de conclure qu'il y a une différence entre les groupes « témoin » et « émulsions lipidiques ». Dans notre cas, la dose de kétamine cumulée est susceptible d'interagir avec le réveil anesthésique comme évoqué dans le paragraphe précédent, mais nous remarquons que les temps de réveil les plus courts (pour les animaux 2, 10, 24 et 27 par exemple), la dose de kétamine totale administrée n'est pas des plus faibles (15, 10, 12,5 et 15mg/kg respectivement). Le score corporel et la proportion masse maigre / masse grasse peuvent également être

à prendre en compte dans l'évaluation de la vitesse de réveil, mais nous ne possédons pas ces données.

En supposant qu'aucun autre paramètre varie, il serait alors possible de conclure que les chats d'un des deux groupes « témoin » ou « émulsion lipidique » se réveillent plus rapidement que dans l'autre. Cette approche peu académique permet de montrer une différence statistique entre deux groupes sans lever l'approche en aveugle.

## C. Perspectives

### 1. Mise en place un système informatisé

Afin d'éviter la perte de papiers, tel que cela a été le cas pour le document contenant le tableau de randomisation conduisant à une impasse pour la suite de l'étude, il serait envisageable de créer un dossier informatique complété en direct par chaque acteur de l'étude clinique sur un ordinateur et partagé en réseau. Il serait par exemple tout à fait envisageable d'utiliser un outil de partage de fichiers, tels que Dropbox<sup>TM</sup>, Google Drive ou Share File.

### 2. Une nouvelle étude clinique pour faire la lumière sur la différence observée

Afin de vérifier qu'il y a bien une différence entre les deux groupes « témoin » et « émulsions lipidiques » il serait intéressant de réaliser de nouveaux relevés de données et de les analyser à la lumière du tableau de randomisation. Ainsi, cela permettrait dans un premier temps de vérifier si les deux groupes de chats formés sont statistiquement semblables (poids, âge, durée de l'intervention et de la chirurgie, ...). Ensuite, cela permettrait de comparer la vitesse de réveil des deux groupes, en comparant les moyennes et les écarts types. Enfin, nous pourrions étudier les effets de la lipidothérapie sur les différents paramètres mesurés (fréquence cardiaque, température, score de sédation de Young, analgésie, ...). Pour cela, les comparaisons intergroupes pourraient être réalisées après vérification de l'homoscédasticité à l'aide d'une Anova (pour des mesures répétées), d'un test bilatéral de Student (pour des séries non a prioriées) ou d'un test du khi carré. Une différence associée à une probabilité  $<0,05$  pourra être considérée comme significative.

### 3. Interaction des émulsions lipidiques avec les molécules utilisées conjointement à l'anesthésie

Au-delà de nous permettre de comparer la vitesse et la qualité du réveil post anesthésique entre les deux groupes, cette étude nous permettrait également de nous pencher sur les interactions de la lipidothérapie avec les autres molécules utilisées conjointement à l'anesthésie.

La question de l'interaction de la lipidothérapie avec les molécules lipophiles de la réanimation est récurrente dans les différentes publications. En effet, si les émulsions lipidiques se sont révélées efficaces pour lutter contre la toxicité de certaines molécules lipophiles, elles pourraient également « capter » les molécules lipophiles utilisées lors de la réanimation et en réduire leurs effets thérapeutiques escomptés. On peut ainsi penser au midazolam ( $\log P=3,3$ ), diazépam ( $\log P=2,82$ ), propofol ( $\log P=3,8$ ), phenobarbital ( $\log P=1,47$ ), ou à la dexmédétomidine ( $\log P=2,8$ ).

Pour Ceccherini et al., la mise en place de la lipidothérapie en parallèle de l'utilisation de la dexmédétomidine ne semble pas avoir eu d'impact négatif sur les effets de cette dernière. De même, Peacock et al. ne concluent pas à une différence significative entre les doses de méthocarbamol ( $\log P=0,5$ ) ou de diazépam utilisées entre le groupe témoin et le groupe « émulsion lipidique ».

Quant à savoir s'il peut être judicieux d'augmenter les doses des molécules lipophiles de la réanimation lorsqu'elles sont utilisées concomitamment à la lipidothérapie, cette question reste sans réponse pour le moment.

Cependant, il se pourrait que la différence de liposolubilité entre la molécule toxique, telle que la perméthrine ( $\log P=6,5$ ) et les autres molécules thérapeutiques lipophiles déjà citées serait à prendre en compte (Ceccherini et al. 2015) (Haworth, Smart 2012).

Dans notre étude, la médétomidine ( $\log P=2,80$ ) et la kétamine ( $\log P=2,9$ ) ont des coefficients de partage plus bas que la buprénorphine ( $\log P=4,98$ ), ainsi la lipidothérapie pourrait avoir un effet non désiré plus important sur l'analgésie que sur le réveil anesthésique. L'analyse des différentes données concernant l'analgésie (DIVA, SDS et 4-Avet) à la lumière du tableau de randomisation permettrait d'y apporter une réponse.



## **CONCLUSION**

Bien que la connaissance du ou des mécanismes d'action exacts et des effets secondaires de cette nouvelle thérapie à base d'émulsions lipidiques, ainsi que l'élaboration d'un protocole standardisé nécessitent davantage d'investigations, la lipidothérapie pourrait devenir un outil incontournable en toxicologie et en réanimation vétérinaire. Elle semble être efficace pour bon nombre d'intoxications par des molécules lipophiles et bien qu'il y ait peu d'études cliniques, beaucoup de cas relatant l'utilisation avec succès d'émulsions lipidiques en urgence sont publiés régulièrement.

Son utilisation pourrait également être intéressante dans le cadre de l'anesthésie générale chez le chat. En effet notre étude montre une différence significative dans la vitesse de réveil entre les deux groupes « témoin » et « émulsions lipidiques ». Cependant, cette observation nécessite de prolonger le travail présent afin de préciser les différences et d'évaluer les effets des émulsions lipidiques sur les différents paramètres biologiques relevés. De plus, il serait important de s'assurer que les émulsions lipidiques n'interagissent pas avec les molécules de l'analgésie utilisées concomitamment aux molécules de l'anesthésie générale, dégradant alors la qualité du réveil post-anesthésique.

**AGREMENT SCIENTIFIQUE**

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

Je soussigné, **Patrick VERWAERDE**, Enseignant-chercheur, de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, directeur de thèse, certifie avoir examiné la thèse de **Camille SIMONIS** intitulée «**Intérêt des émulsions lipidiques en réanimation féline** » et que cette dernière peut être imprimée en vue de sa soutenance.



**P. VERWAERDE**

Fait à Toulouse, le 21 novembre 2017  
Docteur **Patrick VERWAERDE**  
Maître de Conférences  
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Vu :  
La Directrice de l'Ecole Nationale  
Vétérinaire de Toulouse  
**Isabelle CHIFFELIN**

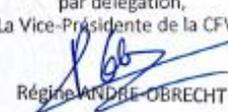


*hienque*

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

Vu et autorisation de l'impression :  
Président de l'Université  
**Paul Sabatier**  
**Monsieur Jean-Pierre VINEL**

Le Président de l'Université Paul Sabatier  
par délégation,  
La Vice-Présidente de la CFVU



**Régine ANDRÉ-OBRECHT**

Mlle **Camille SIMONIS**  
a été admis(e) sur concours en : 2010  
a obtenu son diplôme d'études fondamentales vétérinaires le : 26/06/2014  
a validé son année d'approfondissement le : 16/07/2015  
n'a plus aucun stage, ni enseignement optionnel à valider.

## **BIBLIOGRAPHIE**

BOUTET, Marie, 2010. *Evaluation de protocoles analgésiques pour la prise en charge de la douleur périopératoire lors d'ovariectomie de chatte*. Thèse d'exercice, Médecine vétérinaire. Toulouse 3.

BRET-BENNIS, Lydie, 2005a. *Biochimie structurale des lipides*. 2005. Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, Département des Sciences Biologiques et Fonctionnelles.

BRET-BENNIS, Lydie, 2005b. *Transport et circulation des lipides dans l'organisme*. 2005. Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, Département des Sciences Biologiques et Fonctionnelles.

BRET-BENNIS, Lydie, 2005c. *Voies d'obtention et d'utilisation du glucose*. 2005. Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, Département des Sciences Biologiques et Fonctionnelles.

BRODBELT, David C, BLISSITT, Karen J, HAMMOND, Richard A, NEATH, Prue J, YOUNG, Lestey E, PFEIFFER, Dirk U et WOOD, James L N, 2008. The risk of death: the Confidential Enquiry into Perioperative Small Animal Fatalities. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. septembre 2008. Vol. 35, n° 5, pp. 365-373. DOI 10.1111/j.1467-2995.2008.00397.x.

BRÜCKNER, M. et SCHWEDES, C. S., 2012. Successful treatment of permethrin toxicosis in two cats with an intravenous lipid administration. *Tierärztliche Praxis. Ausgabe K, Kleintiere/Heimtiere*. 24 avril 2012. Vol. 40, n° 2, pp. 129-134.

CASE, Linda P. 2011. *Canine and feline nutrition: a resource for companion animal professionals*. 3rd ed. Maryland Heights, Mo : Mosby. ISBN 978-0-323-06619-8. SF427.4 .C37 2011

CECCHERINI, G., PERONDI, F., LIPPI, I., GRAZIA, G. et MARCHETTI, V., 2015. Intravenous lipid emulsion and dexmedetomidine for treatment of feline permethrin intoxication: a report from 4 cases. *Open Veterinary Journal*. 2015. Vol. 5, n° 2, pp. 113-121.

CHAMBRIER, Cécile, LAUVERJAT, Madeleine et BOULÉTREAU, Paul, 2006. Émulsions lipidiques : indication des différentes émulsions lipidiques. *Nutrition Clinique et Métabolisme*. juin 2006. Vol. 20, n° 2, pp. 73-78. DOI 10.1016/j.nupar.2006.04.001.

CHANDLER, Marjorie L., GRANT GUILFORD, W et PAYNE-JAMES, Jason, 2000. Use of peripheral parenteral nutrition support in dogs and cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association, Vet Med Today: Timely Topics in Nutrition*. 1 mars 2000. Vol. 216, n° 5, pp. 669-673.

DEGROOT, Whitney D., 2014. Intravenous lipid emulsion for treating permethrin toxicosis in a cat. *The Canadian Veterinary Journal. La Revue Vétérinaire Canadienne*. janvier 2014. Vol. 55, n° 1, pp. 1253-1254.

FERNANDEZ, Alberto L., LEE, Justine A., RAHILLY, Louisa, HOVDA, Lynn, BRUTLAG, Ahna G. et ENGBRETSSEN, Kristin, 2011. The use of intravenous lipid emulsion as an antidote in veterinary toxicology: IV lipid emulsion as antidote in veterinary toxicology. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*. août 2011. Vol. 21, n° 4, pp. 309-320. DOI 10.1111/j.1476-4431.2011.00657.x.

FUJIWARA, T., KAWARASAKI, H. et FONKALSRUD, E. W., 1984. Reduction of postinfusion venous endothelial injury with intralipid. *Surgery, Gynecology & Obstetrics*. janvier 1984. Vol. 158, n° 1, pp. 57-65. PMID: 6419361

GALLE, Guillaume, 2010. *De l'intérêt du butorphanol et de la dexdétomidine lors de sédation chez le chien*. Thèse d'exercice, Médecine vétérinaire. Toulouse 3.

GWALTNEY-BRANT, Sharon et MEADOWS, Irina, 2012. Use of Intravenous Lipid Emulsions for Treating Certain Poisoning Cases in Small Animals. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. mars 2012. Vol. 42, n° 2, pp. 251-262. DOI 10.1016/j.cvsm.2011.12.001.

HAND, Michael S. et LEWIS, Lon D. (éd.), 2000. Chapter 12 : Assisted Feeding in Hospitalized Patients : Enteral and Parenteral Nutrition. In : *Small animal clinical nutrition*. 4th ed. Topeka, Kan : Mark Morris Institute. pp. 351-399. ISBN 0945837054. SF992.N88 L49 2000

HAWORTH, Mark D. et SMART, Lisa, 2012. Use of intravenous lipid therapy in three cases of feline permethrin toxicosis: Intralipid in feline permethrin toxicity. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*. décembre 2012. Vol. 22, n° 6, pp. 697-702. DOI 10.1111/j.1476-4431.2012.00804.x.

JOURDAN, Geraldine, BOYER, Guillaume, RAYMOND-LETRON, Isabelle, BOUHSIRA, Emilie, BEDEL, Benjamin et VERWAERDE, Patrick, 2015. Intravenous lipid emulsion therapy in 20 cats accidentally overdosed with ivermectin. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care (San Antonio, Tex.: 2001)*. octobre 2015. Vol. 25, n° 5, pp. 667-671. DOI 10.1111/vec.12371.

KAMMERER, Martine, TRIFFE, Jérôme, LECLERC, Sabrina et PONCET, Alexandra, 2013. Intoxication à la moxidectine chez le chat traitée par perfusion lipidique. *Le Point Vétérinaire*. mars 2013. N° 333, pp. 12-15.

KAPLAN, Amy et WHELAN, Megan, 2012. The Use of IV Lipid Emulsion for Lipophilic Drug Toxicities. *Journal of the American Animal Hospital Association*. juillet 2012. Vol. 48, n° 4, pp. 221-227. DOI 10.5326/JAAHA-MS-5761.

KIDWELL, James H., BUCKLEY, Gareth J., ALLEN, Ashley E. et BANDT, Carsten, 2014. Use of IV Lipid Emulsion for Treatment of Ivermectin Toxicosis in a Cat. *Journal of the American Animal Hospital Association*. janvier 2014. Vol. 50, n° 1, pp. 59-61. DOI 10.5326/JAAHA-MS-5951.

KUO, Kendon et ODUNAYO, Adesola, 2013. Adjunctive therapy with intravenous lipid emulsion and methocarbamol for permethrin toxicity in 2 cats: Treatment of permethrin toxicity with ILE. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*. juillet 2013. Vol. 23, n° 4, pp. 436-441. DOI 10.1111/vec.12070.

MAREL, Juliette et BILLE, Christophe, 2010. Mortalité per anesthésique chez le chien et chat. [en ligne]. 2010. Disponible à l'adresse : [http://www.vetup.com/articles-veterinaires/categories/77-chv-des-cordeliers-a-meaux-77/487-mortalite-per-anesthesique-chien-chat#.V1GI\\_\\_mLTIV](http://www.vetup.com/articles-veterinaires/categories/77-chv-des-cordeliers-a-meaux-77/487-mortalite-per-anesthesique-chien-chat#.V1GI__mLTIV)

MONGE, Emma, ROUX, Françoise et DESCHAMPS, Jacques-Yves, 2016. Intoxication à l'ivermectine chez un chaton gérée par perfusion lipidique - n° 365 du 01/05/2016. *Le Point Vétérinaire expert canin*. N° 365, disponible à l'adresse : <http://www.lepointveterinaire.fr/publications/le-point-veterinaire/article-canin/n-365/intoxication-a-l-ivermectine-chez-un-chaton-geree-par-perfusion-lipidique.html>

NOUETTE-GAULAIN, K., CAPDEVILA, X., ROBIN, F. et BELOEIL, H., 2014. Émulsions lipidiques intraveineuses et toxicité systémique des anesthésiques locaux : mécanismes et limites. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*. juin 2014. Vol. 33, n° 6, pp. 411-417. DOI 10.1016/j.annfar.2014.03.012.

PEACOCK, Rachel E., HOSGOOD, Giselle, SWINDELLS, Katrin L. et SMART, Lisa, 2015. A randomized, controlled clinical trial of intravenous lipid emulsion as an adjunctive treatment for permethrin toxicosis in cats: Intravenous lipid emulsion therapy for permethrin toxicosis. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*. juin 2015. pp. n/a-n/a. DOI 10.1111/vec.12322.

SÉGARD, Marie-Amélie, LANNOY, Damien, SÉGUY, David et ODOU, Pascal, 2010. Les émulsions lipidiques en nutrition parentérale. *Le moniteur hospitalier*. avril 2010. N° 225, pp. 19-29.

SILVERSTEIN, Deborah C. et HOPPER, Kate (éd.), 2015. *Small animal critical care medicine*. 2. ed. St. Louis, Mo : Saunders, Elsevier. ISBN 9781455703067.

STEAGALL, P. V. M., TAYLOR, P. M., RODRIGUES, L. C. C., FERREIRA, T. H., MINTO, B. W. et AGUIAR, A. J. A., 2009. Analgesia for cats after ovariohysterectomy with either buprenorphine or carprofen alone or in combination. *Veterinary Record*. 21 mars 2009. Vol. 164, n° 12, pp. 359-363. DOI 10.1136/vr.164.12.359.

TOUZOT-JOURDE, G., 2016. La gestion des risques durant le réveil chez le Chat. *Pratique Vet Supplément*. Avril 2016. N° 136, pp. 238-242.

YAGUIYAN-COLLIARD, L, 2013. Statut nutritionnel, dénutrition et réalimentation entérale. *EMC-Vétérinaire*. 2013. Vol. 10, n° 4, pp. 1-8.



# **ANNEXES**

## **Annexe 1 :**

# **Particularités métaboliques du chat et métabolisme lipidique**

## **I. Métabolismes énergétique et lipidique du chat**

Chez la plupart des mammifères, on retrouve au niveau hépatique deux systèmes enzymatiques actifs permettant la conversion du glucose en glucose-6-phosphate : la glucokinase (n'intervient que lorsqu'une grande quantité de glucides arrive au foie par la veine porte) et l'hexokinase. Cette première étape est nécessaire pour permettre l'utilisation du glucose par le foie. Cependant, l'alimentation du chat ne contenant que de petites quantités de glucides solubles, le système porte ne délivre que de faibles quantités de glucose au foie. De ce fait, l'activité de la glucokinase hépatique est réduite chez le chat qui a une capacité limitée pour métaboliser de grandes quantités de glucides.

De plus, les disaccharidases sucrase et lactase qui se trouvent dans le tube digestif ont une faible activité, le système de transport des glucides n'est pas adapté à de grandes quantités de glucides alimentaires dans les intestins et seuls 5% des amylases pancréatiques sont produites par le chat par rapport au chien.

Ainsi, le maintien de la glycémie chez le chat repose essentiellement sur la néoglucogénèse à partir des acides aminés glucoformateurs, de l'acide lactique et du glycérol. Cette étape métabolique est maximale immédiatement après le repas, ce qui n'est pas le cas chez les omnivores (chiens, rats, ...).

Au vu de la faible digestibilité des glucides chez le chat, les mécanismes de digestion des lipides sont très efficaces. Ainsi, le chat est capable de digérer et d'utiliser de grandes quantités de lipides alimentaires (lipides contenus dans les tissus des animaux).

Enfin, une particularité du métabolisme lipidique du chat concerne les acides gras essentiels : ils sont au nombre de trois (acide linoléique, acide linolénique et acide arachidonique). Les acides gras essentiels ne peuvent pas être synthétisés par l'organisme et sont ainsi apportés par la nutrition. Ils sont des précurseurs des prostaglandines et sont indispensables pour les structures membranaires des cellules. Un déficit propre en acides gras essentiels entraîne une symptomatologie

d'installation rapide. Contrairement au chien, le chat ne peut pas synthétiser d'acide arachidonique (C20:4:ω6) à partir de l'acide linoléique (C18:2:ω6). Cela s'explique par le faible taux d'activité de la delta-6-désaturase, facteur limitant de la conversion de l'acide linoléique en acide γ-linolénique qui sera ensuite allongé et désaturé afin de former l'acide arachidonique. Lorsque le chat ingère des tissus animaux (et plus particulièrement des organes ou le tissu nerveux), cette particularité ne pose pas de problème, car l'acide arachidonique y est abondant, mais ce n'est pas le cas si l'alimentation qui lui est proposée est riche en ingrédients végétaux (Hand, Lewis 2000).

Les mécanismes du métabolisme lipidique sont très efficaces chez le chat, ainsi l'apport d'émulsions lipidiques par voie intraveineuse est une bonne solution afin d'apporter une source énergétique pour son organisme.

## **II. Sources de lipides**

Les lipides alimentaires sont essentiellement issus des graisses animales. Ces graisses contiennent essentiellement des triglycérides et des stérides (ester d'acide gras et du cholestérol), mais également des vitamines liposolubles.

Les stérides sont apportés par les œufs d'oiseaux et de poissons, les produits laitiers (beurre et fromages), les abats (foie, reins, cervelle, peau, ...) et bien plus faiblement par les muscles. Les végétaux n'apportent pas de cholestérol, mais contiennent des dérivés terpéniques odorants (certains sont des intermédiaires de synthèse du cholestérol).

Les sources principales d'acides gras de la série des ω6 sont les huiles végétales. On trouve essentiellement l'acide linoléique dans les huiles de soja, de tournesol, de maïs, de pépins de raisins, mais aussi dans les œufs, la viande et le foie.

Concernant les acides gras de la série des ω3, et en particulier, l'acide linoléique, ce sont dans les végétaux marins qu'ils se trouvent en majorité. Les poissons gras et les mammifères sont très riches en leurs dérivés (Tableau 16).

Le type de lipides ingérés a une répercussion sur le profil des acides gras retrouvés dans l'organisme et en influence par la suite le stockage et le métabolisme. L'adage « on est ce que l'on mange » s'applique parfaitement aux lipides : le type d'acides gras ingérés influence le type de lipides qui seront stockés et le devenir des produits du métabolisme lipidique (Hand, Lewis 2000)(Bret-Bennis 2005a).

Acide gras	Nom	Beurre	Suif	Lard de porc	Gras de poulet	Huile de poisson	Huile de maïs	Huile de tournesol	Huile de soja	Huile d'olive
14:0	Acide tétradécanoïque	8,4	2.6	1.4	0.5	4.2	<0.1	0.1	0.1	<0.1
16:0	Acide palmitique	21.3	7.4	24.1	20.4	16.2	9.9	6.3	10.1	11.4
16:1	Acide palmitoléique	1.1	1.9	3.5	7.6	11.6	0.1	0.1	<0.1	0.1
18:0	Acide stéarique	8.9	24.2	12.2	4.4	2.4	2.1	3.8	1.4	2.4
18:1 ω9	Acide oléique	18.8	13.8	42.8	37.6	10.9	25.6	20.9	20.4	65.5
18:2 ω6	Acide linoléique	1	3.9	11.7	12.3	1.2	53.1	62.3	51.8	10.4
18:3 ω3	Acide linoléique	0.4	0.5	0.5	0.5	1.2	1	0.1	7.3	0.5
18:3 ω6	Acide γ-linolénique	0.2	<0.1	0.1	0.2	0.4	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
20:4 ω6	Acide arachidonique	0.7	0.6	0.1	0.2	0.4	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
20:5 ω3	Acide éicosapentaénoïque	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	14.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
22:6 ω3	Acide docosahexaénoïque	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	11.9	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1

**Tableau 16 : Composition en acides gras de quelques graisses et huiles en g/100g (selon Hand et al.)**

### III. Transport des lipides

Etant donné les caractéristiques structurales des lipides, les modalités de leurs transferts dans l'organisme pour les cycles de matière consistent en l'utilisation de protéines de transport ayant un caractère amphiphile, c'est-à-dire possédant un domaine hydrophobe de reconnaissance et de fixation des molécules hydrophobes et un domaine hydrophile assurant leur solubilisation dans les milieux aqueux de l'organisme (plasma, lymphe, cytosol).

#### A. Les transporteurs des lipides

Les protéines de transport des lipides peuvent être soit non spécifiques (prennent en charge des composés hydrophobes quelles que soient leurs caractéristiques structurales), soit spécifiques (Bret-Bennis 2005b)

## 1. Les transporteurs non spécifiques

- L'albumine

L'albumine est une protéine amphiphile polypeptique macromoléculaire et caractérisée par un caractère acide relativement fort : son pKa est compris entre 4,6 et 4,9.

L'albumine prend en charge les composés endogènes (acides gras, hormones apolaires, vitamines liposolubles), mais l'affinité de l'albumine à l'égard de ces molécules reste relativement faible et le transport est alors qualifié de faible affinité ou non spécifique. Cependant, la concentration de l'albumine étant élevée dans le plasma, le transport est qualifié de forte capacité.

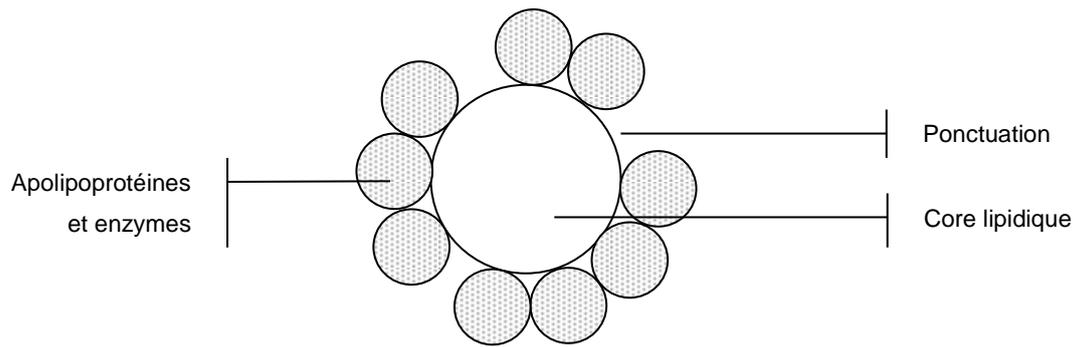
Elle peut également prendre en charge des composés hydrophobes exogènes, tels que les médicaments ou des toxiques.

- Les lipoprotéines

Ce sont des hétéroprotéines multimériques constituées d'une partie protéinique très variable (apolipoprotéines) et d'un groupement prosthétique lipidique de composition variable (Tableau 17).

Les lipoprotéines sont constituées par un *core* (ou cœur) lipidique occupant une position centrale. Les lipides les plus hydrophobes (triglycérides, stérides, rétinyl esters) sont au centre du cœur lipidique, tandis que les lipides ayant un faible caractère amphiphile (hétérolipides, cholestérol, rétinol, calciférol) sont rejetés en périphérie de la structure.

Les apolipoprotéines s'organisent en couronne autour du cœur lipidique, laissant quelques ponctuations (espaces vacants) qui permettent une relative diffusion des lipides en dehors de la structure de lipoprotéines (échanges avec le secteur sanguin et les cellules). Ces protéines ont un caractère amphiphile très marqué (Figure 7).



**Figure 7 : Organisation structurale d'une lipoprotéine (selon Bret-Bennis 2005b)**

Il existe différents types d'apolipoprotéines, plus ou moins caractéristiques ou abondants d'un type de lipoprotéines : apolipoprotéines A, B, C, D, E, J, ainsi que des enzymes (LRAT ou LCAT). Ces différentes protéines peuvent être échangées entre les différentes classes de lipoprotéines (Tableau 17), les lipoprotéines voient donc leur composition évoluer en fonction de son déplacement dans le secteur sanguin ou lymphatique.

On peut considérer que les chylomicrons et les VLDL (*Very Low Density Lipoproteins*) sont essentiellement impliqués dans les transports de triglycérides, alors que les LDL (*Low Density Lipoproteins*) et les HDL (*High Density Lipoproteins*) sont préférentiellement impliqués dans le transport du cholestérol (Tableau 17).

Lorsque les lipoprotéines sont abondantes dans le plasma, la turbidité plasmatique augmente : suite à une prise alimentaire, il prend un aspect opalescent lié à la présence des chylomicrons.

	Chylomicrons	Lipoprotéines à densité faible			HDL (High Density Lipoprotein)
		VLDL (Very Low Density Lipoprotein)	IDL (Intermediate Density Lipoprotéin)	LDL (Low Density Lipoprotein)	
<b>Lipides</b> Proportion Nature	<b>98%</b> <b>Triglycérides</b>	<b>91%</b> Triglycérides Cholestérol libre essentiellement	<b>80%</b> Triglycérides Stérides Cholestérol	<b>75%</b> Stérides Cholestérol	45% <b>Hétérolipides</b> Stérides Cholestérol Phospholipides
<b>Protéines</b> Proportion Nature	2% A <sub>1</sub> , A <sub>2</sub> , <b>A<sub>4</sub></b> <b>B<sub>48</sub></b> C (E)	9% - <b>B<sub>100</sub></b> C (E)	17% - <b>B<sub>100</sub></b> C (E)	25% - <b>B<sub>100</sub></b> C (E) <b>LCAT, LRAT</b>	<b>55%</b> A <sub>1</sub> , A <sub>2</sub> , <b>A<sub>3</sub></b> - C, E <b>LCAT, LRAT</b>
<b>Propriétés</b> Densité Poids moléculaire (D) Diamètre (nm)	<1 (0,92-0,96) <b>500.10<sup>6</sup></b> <b>300</b>	= 1 (0,96–1,003) 100.10 <sup>6</sup> 50-75	>1 (1,003-1,006) 20-50.10 <sup>6</sup> 30-50	>>1 (1,006–1,023) 2-5.10 <sup>6</sup> 20-30	>>>1 (1,063-1,21) <b>0,2-0,5.10<sup>6</sup></b> <b>10</b>

**Tableau 17 : Classification des lipoprotéines (selon Bret-Bennis 2005b)**

## 2. Les transporteurs spécifiques

Ce sont des protéines à caractère amphiphile constituées d'un ou de plusieurs domaines hydrophobes formant une sorte de calice dans lequel se loge le composé hydrophobe. On les nomme calicylines ou lipocalines.

Les interactions sont nombreuses et stables entre la protéine de transport et le ligand hydrophobe, on parle alors de transport spécifique, cependant les concentrations en transporteurs étant faibles dans le plasma ou dans les cellules, le transport est donc qualifié de faible capacité.

En général ce sont des protéines de poids moléculaire moyen (20-60kD).

Les calicylines plasmatiques sont caractérisées par des domaines hydrophobes de 8 feuillets  $\beta$  et assurent le transport de ligands endogènes apolaires (hormones thyroïdiennes iodées, hormones stéroïdes et vitamines liposolubles A et D).

Les calicylines tissulaires et intracellulaires sont quant à elles caractérisées par des domaines hydrophobes de 10 feuillets  $\beta$  et interviennent dans le transport intracellulaire des composés hydrophobes endogènes. Parmi elles, on trouve les iFABP (*intracellular Fatty Acids Binding Proteins*) et les iALBP (*intracellular*

*Adipocyte Lipid Binding Proteins*) qui véhiculent dans le cytosol les acides gras en vue de leur utilisation ou de leur stockage.

Les différents transporteurs des lipides participent de façon complète ou partielle à la création de flux de matière et/ou d'énergie entre les différents tissus de l'organisme.

## B. Circulation de l'intestin au foie (Figure 8)

Cette circulation concerne exclusivement les lipides d'origine alimentaire.

Les lipides alimentaires sont bien digérés par les chats, avec une digestibilité entre 80 et 95%. Elle diminue quand le taux d'acides gras saturés ou trans augmente.

Les lipides d'origine alimentaire subissent, avant d'être absorbés, des processus de digestion physiques et enzymatiques dans la lumière du tube digestif.

Dans l'intestin (le jéjunum), les lipides d'origine alimentaire sont émulsifiés grâce à l'intervention des sels biliaires. Des micelles lipidiques sont formées avant d'être grossièrement fractionnées par le péristaltisme intestinal et donnent alors des micro micelles.

Des lipases d'origine pancréatique hydrolysent progressivement les liaisons d'esters carboxyliques impliquant les acides gras. Au terme de l'action enzymatique, on trouve dans la lumière intestinale les alcools libérés (glycérol, cholestérol, rétinol, tocophérols), les acides gras, mais encore quelques monoglycérides et de très rares diglycérides.

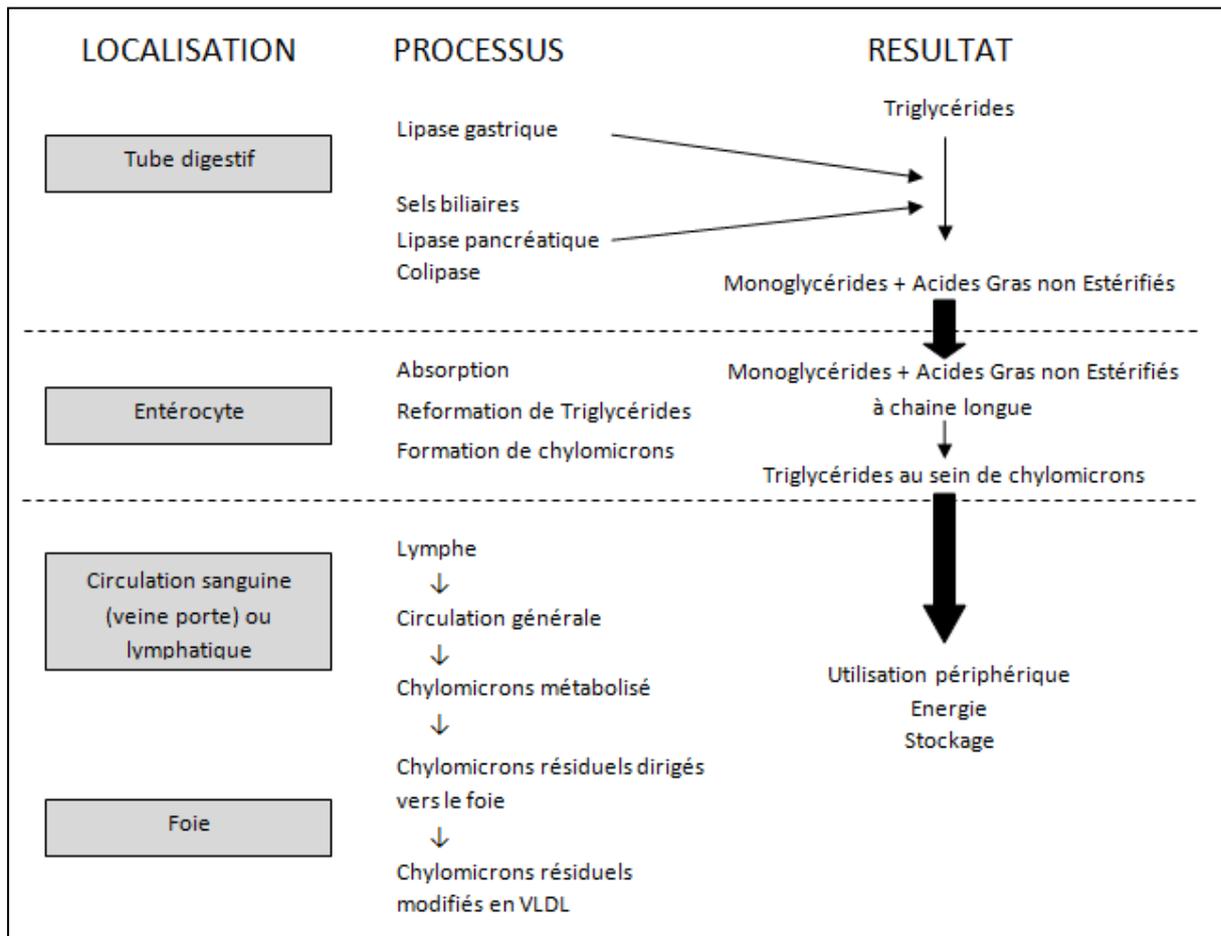
Les alcools et acides gras sont absorbés par les entérocytes jéjunaux par des mécanismes de diffusion facilitée. L'assimilation des mono- et diglycérides résiduels est possible dans la mesure où leur structure est peu encombrante. Les acides gras sont pris en charge par des transporteurs iFABP dans le cytoplasme des entérocytes pour éviter leur association hydrophobe et leur accumulation. Ces composés hydrophobes sont à nouveau estérifiés de façon aléatoire et les esters obtenus sont associés à des apolipoprotéines synthétisées par les entérocytes pour former des chylomicrons libérés par exocytose dans la circulation générale (lymphe ou veine porte). Lorsque les acides gras apportés sont essentiellement des acides gras à courte chaîne aliphatique (huile de palme ou de soja par exemple), les triglycérides obtenus sont largués directement dans la circulation générale.

Ces modalités de digestion sont indispensables pour les acides gras essentiels et pour les vitamines liposolubles.

Les chylomicrons assurent le transport des lipides d'origine alimentaire de l'intestin au foie par voie lymphatique et veineuse (Figure 8). Dans la circulation sanguine, les esters d'acides gras des chylomicrons subissent l'action d'enzymes d'origine endothéliale, les lipoprotéines lipases. Leurs activités enzymatiques sont amplifiées par association avec les apolipoprotéines de type C<sub>2</sub> (issues d'échanges avec d'autres lipoprotéines, dont les HDL) et par l'héparine (entraîne le départ de la lipoprotéine lipase de la membrane des cellules endothéliales). Au fur et à mesure du trajet du chylomicron, la proportion de triglycérides diminue, tandis que celle en apolipoprotéines C et E apportées par les HDL augmente. Sa densité augmente, son poids moléculaire et sa taille décroissent. Ce chylomicron modifié est dénommé chylomicron « résiduel ».

Ces chylomicrons résiduels sont reconnus par des récepteurs spécifiques membranaires des cellules sinusoidales du foie et sont transférées dans ces cellules par endocytose.

Dans les cellules sinusoidales et les hépatocytes, les apolipoprotéines d'origine intestinale sont dégradées par protéolyse, les esters d'acides gras restants à nouveau hydrolysés : les produits finaux peuvent être utilisés localement ( $\beta$ -oxydation pour les acides gras, néoglucogenèse ou glycolyse pour le glycérol, régulation de la synthèse endogène hépatique pour le cholestérol) ou à nouveau estérifiés et stockés.



**Figure 8** : Digestion, absorption et devenir des triglycérides chez les mammifères (selon Hand et al.)

#### A. Circulation du foie aux organes périphériques

Cette circulation concerne exclusivement les lipides synthétisés par le foie (cholestérol, acides gras) ou stockés sous forme d'esters d'acides gras (glycérides, stérides, rétinyl esters, vitamines E et K) et utilise la formation et la distribution des lipoprotéines à faible densité (VLDL, IDL, LDL) (Figure 9).

Les lipides d'origine hépatique sont associés à des apolipoprotéines synthétisées par les hépatocytes (dont les apolipoprotéines B<sub>100</sub>, C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>) et forment les VLDL. Ces lipoprotéines sont larguées dans la circulation générale et y subissent l'action des lipoprotéines lipases endothéliales et s'enrichissent en protéines (apolipoprotéines C et E, enzymes LCAT et LRAT) issues des HDL. Par conséquent, la proportion en triglycérides diminue, alors que celles en stérides et en protéines augmentent. Du stade VLDL, on passe progressivement au stade IDL, puis au stade LDL.

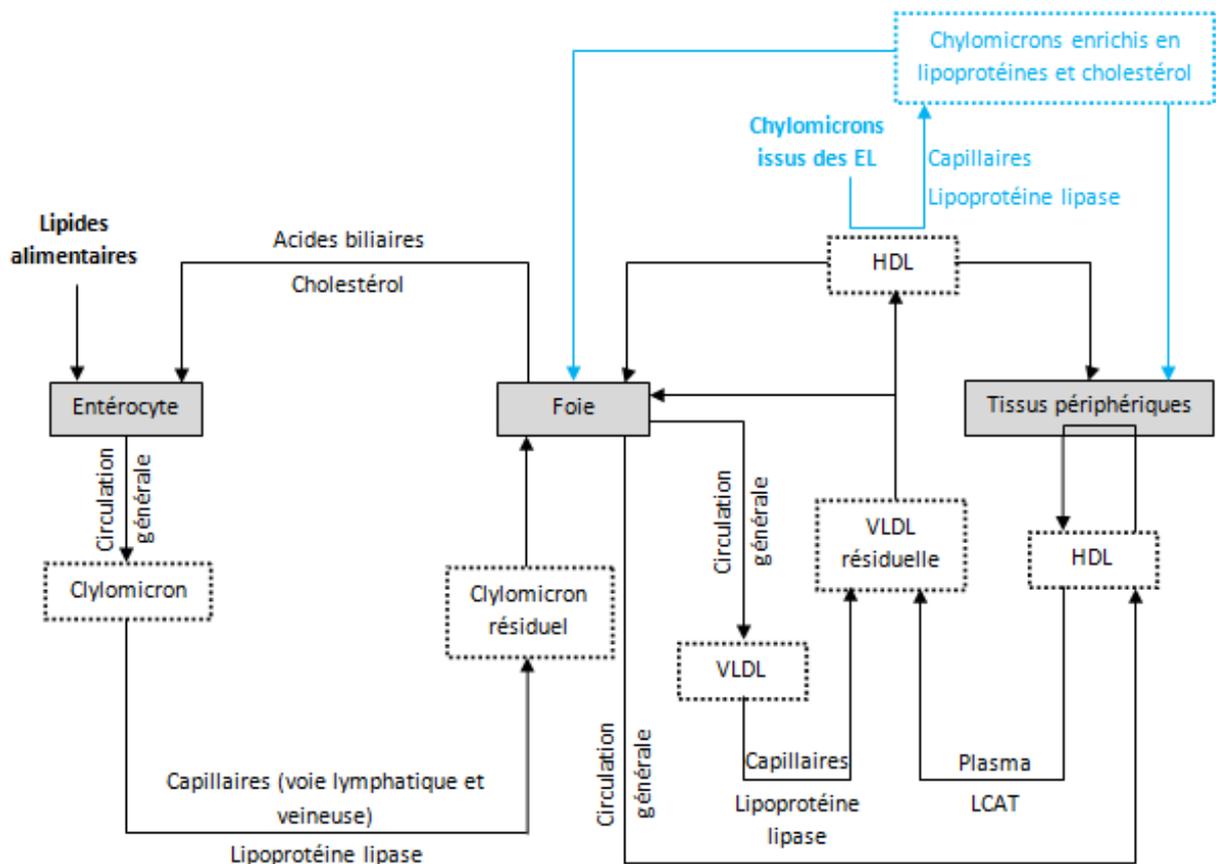
Les LDL sont ensuite captées par les cellules périphériques qui expriment un récepteur membranaire spécifique de la partie protéinique, et plus particulièrement des apolipoprotéines B et E : ce récepteur est nommé « récepteur des LDL ». La lipoprotéine est alors endocytée et transférée au sein de la cellule, capable d'hydrolyser les esters résiduels d'acides gras et d'utiliser les produits finaux ainsi délivrés (acides gras, cholestérol, glycérol, vitamines liposolubles). La présence de ces récepteurs membranaires est très fortement régulée, notamment par voie hormonale.

#### B. Circulation des organes périphériques au foie

Cette circulation concerne les lipides produits par les cellules périphériques et les hormones apolaires, et utilise la formation et la distribution des HDL (Figure 9), ou des transporteurs plasmatiques non spécifiques (albumine) ou spécifiques (calicyllines).

Les hormones apolaires ou les formes actives des vitamines A et D sont transférées aux différents tissus cibles et véhiculées jusqu'au foie par le biais de l'albumine et des transporteurs spécifiques.

Les HDL assurent essentiellement la circulation « retour » du cholestérol et permettent sa dégradation par le foie sous forme d'acides biliaires. Les HDL sont issus du bourgeonnement des membranes cellulaires au cours de leur renouvellement périodique. Elles sont particulièrement riches en apolipoprotéines C et E qu'elles transfèrent dans la circulation générale aux autres classes de lipoprotéines et en enzymes LCAT et LRAT. Elles sont captées de façon spécifique par les hépatocytes qui expriment un récepteur membranaire caractéristiques des apolipoprotéines E.



**Figure 9** : Métabolisme des lipoprotéines (selon Hand et al.) et des chylomicrons issus des émulsions lipidiques (EL).

### C. Phase de lipomobilisation

Cette circulation est déclenchée par des hormones ayant des effets lipolytiques polaires (adrénaline, glucagon, ACTH, GH) et apolaires (glucocorticoïdes, T3).

Dans un premier temps, les lipases tissulaires hormono-dépendantes sont activées ou induites et hydrolysent les esters carboxyliques des triglycérides stockés dans les adipocytes.

Les acides gras libérés dans la circulation générale se combinent à l'albumine et sont ainsi véhiculés jusqu'aux tissus capables de réaliser leur dégradation par  $\beta$ -oxydation essentiellement : foie préférentiellement, puis muscles, cœur, neurones. C'est la phase de lipomobilisation.

#### **IV. Voies d'utilisation des lipides**

Dans les tissus cibles, la voie de dégradation des lipides ( $\beta$ -oxydation) est amplifiée par l'arrivée massive d'acides gras et par activation ou induction des enzymes de la  $\beta$ -oxydation. C'est la phase de lipolyse. Les coenzymes réduites et les résidus d'AcétylCoA sont utilisés localement en vue de produire de l'énergie (cycle de Krebs et phosphorylation oxydative). Cette dégradation des acides gras assure un rendement énergétique important qui permet, de plus, d'épargner le glucose sanguin.

Cependant, ces tissus ne fonctionnent pas en « flux tendus » (utilisation simultanée des acides gras apportés) et stockent transitoirement les acides gras sous forme d'esters (triglycérides) dans des vésicules lipidiques. Si la  $\beta$ -oxydation ne s'effectue pas avec un rendement optimal ou si l'oxydation de l'acétylCoA sur le cycle de Krebs est trop faible, les acides gras s'accumulent dans les cellules (dégénérescence graisseuse) et diminuent leur métabolisme. Une insuffisance fonctionnelle du tissu considéré s'installe alors.

#### **V. Régulation du métabolisme lipidique**

La régulation du métabolisme lipidique se fait à deux niveaux différents : l'un à l'échelle des cellules, et l'autre extrinsèque à l'échelle de l'organisme mettant en jeu des hormones. Cette régulation dépend du niveau énergétique de l'animal.

En cas de niveau énergétique faible, les acides gras sont déstockés (lipomobilisation) puis utilisés afin de fournir de l'énergie, la lipogenèse est diminuée. Au contraire, lorsque le niveau énergétique est élevé, la lipogenèse est supérieure à la lipolyse, ce qui va favoriser la formation de triglycérides qui assureront leur rôle de stockage d'énergie.

De nombreuses hormones sont impliquées dans la régulation du métabolisme lipidique.

## A. Hormones hyperglycémiantes et hyperlipémiantes

Ces hormones sont nombreuses et peuvent être classées selon leur polarité :

- Hormones polaires : elles ont un mode d'action rapide
  - o Catécholamines, dont l'adrénaline qui agit sur les muscles
  - o Glucagon, sécrété par les cellules bêta des îlots de Langerhans du pancréas et qui agit au niveau du foie
  - o Prolactine, GH et ACTH, sécrétées par l'antéhypophyse
- Hormones apolaires : elles agissent au niveau génique (formation d'un complexe hormone-récepteur et induction génique)
  - o Glucocorticoïdes
  - o T3

Ces hormones vont agir au niveau de différents tissus de manière synchrone afin de répondre aux besoins énergétiques de l'organisme. Elles activent la néoglucogenèse, la glycogénolyse, la lipomobilisation et la lipolyse au détriment du cycle de Krebs, de la glycolyse, de la glycogénogenèse et de la lipogenèse. Les organes fournisseurs de glucose sont le foie, les muscles et les adipocytes.

## B. Hormones hypoglycémiantes et hypolipémiantes

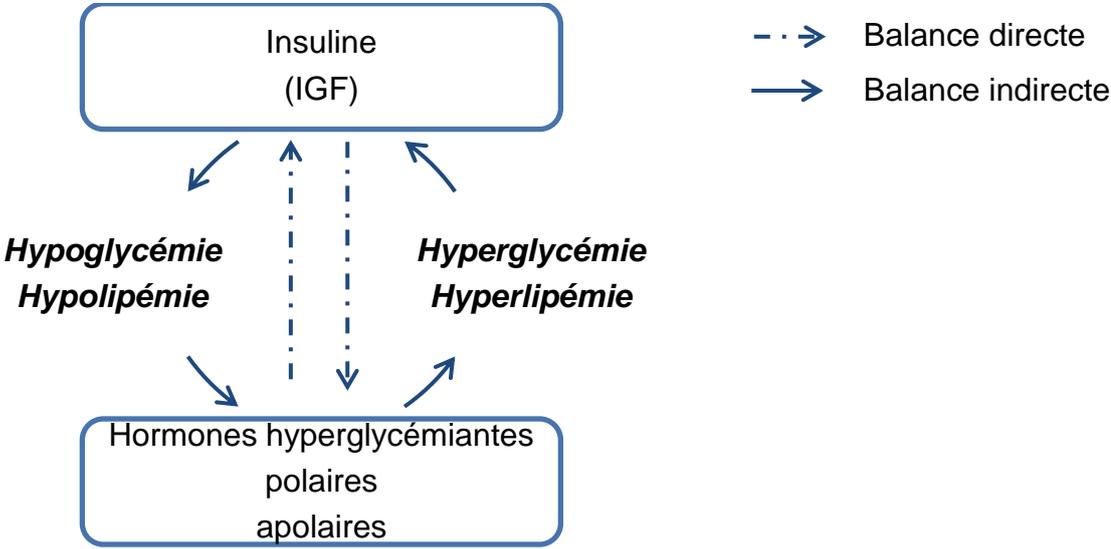
Elles sont beaucoup moins nombreuses :

- Insuline : sécrétée par les cellules bêta des îlots de Langerhans au niveau du foie et n'ayant pas de cible spécifique
- Protéines IGF 1 et 2 : issues du foie (par action de l'hormone somatotrope)

Ces deux hormones ont deux modes d'action : d'une part elles modulent l'activité enzymatique en déphosphorylant les molécules (action rapide) et d'autre part elles agissent au niveau génique. Ainsi, elles activent le cycle de Krebs, la glycolyse, la glycogénogenèse et la lipogenèse au détriment de la néoglucogenèse, de la glycogénolyse et de la lipolyse.

Sur un laps de temps donné, une balance hormonale se met en place. Les hormones hyperglycémiantes augmentent la glycémie et donc la sécrétion d'insuline, qui provoque alors une hypoglycémie favorisant la sécrétion d'hormones hyperglycémiantes (balance indirecte). Il existe également une balance directe :

l'insuline active la sécrétion de glucagon qui lui-même active la synthèse d'insuline (Figure 10).



**Figure 10** : balance hormonale du métabolisme énergétique (Bret-Bennis 2005c)

## **Annexe 2 : Documents de suivi du réveil post-anesthésique**

<b>FICHE 1 : RENSEIGNEMENTS</b>
---------------------------------

Numéro de dossier : \_\_\_\_\_

Numéro d'inclusion : \_\_\_\_\_

Poids :

Age :

	Heure
<b>Induction kétamine : ..... mg/kg</b>	
<b>Début intervention</b>	
<b>Fin intervention</b>	Castration : ..... Identification : .....
<b>Injection :                    mL</b>	
<b>Extubation</b>	
<b>Décubitus sternal / réveil</b>	

**Nécessité de prolonger l'anesthésie : oui / non**

Dose de kétamine			
Heure			

**Incidents / remarques per-opératoires :**

## FICHE 2 : SUIVI CLINIQUE POST-ANESTHESIQUE

		T0 = ..... (fin intervention)	T1 = ..... (extubation)	T2 = ..... (retour tonicité)	T3 = ..... (réveil)	T <sub>0+10min</sub>	T <sub>0+20min</sub>	T <sub>0+30min</sub>	T <sub>0+60min</sub>	T <sub>0+120min</sub>	T <sub>0+240min</sub>
Examen clinique	FC										
	FR										
	T°C										
Diamètre pupillaire	Myosis										
	Normal										
	Mydriase										
Réflexes photo- moteurs	Directs										
	Indirects										
Réflexe retrait (clamp)											
Hauteur du port de tête (cm)											
Score de sédation Young											
Score de douleur 4AVET											
Vidéo											

## FICHES 3 : GRILLES MULTIPARAMETRIQUES DE SEDATION D'APRES YOUNG

	Critères cliniques	Notes			
		T0	T1	T2	T3
<b>Attitude générale</b>	Excitable	0	0	0	0
	Réveillé	1	1	1	1
	Tranquille	2	2	2	2
	Stupeur	3	3	3	3
<b>Posture spontanée</b>	Debout	0	0	0	0
	Fatigué mais debout	1	1	1	1
	Couché mais peut se lever	2	2	2	2
	Couché avec difficultés pour se lever	3	3	3	3
	Incapable de se lever	4	4	4	4
<b>Réponse au bruit</b>	Sursaute	0	0	0	0
	Entend et bouge	1	1	1	1
	Entend et crispe les oreilles	2	2	2	2
	Perçoit à peine	3	3	3	3
	Pas de réponse	4	4	4	4
<b>Modification de position</b>	Résiste fortement	0	0	0	0
	Résiste moyennement	1	1	1	1
	Résiste légèrement	2	2	2	2
	Aucune résistance	3	3	3	3
<b>Relaxation de la mâchoire</b>	Contractée	0	0	0	0
	Légère	1	1	1	1
	Importante	2	2	2	2
<b>Réflexe de flexion au pincement de l'espace interdigité</b>	Normal	0	0	0	0
	Lent	1	1	1	1
	Léger	2	2	2	2
	Absent	3	3	3	3
<b>Total</b>					

	Critères cliniques	Notes					
		T <sub>0+10</sub>	T <sub>0+20</sub>	T <sub>0+30</sub>	T <sub>0+60</sub>	T <sub>0+120</sub>	T <sub>0+240</sub>
<b>Attitude générale</b>	Excitable	0	0	0	0	0	0
	Réveillé	1	1	1	1	1	1
	Tranquille	2	2	2	2	2	2
	Stupeur	3	3	3	3	3	3
<b>Posture spontanée</b>	Debout	0	0	0	0	0	0
	Fatigué mais debout	1	1	1	1	1	1
	Couché mais peut se lever	2	2	2	2	2	2
	Couché avec difficultés pour se lever	3	3	3	3	3	3
	Incapable de se lever	4	4	4	4	4	4
<b>Réponse au bruit</b>	Sursaute	0	0	0	0	0	0
	Entend et bouge	1	1	1	1	1	1
	Entend et crispe les oreilles	2	2	2	2	2	2
	Perçoit à peine	3	3	3	3	3	3
	Pas de réponse	4	4	4	4	4	4
<b>Modification de position</b>	Résiste fortement	0	0	0	0	0	0
	Résiste moyennement	1	1	1	1	1	1
	Résiste légèrement	2	2	2	2	2	2
	Aucune résistance	3	3	3	3	3	3
<b>Relaxation de la mâchoire</b>	Contractée	0	0	0	0	0	0
	Légère	1	1	1	1	1	1
	Importante	2	2	2	2	2	2
<b>Réflexe de flexion au pincement de l'espace interdigité</b>	Normal	0	0	0	0	0	0
	Lent	1	1	1	1	1	1
	Léger	2	2	2	2	2	2
	Absent	3	3	3	3	3	3
<b>Total</b>							



## **Annexe 3 : Données recueillies auprès des chats de l'étude**

Tableau 18 : Relevé des fréquences cardiaques (FC) et des fréquences respiratoires (FR)

Tableau 19 : Relevé des températures (T°C) et des diamètres pupillaires

Tableau 20 : Relevé des réflexes photomoteurs et des réflexes de retrait

Tableau 21 : Relevé des hauteurs de port de tête et des scores de sédation de Young

Tableau 22 : Relevé des scores de douleur et de sédation

**Tableau 18 : Relevé des fréquences cardiaques (FC) et des fréquences respiratoires (FR)**

Numéro d'inclusion	FC (bpm)										FR (mpm)										
	T0	T1	T2	T3	T0+10min	T0+20min	T0+30min	T0+60min	T0+120min	T0+240min	T0	T1	T2	T3	T0+10min	T0+20min	T0+30min	T0+60min	T0+120min	T0+240min	
1	100	92	NEV	140	92	110	96	NEV	200	180	30	28	36	40	28	32	40	36	60	48	
2	NEV	NEV	NEV	NEV	NEV	NEV	NEV	NEV	NEV	NEV	NEV	NEV	NEV	NEV	NEV	NEV	NEV	NEV	NEV	NEV	NEV
3	NEV	NEV	NEV	NEV	NEV	NEV	NEV	NEV	112	160	NEV	NEV	NEV	NEV	NEV	NEV	NEV	NEV	72	60	
4	128	128	140	140	128	128	128	152	NEV	NEV	24	28	36	44	28	28	28	40	NEV	NEV	
5	140	120	120	NEV	120	120	120	132	NEV	NEV	24	24	28	NEV	28	28	28	24	NEV	NEV	
6	84	72	84	84	92	80	72	88	84	200	60	28	28	36	28	28	28	28	32	NEV	
7	100	100	104	124	100	104	104	112	100	200	24	24	24	40	24	28	24	30	24	NEV	
8	112	104	104	112	104	116	112	120	200	200	24	24	24	24	24	24	28	32	48	28	
9	108	100	112	100	100	112	112	104	200	200	32	40	32	36	32	32	32	32	40	40	
10	144	144	150	150	150	150	144	124	140	200	24	24	44	44	44	36	36	44	28	40	
11	136	108	120	116	108	120	134	116	160	180	28	32	36	28	32	36	28	28	24	32	
12	128	128	128	160	128	124	128	128	160	200	28	40	32	28	32	40	40	32	28	24	
13	140	120	120	120	120	128	120	128	200	200	40	44	44	32	44	36	32	56	40	44	
14	132	132	120	134	134	134	134	116	200	200	40	40	24	44	44	0	44	40	40	44	
15	84	136	136	112	136	120	116	112	200	200	28	32	32	32	32	44	32	32	60	60	
16	110	84	80	NEV	110	80	80	80	84	80	24	24	20	NEV	24	20	20	25	24	20	
17	104	126	126	120	100	126	120	108	180	180	20	36	36	36	30	36	36	42	60	60	
18	96	96	96	90	96	96	84	96	112	200	20	28	24	30	32	28	36	36	32	28	
19	104	96	92	104	94	90	96	92	200	160	20	28	28	24	24	20	28	24	24	20	
20	104	120	120	120	100	104	114	120	104	200	48	44	44	44	48	52	48	44	48	36	
21	120	136	136	136	116	112	104	136	200	200	36	36	36	36	28	36	36	36	28	30	
22	168	160	160	160	160	176	160	168	200	200	40	46	46	46	46	48	56	40	32	24	
23	112	100	100	100	93	93	100	120	200	180	0	44	44	28	28	44	44	36	40	36	
24	168	168	168	168	148	132	132	120	120	128	32	32	32	32	36	28	32	40	28	40	
25	128	136	138	136	136	138	138	148	200	190	10	22	28	22	22	28	28	28	44	44	
26	120	114	102	108	114	120	114	108	168	160	24	30	30	30	30	30	30	30	30	32	
27	120	120	120	120	120	117	120	104	120	108	8	8	8	15	15	28	30	28	44	48	
28	136	112	128	128	112	120	120	112	132	200	30	28	40	40	28	36	60	36	44	24	

**Tableau 18 : Relevé des fréquences cardiaques (FC) et des fréquences respiratoires (FR)**

Numéro d'inclusion	FC (bpm)										FR (mpm)									
	T0	T1	T2	T3	T <sub>0+10min</sub>	T <sub>0+20min</sub>	T <sub>0+30min</sub>	T <sub>0+60min</sub>	T <sub>0+120min</sub>	T <sub>0+240min</sub>	T0	T1	T2	T3	T <sub>0+10min</sub>	T <sub>0+20min</sub>	T <sub>0+30min</sub>	T <sub>0+60min</sub>	T <sub>0+120min</sub>	T <sub>0+240min</sub>
29	112	96	96	146	104	96	96	104	120	120	36	36	36	44	44	40	36	28	36	56
30	96	96	88	96	88	88	88	88	100	184	40	40	40	32	48	44	40	40	24	28
31	116	100	128	144	100	108	120	124	160	120	16	28	28	40	28	24	32	28	24	24
32	120	120	100	104	120	120	100	104	200	160	40	28	28	32	40	32	28	32	24	28
33	96	96	96	128	96	96	128	120	96	160	28	28	28	28	28	28	28	28	24	32
34	104	112	96	108	100	100	96	96	200	200	27	24	24	24	24	24	32	24	28	36
35	120	120	108	112	120	116	120	108	116	200	32	36	36	40	36	40	32	36	44	40
36	120	110	100	90	110	110	104	100	84	90	15	24	28	28	24	24	28	28	24	28
37	128	128	120	180	128	120	120	120	180	180	32	32	36	32	32	36	32	36	32	32
38	192	192	192	200	162	186	200	200	192	186	30	30	30	40	44	30	40	32	36	48
39	120	120	120	120	128	132	120	120	120	140	36	36	32	28	36	40	36	36	32	28
40	195	195	160	132	160	168	160	152	136	160	24	42	40	44	42	36	40	48	36	36
41	126	120	110	110	120	116	136	110	120	180	24	42	40	44	42	36	40	48	36	36
42	144	168	168	144	168	168	144	140	132	160	44	52	52	56	52	72	56	48	36	36
43	108	108	82	116	92	96	92	88	116	196	48	48	36	36	40	36	36	36	36	32
44	130	130	128	116	128	124	128	116	124	192	24	24	44	40	36	44	44	40	28	28
45	144	144	132	128	150	130	132	124	128	192	0	18	38	28	32	24	38	28	28	32
46	72	86	80	120	84	86	86	80	120	164	20	20	16	36	20	20	20	16	36	36
47	120	120	124	124	152	120	116	112	124	136	32	36	40	40	28	36	28	52	40	40
48	128	128	140	168	140	124	160	168	160	160	20	20	28	28	28	28	36	28	28	44
49	100	88	80	88	100	100	80	88	80	160	16	24	32	20	16	16	20	24	32	28
50	144	160	160	120	160	132	120	120	200	200	18	18	18	32	18	36	32	32	44	36
51	136	120	120	132	120	140	128	132	164	172	24	24	24	40	24	48	48	40	36	52

**Tableau 19 : Relevé des températures (T°C) et des diamètres pupillaires**

N° d'inclusion	Température (°C)										Diamètre pupillaire									
	T0	T1	T2	T3	T <sub>0+10min</sub>	T <sub>0+20min</sub>	T <sub>0+30min</sub>	T <sub>0+60min</sub>	T <sub>0+120min</sub>	T <sub>0+240min</sub>	T0	T1	T2	T3	T <sub>0+10min</sub>	T <sub>0+20min</sub>	T <sub>0+30min</sub>	T <sub>0+60min</sub>	T <sub>0+120min</sub>	T <sub>0+240min</sub>
1	37	37	36,7	36,5	37	36,6	36,7	36,7	NEV	NEV	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
2	36,2	36,2	34,5	35,5	35,8	NEV	NEV	NEV	NEV	NEV	2	2	2	2	1	NEV	NEV	1	1	2
3	NEV	34,2	NEV	34,9	34,2	NEV	34,9	34,5	35,1	NEV	NEV	1	1	1	1	1	1	1	1	1
4	36,8	37	36,9	36,9	37	37	37	36,9	37,8	NEV	2	2	1	1	2	2	2	1	1	1
5	34,8	34,9	34,8	NEV	34,8	34,8	34,4	34	34,6	NEV	2	2	2	NEV	2	1	1	1	1	NEV
6	37,7	37,2	37,6	38	37,4	37,4	37,2	37,9	38,5	38,2	2	1	1	1	2	1	1	1	1	1
7	36,8	34,9	35,1	35,8	34,9	36,1	35,1	35,5	35,4	36,8	1	2	2	1	2	2	2	2	1	1
8	36,1	34,5	34,9	36,7	34,5	35,9	36,8	36,8	37,2	38,4	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
9	37,7	38,3	38	38,2	37,3	37,8	38	37,9	37,6	38,3	2	2	1	1	1	1	1	0	1	2
10	37,1	37,1	37,3	37,3	37,3	37,2	37,7	37,1	36,3	37,8	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2
11	36,8	36	35,5	36,1	36	35,5	35,8	36,1	35,6	36,5	2	2	1	1	0	1	1	1	1	1
12	36,8	36,7	36,4	35,5	36,2	36,5	36,7	36,4	35,5	36	1	0	1	1	1	0	0	1	1	1
13	36,7	36,5	36,5	35,9	36,5	36,4	35,9	35,6	37,8	38,9	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2
14	37,5	37,5	37,5	37,2	37,3	37	37,2	36,2	36,9	39,2	2	2	2	1	2	1	1	2	2	2
15	37,3	37,6	37,6	37,2	37,9	37,4	37,7	37,2	36,8	37,7	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1
16	36,5	34,9	33,5	NEV	37,5	36,4	36,5	36	35,2	33,5	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
17	37,3	37	37	36,6	36,9	37	36,6	36,7	37,9	38,1	2	1	1	1	1	1	1	1	2	1
18	35,4	35,3	35,3	34,5	35	35,3	35,3	34,9	33,5	37,6	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1
19	37,5	37,1	36,4	36	37,4	37,8	37	36,6	37,5	39,2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
20	38,2	37,6	37,6	37,6	37,8	38,1	37,5	37,6	37,6	38,2	2	2	1	1	2	1	1	1	1	2
21	36,4	36	36	36	36,5	36,7	36,5	36	36,8	40,3	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
22	36,9	36,5	36,5	36,5	36,5	36,6	36,3	36,1	36	39,1	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2
23	36,1	35,8	35,8	35,5	35,9	35,1	35,8	34,8	36,5	38,5	2	1	1	1	2	1	1	1	2	2
24	37	37	37	37	36,7	36,9	36,9	36,7	36,3	35,8	2	2	2	2	2	2	2	2	1	1
25	34,7	35,4	35,5	35,5	35,4	35,5	35,5	35,2	38,2	39,4	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
26	37,6	36	36,1	36	35,9	35,9	36	36	36,1	38,2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
27	38	38	38	38,1	38,1	38	38,1	38,6	39,4	40,7	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
28	36,9	36,9	35,9	35,9	36,9	36,7	36,5	36,1	35,2	36,5	2	2	1	1	2	1	1	1	1	1
29	36,7	36,4	36,4	36,7	36,3	36,9	36,4	36,5	35,9	37,2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1

**Tableau 19 : suite**

Numéro d'inclusion	Température (°C)										Diamètre pupillaire									
	T0	T1	T2	T3	T <sub>0+10min</sub>	T <sub>0+20min</sub>	T <sub>0+30min</sub>	T <sub>0+60min</sub>	T <sub>0+120min</sub>	T <sub>0+240min</sub>	T0	T1	T2	T3	T <sub>0+10min</sub>	T <sub>0+20min</sub>	T <sub>0+30min</sub>	T <sub>0+60min</sub>	T <sub>0+120min</sub>	T <sub>0+240min</sub>
30	37,2	37,2	36,3	35,9	36,6	37,1	36,9	36,3	35,1	34,4	2	2	2	2	2	2	2	2	2	1
31	37	37	36,6	36,1	37	36,8	36,8	36,6	36,8	36,5	1	1	1	1	1	1	1	1	2	1
32	36	36	35,7	35	36	35	35,7	35	35	38,4	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1
33	35,2	35	35	34,7	35,2	35	34,7	34,5	36,1	38	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
34	37,2	35,9	37	36,5	36,7	36	36,2	37	36,2	38,5	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
35	37,7	37,2	37,1	35,7	37,2	37,3	36,6	37,1	35,4	38	2	2	2	1	2	2	2	2	1	2
36	37	36,8	35,4	37,5	36,8	36,5	36,1	35,9	35,5	37,5	2	2	1	1	2	2	2	1	1	1
37	36,8	37,1	36,5	37,5	37,1	36,8	36,7	36,5	37,5	39,7	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1
38	36,8	36,8	36,8	37,5	37	37	37,5	37,9	38,9	38,3	2	2	2	2	2	2	2	2	2	1
39	37,6	37,6	37,1	36,3	37,7	37,7	37,9	37,8	37,1	36,8	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
40	36,1	37,1	37,2	37,6	37,1	37,3	37,2	37,5	37	39,6	2	2	2	2	2	2	2	2	1	1
41	36,1	37,1	37,2	37,6	37,1	37,3	37,2	37,5	37	39,6	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
42	36,8	37,1	37,1	37,2	37,1	37,1	37,2	37,5	38,1	38,6	2	2	2	1	2	2	1	1	1	1
43	35,9	35,9	35,2	36,4	35,9	36,2	36,2	35,2	36,4	38,8	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
44	37,2	37,2	37	36,3	37,2	37,2	37	36,3	36,5	38,5	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
45	36,4	36,4	36	36,5	36,2	35,3	36	35,4	36,5	37,9	2	2	2	2	2	2	2	2	2	1
46	35,5	35,7	35,6	35,6	35,5	35,7	35,7	35,6	35,6	38,2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
47	35,8	36,2	37,9	37,9	36,2	36,2	36,2	35,8	37,9	37,5	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
48	36,5	36,5	36,5	36	36,5	36,4	35,9	36	35,8	38,4	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
49	36,1	35,3	35,3	36	36,1	36,1	36,3	35,3	35,3	36,9	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
50	36,7	36,7	36,7	36,6	36,7	36	36,3	36,6	37,4	38,7	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
51	38	38,4	38,4	38,8	38,4	38,5	38,1	38,8	39,8	39,8	1	1	1	2	1	2	2	2	1	1

**Tableau 20 : Relevé des réflexes photomoteurs et des réflexes de retrait**

Numéro d'inclusion	Réflexes photomoteurs										Réflexe retrait (clamp)									
	T0	T1	T2	T3	T <sub>0+10min</sub>	T <sub>0+20min</sub>	T <sub>0+30min</sub>	T <sub>0+60min</sub>	T <sub>0+120min</sub>	T <sub>0+240min</sub>	T0	T1	T2	T3	T <sub>0+10min</sub>	T <sub>0+20min</sub>	T <sub>0+30min</sub>	T <sub>0+60min</sub>	T <sub>0+120min</sub>	T <sub>0+240min</sub>
1	0	1	2	2	1	2	2	2	2	2	0	2	3	3	1	2	3	3	3	3
2	0	NEV	1	2	NEV	NEV	NEV	2	2	NEV	NEV	NEV	3	3	3	NEV	NEV	3	NEV	NEV
3	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	NEV	3	3	3	3	3	3	3	3	NEV
4	0	0	1	1	1	1	1	2	2	2	0	0	0	1	0	0	0	1	1	1
5	0	0	0	NEV	0	0	0	2	2	NEV	0	0	2	NEV	2	3	3	3	3	NEV
6	0	2	2	2	2	2	2	2	2	2	0	0	1	3	0	0	0	2	3	3
7	0	1	2	2	1	2	2	2	2	2	0	0	0	3	0	0	0	2	3	3
8	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	0	0	0	3	0	0	0	3	3	3
9	0	1	2	2	2	2	2	2	2	2	0	0	2	2	0	0	2	2	3	3
10	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	0	0	0	0	0	1	3	3	3	3
11	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	0	0	0	1	0	0	0	1	3	3
12	0	0	2	2	0	0	0	2	2	2	0	0	0	2	0	0	0	0	2	3
13	0	2	2	2	2	2	2	2	2	2	0	0	1	3	0	1	3	3	3	3
14	0	0	0	2	0	2	2	0	2	2	1	1	2	3	1	2	2	3	3	3
15	0	0	2	2	0	2	2	2	2	2	0	0	0	3	0	0	0	3	3	3
16	0	0	2	0	0	2	2	2	2	2	0	0	2	NEV	0	0	0	0	0	2
17	2	3	4	4	4	4	4	4	4	4	0	0	0	0	0	0	1	3	3	3
18	0	0	2	2	0	0	0	2	2	2	0	0	0	3	0	0	0	1	3	3
19	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	0	0	0	2	0	0	0	0	3	3
20	2	2	2	2	0	2	2	2	2	2	0	3	3	3	2	0	2	3	3	3
21	0	2	2	2	0	0	1	0	2	2	0	3	3	3	0	0	0	3	3	3
22	2	0	0	0	0	0	0	0	2	2	1	3	3	3	3	3	3	3	3	3
23	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	0	3	3	3	0	2	3	3	3	3
24	0	0	0	0	0	2	2	2	2	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
25	0	0	0	2	0	2	2	2	2	2	0	0	3	3	0	2	3	3	3	3
26	0	2	2	2	0	0	2	2	2	2	0	3	3	3	1	3	3	3	3	3
27	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	3	3	3	4	3	3	3	3
28	0	2	2	2	2	2	2	2	2	2	0	2	3	3	2	3	3	3	3	3

**Tableau 20 : Relevé des réflexes photomoteurs et des réflexes de retrait**

Numéro d'inclusion	Réflexes photomoteurs										Réflexe retrait (clamp)									
	T0	T1	T2	T3	T <sub>0+10min</sub>	T <sub>0+20min</sub>	T <sub>0+30min</sub>	T <sub>0+60min</sub>	T <sub>0+120min</sub>	T <sub>0+240min</sub>	T0	T1	T2	T3	T <sub>0+10min</sub>	T <sub>0+20min</sub>	T <sub>0+30min</sub>	T <sub>0+60min</sub>	T <sub>0+120min</sub>	T <sub>0+240min</sub>
29	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	0	3	3	3	0	0	0	3	3	3
30	0	0	2	2	0	2	2	2	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3
31	0	0	2	2	0	0	0	2	2	2	0	0	0	3	0	0	0	2	3	3
32	0	2	2	2	0	0	2	2	2	2	0	0	0	3	0	0	0	3	3	3
33	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	0	1	1	3	0	1	3	3	3	3
34	0	2	2	2	2	0	0	2	2	2	0	0	0	3	0	0	0	0	3	3
35	2	2	2	2	2	0	0	2	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	3	3
36	0	0	2	2	0	0	0	2	2	2	1	1	3	3	1	1	3	3	3	3
37	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	0	0	1	3	0	0	0	1	3	3
38	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	2	2	2	3	3	3	3	3	3	3
39	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	0	0	2	3	0	0	0	0	2	3
40	0	0	2	2	0	0	2	2	2	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
41	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	0	0	3	3	0	2	2	3	3	3
42	0	0	0	2	0	2	2	2	2	2	0	3	3	3	3	3	3	3	3	3
43	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	0	0	2	3	0	0	0	2	3	3
44	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	3	3	0	3	3	3	3	3
45	0	1	2	2	1	1	2	2	2	2	0	0	2	3	0	0	2	3	3	3
46	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	0	0	3	3	1	0	0	3	3	3
47	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	0	0	3	3	0	0	1	3	3	3
48	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	1	1	3	3	3	3	3	3	3	3
49	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	0	0	3	3	0	0	0	0	3	3
50	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	0	0	0	3	0	1	2	3	3	3
51	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	0	2	2	3	2	3	3	3	3	3

**Tableau 21 : Relevé des hauteurs de port de tête et des scores de sédation de Young**

Numéro d'inclusion	Hauteur port de tête (cm)										Score de sédation de Young									
	T0	T1	T2	T3	T <sub>0+10min</sub>	T <sub>0+20min</sub>	T <sub>0+30min</sub>	T <sub>0+60min</sub>	T <sub>0+120min</sub>	T <sub>0+240min</sub>	T0	T1	T2	T3	T <sub>0+10min</sub>	T <sub>0+20min</sub>	T <sub>0+30min</sub>	T <sub>0+60min</sub>	T <sub>0+120min</sub>	T <sub>0+240min</sub>
1	0	0	0	0	0	0	0	0	20	25	19	17	15	7	NEV	NEV	17	15	2	1
2	0	0	0	0	0	NEV	NEV	10	10	20	NEV	NEV	12	7	5	NEV	NEV	4	3	1
3	NEV	0	0 - 3	0 - 3	0	0 - 3	5	2	0	25	NEV	14	14	11	14	10	9	12	13	5
4	0	0	0	5	0	0	0	7	15	NEV	19	19	19	14	19	19	19	13	3	NEV
5	0	0	0	NEV	0	0	0	0	5	NEV	19	19	18	NEV	18	17	16	17	15	NEV
6	0	0	0	5	0	0	0	0	10	25	19	18	17	12	19	17	18	15	7	2
7	0	0	0	10	0	0	0	0	20	25	19	19	17	8	19	19	17	15	5	5
8	0	0	0	15	0	0	0	20	25	25	19	18	16	2	18	16	11	5	2	1
9	0	0	0	7	0	0	0	7	25	30	18	18	17	13	19	19	17	13	4	0
10	0	0	5	5	5	5	0	0	10	20	17	17	11	11	11	11	5	5	6	5
11	0	0	0	2	0	0	0	2	10	20	19	18	18	14	18	18	18	14	7	3
12	0	0	0	5	0	0	0	0	5	15	19	19	19	9	19	19	19	19	9	7
13	0	0	2	5	0	2	5	25	25	30	19	18	18	11	18	17	14	10	3	2
14	0	0	0	5	0	0	0	10	20	20	16	16	16	10	17	15	15	11	6	4
15	0	0	0	10	0	0	0	10	25	25	19	17	17	11	17	18	19	11	4	4
16	0	0	0	NEV	0	0	0	0	0	0	19	19	16	NEV	19	19	19	19	19	16
17	0	0	0	0	0	0	5	25	30	30	19	19	18	13	19	18	12	6	4	2
18	0	0	0	3	0	0	0	0	15	25	19	19	19	14	19	19	19	18	8	11
19	0	0	0	0	0	0	0	0	30	30	19	18	11	8	19	19	19	18	3	0
20	0	3	3	3	0	0	0	3	5	15	18	14	13	13	13	15	16	13	8	2
21	0	3	3	3	0	0	0	5	25	25	19	12	12	12	19	19	19	12	6	2
22	0	3	3	3	3	3	5	15	5	15	17	9	9	9	9	5	5	7	6	3
23	0	0	0	5	0	0	0	20	25	30	19	13	13	11	19	15	13	4	3	2
24	0	0	5	5	3	3	5	5	5	5	13	13	14	14	11	11	11	8	8	8
25	0	0	0	3	0	0	3	3	25	25	19	18	14	11	18	17	15	9	4	4
26	0	0	0	0	0	0	0	0	15	15	19	16	16	16	18	15	16	14	8	7
27	0	0	0	2	2	5	5	5	10	15	17	17	12	11	9	7	6	3	2	4
28	0	3	3	3	3	0	0	0	0	15	18	14	9	9	14	12	12	12	13	8
29	0	0	0	2	0	0	0	15	25	25	19	16	16	11	19	19	19	11	7	2

**Tableau 21 : Suite**

Numéro d'inclusion	Hauteur du port de tête (cm)										Score de sédation de Young									
	T0	T1	T2	T3	T <sub>0+10min</sub>	T <sub>0+20min</sub>	T <sub>0+30min</sub>	T <sub>0+60min</sub>	T <sub>0+120min</sub>	T <sub>0+240min</sub>	T0	T1	T2	T3	T <sub>0+10min</sub>	T <sub>0+20min</sub>	T <sub>0+30min</sub>	T <sub>0+60min</sub>	T <sub>0+120min</sub>	T <sub>0+240min</sub>
30	0	0	2	2	0	0	0	2	15	20	18	18	17	16	18	18	18	17	16	6
31	0	0	0	3	0	0	0	0	10	30	18	18	18	11	18	18	17	14	9	7
32	0	0	0	5	0	0	0	0	30	30	19	16	17	10	19	19	17	11	3	3
33	0	2	2	5	0	0	5	5	7	25	19	16	16	13	19	16	13	13	11	4
34	0	0	0	5	0	0	0	0	30	30	19	19	19	12	19	19	19	19	5	3
35	0	0	0	0	0	0	0	0	10	15	19	19	19	15	19	19	19	19	9	6
36	0	0	0	5	0	0	0	0	0	5	18	16	12	9	16	16	14	12	13	9
37	0	0	0	20	0	0	0	0	20	30	19	19	15	6	19	18	18	15	6	1
38	0	0	0	15	10	10	15	15	30	30	12	12	12	2	7	4	2	3	2	2
39	0	0	5	10	0	0	0	0	0	15	19	11	12	9	17	17	17	17	12	6
40	0	0	0	10	0	0	0	0	15	30	14	13	11	9	14	12	11	9	7	4
41	0	0	10	10	0	0	0	10	20	30	18	17	8	8	18	15	15	8	6	2
42	0	5	5	10	5	10	10	10	10	30	18	13	13	7	13	7	7	7	7	3
43	0	0	10	10	5	0	0	10	10	30	16	16	8	5	12	17	17	8	5	3
44	0	0	10	10	0	5	10	10	10	30	13	13	9	7	17	9	9	7	6	2
45	0	0	5	20	0	0	5	5	20	30	18	18	12	6	18	18	12	10	6	3
46	0	0	5	15	0	0	0	5	15	30	19	18	11	7	17	18	18	11	7	3
47	0	0	5	10	0	0	0	0	10	15	15	15	8	8	18	15	14	11	8	6
48	0	0	5	10	5	5	5	5	10	20	16	16	12	8	12	12	10	8	6	4
49	0	0	5	10	0	0	0	0	5	20	18	18	12	11	17	17	17	17	12	5
50	0	5	5	25	5	5	5	20	30	30	17	17	17	7	17	15	13	8	3	1
51	0	5	5	20	5	10	20	20	30	30	14	14	14	4	10	9	7	4	2	4

**Tableau 22 : Relevé des scores de douleur et de sédation**

Numéro d'inclusion	Scoring douleur 4Avet		SEDATION				DOULEUR			
	T <sub>0+120min</sub>	T <sub>0+240min</sub>	SDS		DIVAS		SDS		DIVAS	
			120	240	120	240	120	240	120	240
36	NEV	NEV	4	3	9,5	7	0	0	0	0
37	6	5	1	0	2	0	0	0	0	0
38	1	1	1	0	3,2	0,8	1	0	0,5	0
39	non évaluable	4	3	2	8	5,8	1	0	0,8	0,2
40	6	6	2	1	7	3,7	0	0	0,5	0
41	0	2	1	0	1,3	0	0	0	0	0
42	5	1	1	0	3,8	1,3	1	1	1,2	1
43	6	4	1	0	3,8	0	1	0	0,8	0
44	4	4	2	1	4,5	2,2	0	0	0	0,3
45	5	3	2	2	4	2,7	1	1	0,8	0,3
46	5	3	2	0	5,5	0,2	1	0	1,2	0
47	4	4	4	2	9	6,2	0	0	0	0
48	6	5	3	3	7,8	7	0	0	0	0
49	4	7	4	2	9,3	6,7	0	0	0	0
50	2	0	2	0	5	0	0	0	0	0
51	6	6	0	1	1,1	1,5	0	1	0	0,8

**Titre :** *Intérêts des émulsions lipidiques en réanimation féline*

**Résumé :**

L'utilisation des émulsions lipidiques suscite depuis une décennie un intérêt croissant en tant que traitement d'intoxications causées par des molécules lipophiles, aussi bien en médecine humaine que vétérinaire.

L'espèce féline, de par sa petite taille et son rapport surface/volume important, est facilement sujette à des surdosages et à des hypothermies lors de l'anesthésie, ce qui augmente le risque anesthésique. Cependant, les molécules administrées lors d'une anesthésie sont pour la plupart lipophiles, et pourraient donc voir leurs effets neutralisés par la lipidothérapie.

Cette étude, menée en double aveugle, compare la vitesse et la qualité du réveil anesthésique de chats présentés pour castration répartis dans deux groupes : le premier groupe reçoit une injection d'émulsion lipidique et le second, le groupe contrôle, une injection de sérum physiologique.

Il semble qu'il y ait une différence significative de vitesse de réveil entre les deux groupes.

**Mots clés :** chat – émulsions lipidiques – lipidothérapie – intoxication – molécules lipophiles - anesthésie

---

**English title :** *Use of lipidic emulsions in feline intensive care unit*

**Abstract :**

The use of lipidic emulsions had an increasing interest in the last decade for treatment of toxicosis caused by lipophilic drugs as reported in human and in veterinarian practices.

Given its little size and its high surface / volume ratio, overdoses and hypothermia often occur in the feline specie during the anaesthesia, increasing the anaesthetic risk. Nevertheless most of the drugs used for anaesthesia are lipophilic and such intraveinuous lipidic emulsions could cancel their effects out.

This double blind study offers a comparison between the speed and the quality of anaesthetic emergence of two groups of cats presented to be spayed : the first one was administred intraveinuous lipidic emulsion, the second one saline fluids.

It suggests that there is a significative difference between the two groups concerning the speed of anesthetic emergence.

**Keywords :** cat – lipidic emulsions – lipotherapy – intoxication – lipidic molecules - anesthesia