



Open Archive TOULOUSE Archive Ouverte (OATAO)

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

This is an author-deposited version published in : [http://oatao.univ-toulouse.fr/Eprints ID : 4188](http://oatao.univ-toulouse.fr/Eprints/ID/4188)

To cite this version :

GALLE, Guillaume. *De l'intérêt du butorphanol et de la dexmedetomidine lors de sédation chez le chien* . Thèse d'exercice, Médecine vétérinaire, Toulouse 3, 2010, 108 p.

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



ANNEE 2010 THESE : 2010 – TOU 4045

DE L'INTERET DU BUTORPHANOL ET DE LA DEXMEDETOMIDINE LORS DE SEDATION CHEZ LE CHIEN

THESE

Pour obtenir le grade de
DOCTEUR VETERINAIRE

DIPLOME D'ETAT

*Présentée et soutenue publiquement en 2010
Devant l'Université Paul-Sabatier de Toulouse*

Par

Guillaume GALLE

Né le 19 Novembre 1983 à Bourg-en-Bresse

Directeur de thèse : M. le Docteur Patrick VERWAERDE

JURY

PRESIDENT :

M. Christian VIRENQUE Professeur à l'Université Paul-Sabatier de TOULOUSE

ASSESEUR :

M. Patrick VERWAERDE Maître de Conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

Mme Nathalie PRIYMENKO Maître de Conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE



ANNEE 2010 THESE : 2010 – TOU 4045

DE L'INTERET DU BUTORPHANOL ET DE LA DEXMEDETOMIDINE LORS DE SEDATION CHEZ LE CHIEN

THESE

Pour obtenir le grade de
DOCTEUR VETERINAIRE

DIPLOME D'ETAT

*Présentée et soutenue publiquement en 2010
Devant l'Université Paul-Sabatier de Toulouse*

Par

Guillaume GALLE

Né le 19 Novembre 1983 à Bourg-en-Bresse

Directeur de thèse : M. le Docteur Patrick VERWAERDE

JURY

PRESIDENT :

M. Christian VIRENQUE Professeur à l'Université Paul-Sabatier de TOULOUSE

ASSESEUR :

M. Patrick VERWAERDE Maître de Conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

Mme Nathalie PRIYMENKO Maître de Conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE



Enseignement agricole
Formations grandeur nature



Ministère de l'Agriculture et de la Pêche
ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE

Directeur : M. A. MILON

Directeurs honoraires : M. G. VAN HAVERBEKE.
M. P. DESNOYERS

Professeurs honoraires :

M. L. FALIU	M. J. CHANTAL	M. BODIN ROZAT DE MENDRES NEGRE
M. C. LABIE	M. JF. GUELF	
M. C. PAVAU	M. EECKHOUTTE	
M. F. LESCURE	M. D.GRIESS	
M. A. RICO	M. CABANIE	
M. A. CAZIEUX	M. DARRE	
Mme V. BURGAT	M. HENROTEAUX	

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M. BRAUN Jean-Pierre, *Physique et Chimie biologiques et médicales*
M. DORCHIES Philippe, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*
M. EUZEBY Jean, *Pathologie générale, Microbiologie, Immunologie*
M. FRANC Michel, *Parasitologie et Maladies parasitaires*
M. PETIT Claude, *Pharmacie et Toxicologie*
M. TOUTAIN Pierre-Louis, *Physiologie et Thérapeutique*

PROFESSEURS 1^o CLASSE

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

PROFESSEURS 2^o CLASSE

Mme BENARD Geneviève, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*
M. BERTHELOT Xavier, *Pathologie de la Reproduction*
M. BOUSQUET-MELOU Alain, *Physiologie et Thérapeutique*
M. DUCOS Alain, *Zootchnie*
M. DUCOS DE LAHITTE Jacques, *Parasitologie et Maladies parasitaires*
M. FOUCRAS Gilles, *Pathologie des ruminants*
Mme GAYRARD-TROY Véronique, *Physiologie de la Reproduction, Endocrinologie*
M. GUERRE Philippe, *Pharmacie et Toxicologie*
Mme HAGEN-PICARD Nicole, *Pathologie de la Reproduction*
M. LEFEBVRE Hervé, *Physiologie et Thérapeutique*
M. LIGNEREUX Yves, *Anatomie*
M. PICAVET Dominique, *Pathologie infectieuse*
M. SANS Pierre, *Productions animales*
Mme TRUMEL Catherine, *Pathologie médicale des Equidés et Carnivores*

PROFESSEURS CERTIFIES DE L'ENSEIGNEMENT AGRICOLE

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

MAITRES DE CONFERENCES HORS CLASSE

- Mme **BOURGES-ABELLA Nathalie**, *Histologie, Anatomie pathologique*
M. **JOUGLAR Jean-Yves**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*

MAITRES DE CONFERENCES (classe normale)

- M. **ASIMUS Erik**, *Pathologie chirurgicale*
M. **BAILLY Jean-Denis**, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*
Mme **BENNIS-BRET Lydie**, *Physique et Chimie biologiques et médicales*
M. **BERGONIER Dominique**, *Pathologie de la Reproduction*
M. **BERTAGNOLI Stéphane**, *Pathologie infectieuse*
Mlle **BIBBAL Delphine**, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*
Mme **BOUCLAINVILLE-CAMUS Christelle**, *Biologie cellulaire et moléculaire*
Mlle **BOULLIER Séverine**, *Immunologie générale et médicale*
M. **BRUGERE Hubert**, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*
Mlle **CADIERGUES Marie-Christine**, *Dermatologie*
M. **CORBIERE Fabien**, *Pathologie des ruminants*
Mlle **DIQUELOU Armelle**, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*
M. **DOSSIN Olivier**, (DISPONIBILITE) *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*
M. **GUERIN Jean-Luc**, *Elevage et Santé avicoles et cunicoles*
M. **JACQUIET Philippe**, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*
M. **JAEG Jean-Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*
Mlle **LACROUX Caroline**, *Anatomie Pathologique des animaux de rente*
Mme **LETRON-RAYMOND Isabelle**, *Anatomie pathologique*
M. **LYAZRHI Faouzi**, *Statistiques biologiques et Mathématiques*
M. **MAILLARD Renaud**, *Pathologie des Ruminants*
M. **MAGNE Laurent**, *Urgences soins-intensifs*
M. **MATHON Didier**, *Pathologie chirurgicale*
M **MEYER Gilles**, *Pathologie des ruminants.*
Mme **MEYNAUD-COLLARD Patricia**, *Pathologie Chirurgicale*
M. **MOGICATO Giovanni**, *Anatomie, Imagerie médicale*
Mlle **PALIERNE Sophie**, *Chirurgie des animaux de compagnie*
Mme **PRIYMENKO Nathalie**, *Alimentation*
Mme **TROEGELER-MEYNADIER Annabelle**, *Alimentation*
M. **VOLMER Romain**, *Microbiologie et Infectiologie*
M. **VERWAERDE Patrick**, *Anesthésie, Réanimation*

MAITRES DE CONFERENCES et AGENT CONTRACTUEL

- M. **CONCHOU Fabrice**, *Imagerie médicale*
M. **CORRAND Leni**, *Médecine Interne*
Mlle **DEBREUQUE Maud**, *Médecine Interne*
M **DOUET Jean-Yves**, *Ophthalmologie*
M. **IRUBETAGOYENA Iban**, *Médecine*
M. **LE BOEDEC Kevin**, *Médecine Interne*

ASSISTANTS D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE CONTRACTUELS

- Mlle **LAVOUE Rachel**, *Médecine Interne*
M. **LIENARD Emmanuel**, *Parasitologie et maladies parasitaires*
M. **NOUVEL Laurent**, *Pathologie de la reproduction*
Mlle **PASTOR Mélanie**, *Médecine Interne*
M. **RABOISSON Didier**, *Productions animales*
Mlle **TREVENNEC Karen**, *Epidémiologie, gestion de la santé des élevages avicoles et porcins*
M **VERSET Michaël**, *Chirurgie des animaux de compagnie*

A Monsieur le Professeur Christian VIRENQUE

Professeur des Universités

Praticien hospitalier

Anesthésiologie

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse.

Hommages respectueux.

A Monsieur le Docteur Patrick VERWAERDE

Maître de Conférences de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Anesthésie, Réanimation

Qui nous a fait l'honneur de participer à notre jury de thèse et de guider la réalisation de ce travail.

Qu'il trouve ici l'expression de notre profonde reconnaissance.

A Madame le Docteur Nathalie PRIYMENKO

Maître de Conférences de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Alimentation

Qui nous a fait l'honneur de participer à notre jury de thèse. En témoignage de notre reconnaissance.

Sincères remerciements.

A mes grands-parents,

Mon papy Pom, pour tous ces bons moments passés à Villemotier.

Ma mamy Pom, pour ta gentillesse et ta jeunesse éternelle.

Mon Daddy, pour ces après-midi sports et pour m'avoir appris à jouer aux échecs.

Ma mamy Gallé, pour ton sens des valeurs et pour m'avoir appris à jouer aux cartes.

Vous me manquez tous les quatre énormément...

A mes parents,

Mon papa, pour ta simplicité, ton respect des autres, ta philosophie de vie, ta culture générale, tout ce que tu m'as appris et que tu m'apprendras encore longtemps j'espère.

Ma maman, pour ton amour, ta générosité, ta force mentale, l'éducation que tu m'as donné, et pour avoir toujours cru en moi.

Je vous aime très fort.

A ma soeu-soeu, pour tes grimaces à table, tes critiques qui m'ont toujours fait avancer, ton caractère, ton amour inconditionnel du sport, toutes tes idées de cadeaux et surtout la complicité qui nous lie, j'ai l'impression qu'on s'engueule de moins en moins et qu'on s'aime de plus en plus.

A mon parrain, pour tous ces moments passés ensemble, toujours des bons souvenirs, toujours à t'occuper de moi du mieux possible tout en restant toi-même. Merci.

A ma marraine, pour toutes ces gratouilles, pour m'avoir fait grandir, tu as toujours pensé à moi... avec un peu de retard parfois. Merci.

Aux Poms en tout genre, **Natha** et **Didier** qui ont toujours cru en moi, **Christophe** et **Fredo** pour tous ces moments de rigolades, **Mi-Claud** et **Jean-Claude** pour votre sagesse, **Gérard-Josiane** et **Jean-Eliane** pour votre gentillesse.

A mes cousines et mes cousins, **Antoine** et **Alexandre** les Parisiens pures souches, **Hélène** et **Bernard** les Créoles, **Philippe** et **Olivier** Strasbourgeois ou Marseillais selon la saison et **Adeline** la Burgienne.

A mes oncles et tantes, **Louis-Charles** et **Monique** toujours aux petits soins de tout le monde, **Jacques** et **Liliane** vos accueils chaleureux à la Réunion m'ont marqué à jamais,

Elisabeth mes week-ends à Strasbourg pendant la prépa m'ont fait beaucoup de bien,
Chantal tes visites impromptues sont toujours un plaisir.

Aux amis de mes parents, **Nini** pour ta générosité, un jour j'arriverai à te piquer ton sac,
Nounours pour tes nombreuses blagues et Lagafferries, **Dudu**, **les Verdiel**, **les Carrier**, **les Petit**, **les Calvet** pour toutes ces vacances et ces soirées passées à vos côtés.

A mes amis de collège, **Tibo** et **Rémy** mes deux meilleurs amis pour toute la vie ainsi que **Nelly** que je ne vois plus assez souvent à mon goût. Sans oublier les autres avec qui on a tous rigolé sur « prise de terre », **Pierrick**, **Mathilde**, **Jennifer**, **Fortin**, **Nico** et **Julien**.

A mes amis de lycée, **Borel** partenaire de tous les instants (Gomar et Bred sont indestructibles, les scolopendres n'auront jamais raison d'eux), **Elo** pour nos discussions à la belle étoile à Montescot, **Julie C.** pour tout ce que tu m'as apporté, **Tone** et **Dodo** pour ces soirées qui durent, durent, durent... **Julie B** et **Anne-So** pour m'en avoir fait baver toujours dans la bonne humeur, **Greg** et **Bibi** pour toute la vaisselle que vous avez du faire en perdant à la coinche, à **Vivy** entre autres pour ces heures peu sérieuses en philo, enfin à **Greg** et **Aline** pour votre simplicité et votre amitié sincère.

A mes amis de prépa, **Pimpim** champion d'Europe de tarot et catcheur fou, aux internes **Ti'kiki**, **Loulou**, **Grand**, **Krekre**, et **Greg** pour ces ploufs et ces égouttages intempestifs

A mes amis de la promo Brard, **La Bourde** les TP, les PES, les préchauffes, les booms, les week-ends et les soirées caillons n'auraient jamais été aussi bien sans toi, **Ben** pour ces milliers de parties de coinches pour gagner mais surtout pour chamberer, **Fouine** pour ton insouciance et tes tirs de chinois, **Mado** et **Majida** pour votre amour de la fête et notre amitié sincère, **Brice** pour les squashes, la Subaru et les copeaux de Mont de Marsan, **mes colocs**, **J-M Cantalou** au grand cœur pour toutes ces soirées à la porte de nos chambres et **Alex** pour tes invitations à Léguevin et tes « ingues » à la fin de chaque mot. **Raoul** pour ton code de carte bleu oublié, ta gentillesse et ta Réunionie, **Taquet** pour ton humour, tes « .erge » et ta gentillesse, **Léni** pour ta gestion du site promobrard et ton humour à toute érpeuve, **Cécile** pour ta fraîcheur, ce séjour en Irlande et ta générosité, **Aude** pour ta poulottesse éternelle et ta loyauté, **Psy** pour ta connerie et tes danses plus farfelues les unes que les autres, **Ronsard** pour tes tourteaux et Diagor le magicien, **Milou** pour tes 3615, ton amitié et ta sagesse,

Marie B. pour ta blonde attitude et **Marie F.** pour ton rire légendaire et ta grande gueule, **La Rig** que bellou, cheikh puste. Sans oublier **Baptiste, Mikaël, Cariou, Walou, Nath, La Huch, Lemaire, Crado, Cyrielle, Fanny** et **Myriam**.

Au Vêto Handball, Antoine, Fabien P., Fabien L., Bali, Timothée, Thibault et tous les autres qui ont participé même ne serait-ce qu'un match.

A mes docs, dont le plus fameux, ce bon vieil **Iban** sans oublier **Baz, Bob** et **Guigui**

A mes poulots, Aurélie M. dit la pince, pour ces tours de stade mémorables et ces nombreuses discussions, **Aurélie F.** pour ta bonne humeur et ton sens de la fête, sans oublier **Nanard, Pierrot, Gégette, Les Manon, Laura, F-X, Mumu, Gued, Martin, Michou, Amandine, Evence, Romain, Gaston, Julie, Germain, Ed le deg, Florence** et **Cécile**.

Aux autres, Sophie pour ces heureux moments passés ensemble, **Nico** pour ta belgitude, ton humour, ta simplicité mais surtout pour rendre Majida heureuse, **Bala, Greg, François** et **toute la clique, Chloé** pour ces discussions de boom et ton amitié, **Isa** et **Charlotte** deux vieilles avec qui j'ai bien rigolé.

A la bovine, Jean-Seb, Florent et **Mathieu** pour notre amitié, votre gentillesse et notre solidarité dans les moments difficiles, **Douguy** pour ta gentillesse, ta disponibilité et tes anecdotes, **Fabien** pour toute l'aide que tu m'as apporté et cette soirée mémorable de novembre 2009, **Caro** pour ta rapidité à faire une autops et **Olivier** pour m'avoir permis de progresser comme jamais au squash, **Françoise** pour ta gentillesse et le travail que tu accomplis, **Laurent** pour tous ces bons moments de rigolades passés ensemble, **Patrick** et **Lucien** pour tous ces transports dans la bonne humeur, **Schelch, Renaud, les Gilles** pour tout ce que vous m'aurez appris cette année.

A Colette qui tient l'amicale d'une main de fer dans un gant de velours, toujours fidèle au poste.

A Lulu, sans qui ces années d'école n'auraient probablement pas été les mêmes, toujours derrière le bar pour discuter de tout et n'importe quoi, tu donnais une âme à cette école, je ne t'oublierai jamais.

A tous les vétos qui m'ont permis de devenir ce que je suis aujourd'hui,
Christophe Brard, notre cher parrain de promotion ; **Lenoir-Lhôte-Thouillot-Guérin** sans oublier **Paulette** ; **Chaduc-Raffy-Chatot** et leurs ASV toutes plus gentilles les unes que les autres ; **Jean Sylvestre** dit **Tonton** pour ce vieux loup solitaire si attachant ; **Piétremont-Zwisler** et le petit resto d'en face ; **Blérot-Chantry** la gentillesse à la Belge ; **Luc et Chantal Chavot**, **Eric et Sophie Goujard**, **Aurore Maygron**, sans oublier **Séverine** et **Mme Latrace** qui m'ont si bien accueilli pour mon premier emploi.

TABLE DES MATIERES

INDEX DES GRAPHIQUES.....	15
INDEX DES TABLEAUX.....	16
TABLE DES ABREVIATIONS.....	17
Introduction.....	18
Première partie : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE.....	19
I. La sédation.....	19
A. Définitions.....	19
B. Indications de la sédation.....	19
1. Indications médicales.....	19
2. Indications chirurgicales.....	20
a. Applications en anesthésie générale.....	20
b. Applications en chirurgie.....	20
C. Contre indications médicales.....	22
D. Précautions d'emploi.....	22
1. Précautions d'emploi d'ordre médical.....	22
2. Biais pour le diagnostic.....	23
E. Evaluation de la sédation.....	23
1. Evaluation de la sédation selon Hayashi <i>et al.</i> (94).....	23
2. Evaluation de la sédation selon Kuo et Keegan (2004).....	24
3. Evaluation de la sédation selon England et Watts (1997).....	25
4. Evaluation de la sédation selon Kuusela <i>et al.</i> (2000).....	26
5. Evaluation de la sédation selon Young.....	27
6. Comparaison des différents protocoles d'évaluation de la sédation.....	29
Conclusion sur la sédation.....	31

II. Les molécules disponibles et leurs associations.....	32
A. Les neuroleptiques.....	32
1. Etude pharmacologique.....	32
a. Sédatation.....	32
b. Effets cardiovasculaires.....	33
c. Effets respiratoires.....	33
d. Effets sur la température corporelle.....	33
e. Autres effets.....	34
f. Pharmacocinétique.....	34
2. Etude clinique.....	34
a. Indications.....	34
b. Posologie.....	35
c. Contre-indications.....	35
d. Précautions d'emploi.....	36
B. Les benzodiazépines.....	37
1. Etude pharmacologique.....	37
a. Sédatation.....	37
b. Myorelaxation.....	37
c. Effets secondaires.....	37
d. Pharmacocinétique.....	38
2. Etude clinique.....	38
a. Indications.....	38
b. Posologie.....	38
c. Contre-indications.....	39
d. Précautions d'emploi.....	39
C. Les opioïdes.....	40
1. Etude pharmacologique synthétique.....	40
a. Définitions.....	40
b. Organisation du système opioïdérique.....	40
2. La morphine, un agoniste mu.....	46
a. Etude pharmacologique.....	46
b. Etude clinique.....	50
3. Le butorphanol, un agoniste kappa.....	51
a. Etude pharmacologique.....	51

b. Etude clinique.....	53
D. Les alpha-2-agonistes.....	55
1. Etude pharmacologique.....	56
a. Sédatation.....	56
b. Analgésie.....	57
c. Effet myorelaxant.....	58
d. Effets cardiovasculaires.....	58
e. Effets respiratoires.....	60
f. Autres effets.....	60
g. Pharmacocinétique.....	61
2. Etude clinique.....	62
a. Indications.....	62
b. Utilisation.....	63
c. Contre-indications.....	65
d. Précautions d'emploi.....	65
E. Leurs associations.....	66
1. Association neuroleptiques et opioïdes.....	66
2. Association benzodiazépines et opioïdes.....	66
3. Association benzodiazépines et alpha-2-agonistes.....	67
4. Association alpha-2-agonistes et opioïdes.....	67
Bilan sur les médicaments sédatifs et analgésiques.....	70

Deuxième partie : ETUDE EXPERIMENTALE.....71

I. Introduction.....	71
A. Contexte de l'étude.....	71
B. Objectif de l'étude.....	71
C. Principe général de l'étude.....	72

II. Matériels et méthodes.....	72
A. Animaux et groupes d'étude.....	72
1. Caractéristiques des animaux.....	72
2. Critères d'inclusion dans l'étude.....	72
3. Critères de non inclusion dans l'étude.....	72
4. Critères d'exclusion après admission.....	73
5. Caractéristiques des animaux inclus.....	73
6. Randomisation et constitution des 3 groupes d'étude.....	73
7. Les groupes.....	74
a. Groupe butorphanol.....	74
b. Groupe dexmedetomidine.....	74
c. Groupe butorphanol + dexmedetomidine.....	74
B. Déroulement de l'étude.....	75
C. Description des techniques et méthodes utilisées dans l'étude.....	77
1. Suivi clinique.....	77
a. Fréquence cardiaque, TRC et pouls métatarsien.....	77
b. Fréquence respiratoire.....	77
c. Température rectale, vomissements, mictions et hyperesthésie à la caresse.....	77
2. Suivi de la sédation.....	78
D. Expression des résultats et analyse statistique.....	78
III. Résultats.....	79
A. L'effet sédatif.....	79
1. Grille de sédation modifiée (Young).....	79
2. Méthode subjective d'évaluation de la sédation et du confort de manipulation (VAS).....	80
a. Indifférence à l'environnement.....	80
b. Confort de manipulation évalué par une VAS.....	81
B. Les effets cliniques.....	82
1. Les effets cardiovasculaires.....	82
a. La fréquence cardiaque.....	82
b. Le temps de remplissage capillaire.....	83
c. Le pouls métatarsien.....	84

2. les effets respiratoires.....	85
3. La température rectale.....	86
4. Hyperesthésie à la caresse.....	87
5. Vomissements, mictions.....	87
C. Les effets biochimiques.....	88
1. Les protéines totales.....	88
2. L'hématocrite.....	89
3. La glycémie.....	90
4. La kaliémie.....	91
5. La lactatémie.....	92
Troisième partie : DISCUSSION.....	93
I. Approche critique de l'étude.....	94
II. Discussion des principaux résultats.....	96
Conclusion.....	99
Bibliographie.....	101

INDEX DES GRAPHIQUES

<i>Graphe n°1 : Evaluation de la sédation au cours du temps dans les 3 groupes.....</i>	<i>75</i>
<i>Graphe n°2 : Evaluation de l'indifférence à l'environnement au cours du temps dans les 3 groupes.....</i>	<i>76</i>
<i>Graphe n°3 : Evaluation du confort de manipulation au cours du temps dans les 3 groupes.....</i>	<i>77</i>
<i>Graphe n°4 : Variation des fréquences cardiaques au cours du temps dans les 3 groupes.....</i>	<i>79</i>
<i>Graphe n°5 : Variation du TRC au cours du temps dans les 3 groupes.....</i>	<i>81</i>
<i>Graphe n°6 : Evaluation de la variation de perception du pouls métatarsien dans les 3 groupes.....</i>	<i>82</i>
<i>Graphe n°7 : Variation des fréquences respiratoires au cours du temps dans les 3 groupes.....</i>	<i>83</i>
<i>Graphe n°8 : Variation de la température rectale au cours du temps dans les 3 groupes.....</i>	<i>85</i>
<i>Graphe n°9 : Evaluation de l'hyperesthésie dans les 3 groupes.....</i>	<i>86</i>
<i>Graphe n°10 : Variation de la concentration plasmatique en protéines totales au cours du temps dans les 3 groupes.....</i>	<i>87</i>
<i>Graphe n° 11 : variation de l'hématocrite au cours du temps dans les 3 groupes.....</i>	<i>88</i>
<i>Graphe n°12 : Variation de la glycémie au cours du temps dans les 3 groupes.....</i>	<i>89</i>
<i>Graphe n°13 : Variation de la kaliémie au cours du temps dans les 3 groupes.....</i>	<i>90</i>
<i>Graphe n°14 : Variation de la lactatémie au cours du temps dans les 3 groupes.....</i>	<i>91</i>

INDEX DES TABLEAUX

<i>Tableau n°1 : Grille de sédation par Hayashi et al. (1994)</i>	18
<i>Tableau n°2 : Grille de sédation par England et Watts (1997)</i>	20
<i>Tableau n°3 : Grille de sédation par Kuusela et al. (2000)</i>	21
<i>Tableau n°4 : Grille de sédation de Young</i>	22
<i>Tableau n°5 : Tableau comparatif des différentes grilles de sédation</i>	22
<i>Tableau n°6 : Grille de sédation (Young modifié)</i>	24
<i>Tableau n°7 : Avantages et inconvénients de l'acépromazine</i>	27
<i>Tableau n°8 : Avantages et inconvénients du diazepam</i>	30
<i>Tableau n°9 : Affinité des différents opioïdes sur les différentes classes de récepteurs opioïdes d'après Reisine et Pasternak (1996)</i>	36
<i>Tableau n°10 : Activité des différents récepteurs opioïdes d'après Reisine et Pasternak (1996)</i>	37
<i>Tableau n°11 : Comparaison des caractéristiques des différents opioïdes</i>	45
<i>Tableau n°12 : Relation dose-effet-durée pour la xylazine, la romifidine, la medetomidine et la dexmedetomidine en IV</i>	53
<i>Tableau n°13 : Avantages et inconvénients des alpha-2-agonistes</i>	55
<i>Tableau n°14 : Quelques suggestions d'associations pouvant être administrées par voie intraveineuse</i>	58
<i>Tableau n°15 : Caractéristiques des animaux inclus dans l'étude</i>	63
<i>Tableau n°16 : Tableau synthétique des actions</i>	64

TABLE DES ABREVIATIONS

AG : anesthésie générale
AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien
AMM : autorisation de mise sur le marché
AMPc : adénosine monophosphate cyclique
ASA : American Society of Anesthesiologists
BAV : bloc auriculo ventriculaire
Bpm : battements par minute
CO₂ : dioxyde de carbone
FC : fréquence cardiaque
FR : fréquence respiratoire
GABA : acide gamma amino butyrique
HSHA : hyper sensible hyper actif
IM : intramusculaire
IRM : imagerie par résonance magnétique
IV : intraveineuse
M : moyenne
Min : minutes
NaCl : chlorure de sodium
NMDA : N-Méthyl-D-Aspartate
O₂ : dioxygène
p : probabilité
Pa : pression artérielle
SC : sous-cutané
SD : écart type
SNC : système nerveux central
T : temps
TRC : temps de remplissage capillaire
VAS : visual analogue scoring

INTRODUCTION

En pratique canine, de nombreux actes requièrent une tranquillisation plus ou moins profonde de l'animal.

On recherche donc des protocoles qui engendrent à la fois une sédation profonde, une bonne analgésie et un minimum d'effets indésirables.

Il est courant d'utiliser une association de plusieurs médicaments, dont les alpha-2-agonistes et les morphiniques. L'acepromazine, sédative mais non analgésique, bien que largement employée auparavant, est maintenant supplantée par ces molécules, dont la durée d'action s'avère plus courte (moins de queue de sédation).

En effet, les opioïdes et les alpha-2-agonistes agissent en synergie : leur association permet une réduction des doses de chacun, avec une potentialisation de leurs effets sédatifs et analgésiques, ainsi qu'une diminution de leurs effets indésirables.

Parmi les morphiniques utilisés chez le chien, la morphine, bien que sans A.M.M. vétérinaire est largement répandue en clientèle libérale, mais ses conditions d'obtention, de détention et d'élimination limitent parfois son extension plus large. Le butorphanol, nouveau venu dans la famille des morphiniques à usage vétérinaire, pourrait donc supplanter la morphine en tant que sédatif, permettant une analgésie multimodale lors de sédation à visée diagnostique ou thérapeutique.

La medetomidine est souvent utilisée en association avec la morphine ou le butorphanol, son successeur, la dexmedetomidine, a été peu évaluée en association avec le butorphanol, notamment dans le contexte de la sédation et la contention chimique.

Cette étude, menée en double aveugle, compare les effets sédatifs, cardiovasculaires et respiratoires du butorphanol et de la dexmedetomidine employés seuls ou en association.

Première partie : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

I. La sédation

A. Définitions

La sédation se définit par une diminution des réactions locomotrices et par une indifférence de l'animal envers les stimuli extérieurs. Elle est à différencier du sommeil (narcose), qui est un état physiologique ou pharmacologique de repos psychosensoriel associé à une perte complète de relation avec l'environnement extérieur. On distinguera également la sédation de l'anesthésie générale, qui se caractérise par une perte totale de la conscience (narcose) et de toute sensibilité (analgésie). La sédation est un état intermédiaire entre la tranquillisation (indifférence envers l'environnement extérieur en absence de stimuli) et la narcose (inconscience profonde).

Un sédatif est une molécule qui induit une sédation, mais ce terme ne fait pas référence à une classe de médicaments en particulier. Le terme tranquillisant quant à lui est souvent employé comme synonyme de sédatif, alors qu'il fait référence à une classe de médicaments, les neuroleptiques. Les quatre principales familles qui ont des propriétés sédatives sont les neuroleptiques, les benzodiazépines, les opioïdes et enfin, les alpha-2-agonistes. Cependant, chez les carnivores domestiques, l'effet hypnotique des benzodiazépines et des opioïdes utilisés seuls, reste nul à faible.

B. Indications de la sédation

1. Indications médicales

Le recours à une sédation chez le chien, permet de réaliser certains examens complémentaires, telles la radiographie, l'échographie ou encore l'endoscopie des voies aériennes supérieures qui nécessitent une immobilité importante. La sédation augmente la sensibilité et la spécificité de ces examens, sa qualité contribue ainsi au diagnostic.

La sédation permet d'obtenir une meilleure contention des chiens et constitue, aussi un élément de sécurité pour les cliniciens comme pour l'animal et les appareils d'examen (Muir et Hubbell (2000)).

Cependant, les médicaments utilisés à ces fins ont souvent des effets indésirables, notamment cardiovasculaires, il conviendra donc de faire un examen clinique soigneux avant d'envisager une sédation. Il convient cependant de souligner que dans le cas d'un animal incontrôlable, dangereux pour son entourage, cette bonne pratique ne pourra pas être respectée.

2. Indications chirurgicales

a. Applications en anesthésie générale

L'anesthésie générale est toujours associée à un risque de morbi-mortalité, même chez un chien en bonne santé. En effet la mortalité de 1‰ pour des animaux ASA1 passe à 1% pour des chiens qui présentent une affection à répercussion mineure ASA2 (jeunesse, embonpoint, boiterie...). D'après R. Smith, « Il n'y a pas d'anesthésiques sans risque, il n'y a pas de techniques anesthésiques sans risque, il n'y a que des anesthésistes prévoyants. ». Les deux phases d'anesthésie pendant lesquelles le risque s'avère majoré sont l'induction de la narcose et le réveil. Une prémédication à l'aide de sédatifs permet de diminuer ce risque. Les sédatifs potentialisent l'induction anesthésique et permettent de réduire la dose nécessaire d'agent inducteur et par là même les risques de morbi-mortalité induite.

b. Applications en chirurgie

La sédation présente plusieurs avantages cliniques et pratiques par rapport à une anesthésie générale ; un moindre coût, un temps de procédure et d'hospitalisation plus courts et un équipement moindre. Cependant, elle présente aussi divers inconvénients. Ainsi, une sédation seule ne permet pas chez les carnivores domestiques d'envisager des chirurgies plus invasives que des gestes thérapeutiques simples (retrait d'épillets, points cutanés, pansements).

b.1. Contention physique

La contention physique de l'animal est parfois nécessaire, car l'immobilité facilite la réalisation d'actes diagnostiques et thérapeutiques. En effet, la contention peut limiter les accidents sur les cliniciens, l'animal et les appareils d'examens.

Le moyen de contention du chien à mettre en œuvre en premier est de lui tenir la tête, ensuite si ça ne suffit pas on envisagera de lui tenir également les pattes. Pour les chats on pourra tenir et la tête et les pattes dès le début. Néanmoins pour obtenir une meilleure coopération de l'animal, une contention chimique est souvent nécessaire en association avec la contention physique.

b.2. Contention chimique

Différentes techniques de contention chimique peuvent être envisagées selon la coopération du chien et le type d'intervention à réaliser. La première méthode consiste à créer une analgésie par l'administration d'anesthésiques locaux, ceci permet la réalisation de chirurgies courtes sur un animal coopératif. Ces molécules peuvent être injectées sur le site chirurgical, au niveau des nerfs ou dans l'espace épidural. D'un point de vue pratique, chez les carnivores domestiques, une anesthésie locale doit être envisagée combinée à une sédation afin d'améliorer la compliance de l'animal.

La neuroleptanalgésie est une autre méthode, qui associe un neuroleptique aux propriétés tranquillisantes avec un analgésique morphinique, mais la sédation, dans ce cas, reste parfois limitée. Enfin, la sédation-analgésie est une méthode permettant d'obtenir une sédation plus intense par l'utilisation d'un agoniste des récepteurs alpha-2-adrénergique, seul ou en association avec un morphinique de façon à renforcer l'analgésie. Cette dernière approche procure une sédation et une analgésie puissantes, permettant la réalisation de chirurgies superficielles dans les conditions optimisées, notamment de fixité et non réactivité de l'animal.

C. Contre indications médicales

Bien qu'à l'origine d'une morbidité inférieure à celle de l'anesthésie générale, la sédation seule reste cependant contre indiquée chez certains animaux malades. Ainsi, lors de détresse respiratoire avérée préexistante, une sédation ne permet pas seule d'assurer une sécurisation des voies aériennes par intubation et s'avère donc contre indiquée.

En cas de détresse respiratoire aiguë, la quasi-totalité des sédatifs vrais comme les alpha-2-agonistes ou les phénothiaziques sont déconseillés, car ils induisent un effet déprimeur sur la fonction respiratoire

Certains sédatifs comme les alpha-2-agonistes sont en outre contre indiqués chez des animaux ayant des troubles cardiovasculaires. Ces agents déclenchent une hypotension et une bradycardie qui peuvent avoir des effets délétères sur un animal hypovolémique, hypotendu, déshydraté ou insuffisant cardiaque (Muir et Hubbell (2000)). De même, lors d'hyperkaliémie préexistante, les alpha-2-agonistes qui pharmacologiquement diminuent la sécrétion d'insuline, s'avèrent formellement contre-indiqués.

D. Précautions d'emploi

1. Précautions d'emploi d'ordre médical

Une sédation à base d'alpha-2-agonistes est déconseillée sur un animal hyper anxieux ou très stressé, à cause de ses répercussions cardiovasculaires. Dans ce cas, en effet, l'animal possède un taux élevé de catécholamines donc développera une hypotension plus importante suite à l'administration d'un tel sédatif. Un examen clinique et cardiovasculaire approfondi permettra de choisir de ne pas sédater l'animal ou de diminuer les doses avec un alpha-2-agoniste.

2. Biais pour le diagnostic

Après une sédation certains paramètres comme l'hématocrite, la glycémie ou les protéines totales peuvent être modifiés (Lang *et al.* (1979), Muir et Hubbell (2000)). Le clinicien devrait donc éviter de sédaté un animal pour un examen paraclinique requérant de telles analyses, s'il pense mesurer ces paramètres.

E. Evaluation de la sédation

Différents protocoles d'évaluation de la sédation chez les animaux ont été proposés, mais aucune échelle n'a été validée à ce jour. Nous présenterons les différents travaux afin de dégager les principaux critères cliniques permettant d'évaluer une sédation satisfaisante.

1. Evaluation de la sédation selon Hayashi *et al.* (94)

Hayashi *et al.* en 1994, appliquent un protocole sur 31 chiens dans lequel, la posture, la réponse aux stimuli auditifs et la dépression de la déglutition et du réflexe de pédalage, sont observés. Les seuils de référence sont évalués juste avant l'administration du ou des sédatifs. Les critères sont évalués de 0 à 120 minutes par tranche de 5 minutes jusqu'à T+20 et par tranche de 10 minutes ensuite. Le temps avant décubitus sternal et la durée du décubitus sont également pris en compte.

Tableau n°1 : Grille de sédation par Hayashi *et al.* (1994)

Score	Posture	Réponse au bruit (trois tapes dans les mains)	Réflexe de déglutition et de pédalage
0	normal	normal	normal
1	assis mais peut se lever	modérée	faible
2	décubitus sternal	légère	induit seulement par une augmentation du stimulus
3	décubitus latéral avec mouvements spontanés	absente	absent
4	décubitus latéral avec mouvements spontanés subtils (clignements)		
5	décubitus latéral sans mouvements spontanés		

La sédation est donc évaluée sur quatre critères, notés de 1 à 5 ou de 1 à 3. L'inconvénient est que les quatre critères ne s'additionnent pas et que cette grille ne présente aucun signe d'ordre visuel. L'autre inconvénient, est l'absence de descriptifs caractérisant une réponse normale. Ce score reste cependant facile à mettre en œuvre en pratique clinique.

2. Evaluation de la sédation selon Kuo et Keegan (2004)

Kuo et Keegan en 2004 appliquent dans cette étude un protocole en cross-over sur 6 chiens, dans lequel, la réponse au bruit (claque dans les mains près de la tête) et la position de l'œil (pas de mise au point et rotation ventromédiale) sont évalués selon une échelle « visual analogue scoring » graduée de 0 à 100. Les valeurs de référence sont évaluées

individuellement juste avant l'administration du ou des sédatifs. Les critères sont évalués de 0 à 90 minutes par tranches de 5 minutes jusqu'à T+15 et par tranches de 15 minutes ensuite. Le temps avant décubitus latéral et la durée du décubitus latéral sont également pris en compte dans ce score.

Le premier inconvénient de ce protocole est la non prise en compte de la posture et des réflexes de déglutition et de pédalage. Le second réside dans le fait que les notes attribuées avec une VAS restent assez aléatoires et subjectives. L'avantage de cette grille est l'attribution d'un score total résultant de l'addition de l'ensemble.

3. Evaluation de la sédation selon England et Watts (1997)

England et Watts en 1997 appliquent un protocole en cross-over sur 18 chiens, dans lequel, la position des yeux, la relaxation de la mâchoire, le réflexe de pédalage (retrait du membre suite à la pose d'un clamp sur un espace interdigital) et le positionnement pour la radiographie, sont pris en compte. Les valeurs de référence sont évaluées juste avant l'administration du ou des sédatifs. Les critères sont évalués à 0, 10, 30 et 60 minutes. Le temps avant décubitus sternal et la durée du décubitus sont également pris en compte.

Tableau n°2 : Grille de sédation par England et Watts (1997)

Score	1	2	3	4
Position des yeux	Œil en position normal, réflexe palpébral normal	Œil en position ventral, réflexe palpébral diminué	Œil central sans réflexe palpébral	Non évalué
Relaxation de la mâchoire	Bon tonus	Tonus modéré	Léger tonus	Tonus absent
Réflexe de pédalage	Réflexe normal	Facile à faire mais réflexe ralenti	Présent mais nécessite un pincement plus fort	Réflexe absent
Positionnement pour la radio	Décubitus dorsal impossible	Décubitus dorsal possible mais le chien bouge	Position désirée possible mais pas permanente	Position désirée réalisable sans problèmes

Cette grille ne tient pas compte d'une réponse à un stimulus auditif. Dans cette étude, les auteurs n'ont pas évalué la cohérence interne de chacun des paramètres pris en considération. Cependant, ce score permet d'obtenir par addition un score total de sédation dont les critères sont précisément définis et facilement évaluables cliniquement.

4. Evaluation de la sédation selon Kuusela *et al.* (2000)

Kuusela *et al.* (2000) appliquent un protocole en cross-over sur 6 chiens, dans lequel, la posture spontanée, le réflexe palpébral, la position des yeux, la relaxation de la mâchoire, la réponse au bruit (applaudissements), la résistance au décubitus latéral forcé et l'attitude générale sont évalués. Les valeurs de référence de chacun des critères sont évaluées juste avant l'administration du ou des sédatifs. Les critères sont évalués à 0, 10, 20, 40, 60, 90 et 120 minutes.

Tableau n°3 : Grille de sédation par Kuusela *et al.* (2000)

Score	0	1	2	3
Posture	Normal	assis mais peut se lever	couché mais peut se lever	couché sans mouvements spontanés
Réflexe palpébral	Normal	diminué	Faible	absent
Position de l'œil	œil en position normal	œil en position ventral	œil central	non évalué
Relaxation mâchoire	Nulle	légère	Modérée	totale
Réponse au bruit	Sursaute	entend et bouge	entend et bouge les oreilles	absente
Résistance au décubitus latéral forcée	Totale	modérée	Légère	absente
Attitude générale	Excitable	normale	tranquille	dépression

Un des inconvénients de cette grille réside dans le fait que les auteurs considèrent dans leur étude le pincement de l'espace interdigital comme un critère d'analgésie. Pourtant, cliniquement cette réaction est conditionnée à la fois par l'intensité de la sédation et de l'analgésie. L'avantage de cette grille est l'obtention d'un score global entre 0 et 20, à partir de critères précisément définis, facilement évaluables.

5. Evaluation de la sédation selon Young (grille utilisée au service d'anesthésie-réanimation de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse)

Cette grille varie peu par rapport à celle de Kuusela *et al.* en 2000, les notes vont de 0 à 2 ou 4 et les critères sont quasiment les mêmes.

Tableau n°4 : grille de sédation de Young

Score	0	1	2	3	4
Attitude générale	Excitable	réveillé et attitude normale	tranquille	état 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 seulement 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 interdigital	Normal	lent	léger	absent	

L'inconvénient de cette grille est l'absence d'un critère visuel d'évaluation. L'avantage de cette grille est l'obtention d'un score global entre 0 et 19, à partir de critères précisément définis, facilement évaluables, ainsi que la prise en compte du réflexe de flexion au pincement de l'espace interdigital qui évalue sédation et analgésie.

6. Comparaison des différents protocoles d'évaluation de la sédation

Les critères que nous avons retenus pour comparer les différents scores présentés sont le nombre de paramètres décrivant la sédation, la façon de noter ces paramètres et la facilité d'utilisation de ces grilles dans un protocole clinique comme le nôtre.

Tableau n°5 : Tableau comparatif des différentes grilles de sédation

Auteurs	Hayashi et al. (94)	Kuo et Keegan (2004)	England et Watts (1997)	Kuusela et al. (2000)	Young
Nombre de paramètres de sédation	2 tactiles, 1 auditif	1 auditif, 1 visuel	2 tactiles, 1 visuel	2 tactiles, 1 visuel, 1 auditif	2 tactiles, 1 auditif
	1 paramètre de posture	aucun	1 paramètre de posture	3 paramètres de posture	3 paramètres de posture
Notation des paramètres de sédation	assez objective	assez subjective	objective	objective	objective
Capacité à reproduire le protocole	Facile	difficile	facile	Facile	facile

D'un point de vue pratique, les grilles de Kuusela *et al.* en 2000 et de Young semblent être les plus adaptées et les plus complètes pour l'évaluation de la sédation chez le chien. Nous utiliserons donc une grille de Young modifiée lors de notre protocole. Par rapport à l'originelle nous ajouterons le réflexe palpébral qui nous semble pouvoir être un indicateur du degré de sédation.

Tableau n°6 : Grille de sédation (Young modifié)

Attitude générale	Score	T0	T5	T10	T15	T20	T30
Excitable	0						
Attitude normale	1						
Tranquille	2						
Dépression	3						

Posture spontanée	Score	T0	T5	T10	T15	T20	T30
Debout	0						
Fatigué mais debout/assis	1						
Couché mais peut se lever	2						
Couché, difficile de se lever	3						
Incapable de se lever	4						

Réponse au bruit (2 applaudissements)		T5	T10	T15	T20	T30
Sursaute	0					
Entend et bouge	1					
Entend et bouge les oreilles	2					
Perçoit à peine	3					
Pas de réponse	4					

Réponse à une modification de position		T5	T10	T15	T20	T30
Résiste fortement	0					
Résiste moyennement	1					
Résiste légèrement	2					
Aucune résistance	3					

Réflexe palpébral	Score	T0	T5	T10	T15	T20	T30
Normal	0						
Moyen	1						
Léger	2						
Absent	3						

Relaxation de la mâchoire	Score	T0	T5	T10	T15	T20	T30
Mâchoire contractée	0						
Relaxation légère	1						
Relaxation importante	2						

Réflexe de flexion au pincement de l'espace interdigital (clamp mousse 2 secondes)

Normal	0						
Lent	1						
Léger	2						
Absent	3						

Total (0 à 22)							
-----------------------	--	--	--	--	--	--	--

Chaque critère est évalué par le même opérateur toutes les 5 minutes jusqu'à T20 puis une fois à T30. Le total est obtenu en additionnant le score diagnostiqué sur chaque poste (attitude, posture, etc.).

Conclusion sur la sédation

La sédation diminue les réactions locomotrices et isole l'animal de son environnement. Cette médication facilite la réalisation d'actes diagnostiques et thérapeutiques chez les carnivores domestiques.

Il n'en reste pas moins, que dans le cadre de la réalisation de divers gestes thérapeutiques et/ou diagnostiques, il existe peu d'étude évaluant la pertinence de différents protocoles médicamenteux de sédation dans un contexte clinique réel.

Du point de vue de l'évaluation d'une sédation, plusieurs critères cliniques sont à retenir et concernent globalement : l'attitude générale de l'animal et la réponse à divers stimuli. L'attitude générale est à associer à la posture, et à la résistance à des modifications de position. Pour être complète, l'évaluation de la réponse aux stimuli extérieurs doit être réalisée sur la base de stimuli tactiles, auditifs et visuels.

II. Les molécules disponibles et leurs associations

Les médicaments ou combinaisons médicamenteuses envisagées pour réaliser des diagnostics sous sédation/anesthésie générale, doivent induire à la fois une sédation et une analgésie. Selon le type d'intervention, l'importance relative de la sédation par rapport à l'analgésie peut varier. D'un point de vue pratique, idéalement, les agents utilisés devraient si possible être réversibles et leurs effets cliniques modulables. Leurs effets indésirables devraient idéalement être de faible ampleur ou facilement prévenus et sans effet cumulatif à des doses répétées. Nous aborderons chaque groupe d'agents en étudiant tout d'abord, l'aspect pharmacologique qui inclura les effets recherchés, les effets indésirables et la pharmacocinétique ; puis nous développerons l'aspect clinique qui précisera les indications, les contre-indications, les précautions d'emploi et les doses recommandées des principales classes médicamenteuses régulièrement envisagées dans le cadre de la tranquillisation/sédation des carnivores domestiques. Enfin, les avantages et les inconvénients de chaque groupe seront classés par ordre d'importance dans un tableau récapitulatif. Les groupes d'agents qui trouvent une application dans la réalisation de diagnostics sous sédation/anesthésie générale sont les neuroleptiques, les benzodiazépines, les opioïdes et les alpha-2-agonistes.

A. Les neuroleptiques

Deux neuroleptiques sont utilisés chez le chien, il s'agit de l'acépromazine (CALMIVET®, VETRANQUIL®) et de la pipéracétazine (KIETUD®). Ils font partie de la famille des phénothiazines.

1. Etude pharmacologique

a. Sédation

La tranquillisation est obtenue principalement par une dépression du système réticulé activateur et une inhibition centrale de la transmission dopaminergique. L'acuité visuelle ainsi que l'acuité auditive restent inaltérées. L'effet est dose-dépendant, jusqu'à un plateau où des doses plus importantes n'augmentent plus la sédation mais sa durée

d'action et augmentent les effets indésirables (Muir et Hubbell (2000)). La relaxation musculaire est dose-dépendante et peut aller jusqu'à l'ataraxie qui se caractérise par une position fixe et une absence de mouvements (effet bien connus de ces médicaments utilisés en psychiatrie humaine). L'inhibition de l'interaction de la dopamine avec les chémorécepteurs de la trigger zone dans la médulla sont responsables d'effets antiémétiques.

b. Effets cardiovasculaires

Les phénothiazines sont des agonistes des récepteurs adrénergiques alpha-1, à l'origine d'une vasodilatation pouvant entraîner une hypotension associée à une tachycardie réflexe. Cette activité est en partie dose-dépendante (Muir et Hubbell (2000)) et ne s'observe qu'à dose élevée.

Les phénothiazines entraînent peu de modifications de la fonction cardiaque. Certains auteurs leur attribuent un effet anti-arythmique par une action « quinidine like ».

c. Effets respiratoires

Les phénothiazines entraînent une faible dépression des centres respiratoires bulbaires. La fréquence respiratoire diminue mais le volume courant augmente, ce qui maintient le volume minute dans les valeurs usuelles. Les gaz sanguins et le pH sont très légèrement modifiés. Par contre sous phénothiazines, la sensibilité au CO₂ des centres respiratoires bulbaires diminue. Cet effet peut majorer la dépression respiratoire, induite par les anesthésiques généraux (Muir et Hubbell (2000)).

d. Effets sur la température corporelle

La dépression hypothalamique induite par les phénothiazines entraîne une poïkilothermie et donc une tendance à l'hypothermie en ambiance froide.

e. Autres effets

Les phénothiazines entraînent une baisse du seuil épileptogène (Muir et Hubbell (2000)), une diminution de l'agrégation plaquettaire et une augmentation transitoire de la glycémie suite à une libération d'adrénaline endogène en réponse à l'hypotension. Son utilisation peut modifier les résultats de certains examens complémentaires comme l'hématocrite (réduction de 50%) et les protéines totales sanguines qui sont tous les deux diminués (Lang *et al.* (1979)). Ces effets résulteraient d'une hémodilution en réponse à l'hypotension et de la diminution de la contraction splénique (alpha-1-dépendante) à l'origine d'une splénodilatation séquestrant les éléments figurés du sang. Des réactions agressives peuvent être rencontrées sur des chiens en cas de surdosage à 1,2mg/kg (Waechter (1982))

f. Pharmacocinétique

Le pic d'action se produit entre 20 et 30 minutes après une injection IV (1,5 à 2 h per os), il est important de ne pas déranger l'animal pendant cette période pour que les effets soient maximaux. Les phénothiazines sont métabolisées dans le foie, avant d'être éliminées par les reins. Les principales voies métaboliques sont des hydroxylations et des glucuroconjugaisons. Le temps de demi-vie est de 7,1h en IV et de 15,9h par voie orale. L'action dure de 4 à 8 heures et peut aller jusqu'à 48 heures chez des sujets âgés ou insuffisants hépatiques.

2. Etude clinique

a. Indications

Les effets sédatifs obtenus sont à l'origine des principales indications de cette famille médicamenteuse :

- Le transport grâce à sa longue durée d'action et son effet antiémétique
- La réalisation d'un examen clinique éventuellement suivi d'examens complémentaires non douloureux
- La prémédication d'animaux stressés dans le cadre d'une anesthésie générale

b. Posologie

Les doses recommandées varient selon la profondeur de la sédation désirée. Les doses d'acépromazine conseillées, par voie IV (intraveineuse), IM (intramusculaire) ou SC (sous-cutanée) varient de 0,02mg/kg à 0,2mg/kg. Par voie orale, ces doses pourront être multipliées par 5 (Hashem et *al.* (1992)). Pour une prémédication pré anesthésique, une dose IV de 0,05mg/kg est actuellement recommandée, tandis que pour une tranquillisation on pourra monter jusqu'à 0,5mg/kg (Muir et Hubbel (2000), (Dyson et Atilola (1992), Cornick et Hartsfield (1992))).

La profondeur et la durée des effets attendus sont variables selon les individus. En effet, la réponse attendue est satisfaisante et prévisible dans seulement 60 à 70% des cas selon (Muir et Hubbell (2000)). Ainsi, les races terriers sont connues pour être moins sensibles à leurs effets sédatifs. Inversement, les races brachycéphales seraient particulièrement sensibles à la tranquillisation/sédation des neuroleptiques.

c. Contre-indications

D'après l'analyse des propriétés des phénothiazines, il conviendra d'éviter leurs utilisations lors :

- D'un déficit cardiovasculaire avec une hypotension ou une hypovolémie non contrôlées
- D'un déficit neurologique non identifié
- D'une hypothermie

d. Précautions d'emploi

Lorsque les phénothiazines sont utilisées pour la sédation, il faudra faire attention :

- En cas de stress intense préexistant : l'hypotension induite par les phénothiazines peut-être majorée. On réduira alors les doses utilisées
- A l'âge de l'animal. Un chiot peut mettre plus de temps à éliminer le produit à cause de son immaturité hépatique. Cette précaution sera étendue aux patients très âgés pour les mêmes raisons de prolongation importante d'effet

En conclusion, l'acépromazine présente des avantages et des inconvénients qui sont résumés dans le tableau n°7. L'acépromazine est un des tranquillisants classiques dans la prise en charge du chien et du chat.

Tableau n°7 : Avantages et inconvénients de l'acépromazine

AVANTAGES	INCONVENIENTS
1. Faible coût	1. Non analgésique
2. Effet sédatif dose dépendant	2. Non antagonisable
3. Peu d'effets cardiaques	3. Hypotenseur à forte dose
4. Peu d'effets respiratoires	4. Latence longue en IM ou SC
5. Peu d'effets ataxiques	5. Effet plateau sur la sédation

B. Les benzodiazépines

La molécule la plus utilisée en clinique canine est le diazepam (VALIUM®) sans AMM vétérinaire et de façon plus confidentielle, le midazolam (HYPNOVEL®) sans AMM vétérinaire.

1. Etude pharmacologique

a. Sédatation

Les benzodiazépines exercent une action GABA (acide gamma amino butyrique) agoniste (neurotransmetteur inhibiteur du SNC) à l'origine d'une faible tranquillisation chez les carnivores domestiques. Elles peuvent être tranquilisantes à sédatives selon la dose utilisée, essentiellement par effet anxiolytique. Des réactions d'excitations, probablement liées à une « désorientation » et/ou désinhibition, sont parfois observées. Ces molécules ne possèdent aucune propriété analgésique.

b. Myorelaxation

Les benzodiazépines, par leur action GABA agoniste centrale, entraînent une myorelaxation. Cet effet GABA agoniste est sans doute corrélé à l'effet antiépileptique des benzodiazépines.

Ces médicaments sont principalement utilisés en association avec la kétamine lors de l'induction de l'anesthésie générale ou en association avec un morphinique pour augmenter leurs effets de sédatation. Le diazepam peut également être employé seul lors de crises convulsives chez le chien.

c. Effets secondaires

Les effets indésirables sont très peu nombreux, les benzodiazépines possèdent une grande sécurité. Les effets cardiorespiratoires engendrés par une administration de benzodiazépines aux doses thérapeutiques sont négligeables. Elles se produisent surtout lors d'IV trop rapide, ce qui rend leur utilisation sûre (Muir et Hubbel (2000)). Des réactions d'excitation paradoxales peuvent parfois apparaître, avec hyperexcitation et agitation. Ces

réactions sont considérées comme plus fréquentes chez le chat que chez le chien. Le maintien d'un environnement calme avec un minimum de bruits et de lumière est requis pour obtenir une tranquillisation.

d. Pharmacocinétique

Les benzodiazépines sont métabolisées dans le foie, avant d'être éliminées dans les urines. Leur demi-vie est variable, elle se situe entre 6 et 22 heures. Cette demi-vie est supérieure à la durée des effets cliniques. Ainsi, des doses répétées induisent un effet cumulatif et des tranquillisations résiduelles parfois longues.

2. Etude clinique

a. Indications

D'après les propriétés des benzodiazépines il peut être intéressant de les utiliser :

- Lors d'induction d'une anesthésie générale, associées à la kétamine et aux morphiniques
- Lors de crises convulsives chez le chien en première intention (Muir et Hubbel (2000), (Bateman et Parent (1999))
- Lors de prémédication d'animaux âgés, débilités, épileptiques ou instables au plan cardiovasculaire à condition de les associer à un analgésique
- Lors de chirurgie rachidienne ou d'examen neuromédullaire avec produits iodés

b. Posologie

Le diazepam est principalement utilisé en association avec d'autres sédatifs pour renforcer la myorelaxation, à la dose de 0,1 à 0,5 mg/kg IV, 0,2mg/kg sera un bon compromis pour maximiser les effets recherchés et minimiser les effets indésirables. Si une voie veineuse n'est pas disponible lors de convulsions, par exemple, le diazepam peut-être administré par voie rectale ou nasale. Le diazepam est en effet rapidement et efficacement absorbé par voie transmuqueuse à la dose de 0,5mg/kg (Platt *et al.* (2000)).

c. Contre-indications

Les contre-indications absolues sont des myasthénies graves ou des antécédents de réactions paradoxales. D'un point de vue pratique, l'utilisation de benzodiazépines chez des animaux HSHA devra être prudente afin de ne pas désinhiber des animaux qui pourraient alors se montrer dangereux.

d. Précautions d'emploi

L'effet cumulatif apparaît lors d'administrations trop rapprochées, ce qui a pour conséquence une prolongation des effets. Nous résumerons dans le tableau suivant les avantages et les inconvénients du diazepam.

Tableau n°8 : Avantages et inconvénients du diazepam

Avantages	Inconvénients
<ol style="list-style-type: none">1. Myorelaxant2. Anticonvulsivant3. Peu d'effets cardiaques4. Peu d'effets respiratoires5. Index thérapeutique large	<ol style="list-style-type: none">1. Excitation possible (lié à l'excipient)2. Non analgésique3. Tranquillisant mineur chez les carnivores domestiques4. Peu sédatif chez les carnivores

C. Les opioïdes

1. Etude pharmacologique synthétique

a. Définitions

Les opiacés sont les produits naturels dérivés de l'opium, comme la morphine, la codéine et la thébaine. Le terme opioïde est plus global, car il s'applique aux peptides opioïdes endogènes et exogènes, naturels ou synthétiques. Le mot endorphine, est le terme générique pour les trois familles de peptides opioïdes endogènes : les enképhalines, les dynorphines et les β endorphines.

b. Organisation du système opioïdérique

b.1. Les récepteurs opioïdériques

Les interactions complexes de la morphine avec des médicaments aux propriétés à la fois agonistes et antagonistes comme le butorphanol, ont conduit Marin en 1977, à proposer l'existence de plusieurs classes de récepteurs aux opioïdes. Le clonage moléculaire plus récemment, a isolé trois grandes classes de récepteurs aux opioïdes. Grâce à lui, on a pu isoler trois grandes classes de récepteurs aux opioïdes : mu, delta et kappa (Reisine et Pasternak (1996)).

La morphine peut faire apparaître, soit un syndrome sédatif pouvant aller jusqu'à la narcose, soit au contraire exercer une action stimulante, qui peut atteindre le stade de convulsions. Les effets sédatifs dominent chez l'homme, le chien, le lapin, le cobaye et le rat. L'excitation se manifeste plutôt chez le cheval, le chat, les bovins, les ovins, les caprins et la souris. Il existe aussi des variations de sensibilité à la morphine, car la dose létale n'est pas la même selon les espèces. L'espèce la plus sensible est l'homme, suivie du cheval alors que le pika afghan (petit mammifère lagomorphe) est totalement insensible, à des doses de 0,5g/kg (Brunaud (1986)).

Hellyer *et al.* (2003) ont étudié par autoradiographie, la répartition des récepteurs mu et kappa dans le système nerveux central du chien et du cheval. Les résultats montrent que la distribution et la densité des récepteurs mu et kappa sont différents entre ces deux espèces. Par exemple, dans le cortex frontal, le cheval possède majoritairement des récepteurs mu, alors que le chien exprime plutôt des récepteurs kappa. Cela pourrait tout à fait expliquer, les variations de réponses comportementales à la morphine, entre ces deux espèces.

b.2. Les endorphines

b.2.1. Origine

Les endorphines sont des ligands naturels de récepteurs opioïdes. Elles appartiennent à trois familles différentes : les enképhalines, les β endorphines et les dynorphines. Chaque famille est dérivée d'un polypeptide précurseur et répond à une répartition anatomique caractéristique (Levionnois (2003)). Les enképhalines et les β endorphines sont les ligands naturels des récepteurs mu et delta tandis que les dynorphines se lient aux récepteurs kappa (Levionnois (2003) ; Cesselin (1986)).

b.2.2 Localisation

Les précurseurs sont essentiellement localisés dans l'hypothalamus et dans la médullosurrénale. Ils sont également retrouvés dans de nombreux autres organes comme le placenta, les organes génitaux, les poumons, les ganglions du système orthosympathique, les sinus carotidiens et le foie, mais en faible quantité. Les endorphines sont concentrées dans les zones contrôlant le message nociceptif (Levionnois (2003) ; Cesselin (1986)).

b.2.3 Rôles

Les systèmes opioïdes associant ligands et récepteurs, interviennent dans la modulation du message nociceptif au niveau central et périphérique.

Ils agissent par plusieurs mécanismes, pour commencer, en région pré-synaptique, ils réduisent l'entrée de calcium responsable de la libération de neurotransmetteurs pro algiques. Ensuite, en région post-synaptique, ils favorisent l'entrée de potassium, déclenchant une hyper polarisation bloquant la transmission de l'influx nociceptif. Ils sont capables d'être couplés à des enzymes d'inhibition de l'AMPC empêchant la transduction du message nociceptif. Enfin, en région post-synaptique, ils inhibent l'activité de neurotransmetteurs comme le GABA ou l'acétylcholine, en réduisant l'affinité pour leurs récepteurs respectifs ou en inhibant le processus de transduction. Dans certains tissus, chaque classe de récepteurs opioïdes possède son unité de transduction : canal potassique pour les agonistes mu, canal calcique pour les agonistes kappa et adényl cyclase pour les agonistes delta (Roques (1986) ; Levionnois (2003)).

Au niveau périphérique, les récepteurs aux opioïdes sont présents dans les terminaisons des fibres nociceptives A δ et C. Ils inhibent la libération de substances inflammatoires, notamment la substance P, qui participent à l'émergence d'une hyperalgie primaire (Levionnois (2003)). Au niveau médullaire, les récepteurs aux opioïdes sont concentrés dans la corne dorsale dans les couches I, II, et V de la substance grise. Par leur action sur les canaux calciques, ils inhibent la libération de substance P, au niveau pré-synaptique. Ils bloquent également au niveau post-synaptique, l'activité du glutamate, par l'intermédiaire de canaux potassiques (Levionnois (2003)). Enfin, au niveau supra-médullaire, les récepteurs aux opioïdes se retrouvent dans les structures impliquées dans l'intégration de la nociception et dans les contrôles descendants qui modulent le message nociceptif. Ils inhibent l'activité GABA, et favorisent la libération de monoamines (Levionnois (2003)).

b.2.4 Variations interspécifiques

Les endorphines, pourtant proches dans leurs séquences peptidiques dans les différentes espèces, n'ont pas la même activité. A titre d'exemple, la β endorphine du cheval a une action plus puissante que celle de l'homme. Le système opioïdérique est présent chez tous les mammifères, cependant des différences sont présentes

dans la répartition et la concentration des récepteurs d'une part, et dans l'activité des endorphines dans les différents tissus d'autre part. Ces découvertes permettent d'expliquer une partie des différences interspécifiques de réponse à la morphine (Cesselin (1986)).

b.3. Propriétés pharmacologiques

b.3.1. Démarche expérimentale

La découverte des endorphines a permis de déterminer le rôle physiologique des différentes classes de récepteurs opioïdes. La recherche s'est ensuite orientée vers la synthèse de molécules sélectives à chaque classe de récepteur. Les agonistes et antagonistes sélectifs mu ont été obtenus, par une démarche moléculaire, confrontant les caractéristiques structurales des enképhalines, à celles des dérivés morphiniques synthétiques. L'aptitude d'une molécule à se lier à plusieurs récepteurs, nécessite une adaptabilité conformationnelle. Les conformations sélectives ont été trouvées, grâce à l'IRM et à des calculs de minimisation d'énergie de liaison (conformation la plus stable). Aujourd'hui, des logiciels de calculs d'énergie permettent de modéliser en temps réel et de façon réaliste les changements conformationnels (Rocques (1986)) induits par des agonistes opioïdes.

Nous limiterons nos propos aux trois principales classes de récepteurs opioïdes : mu, kappa et delta, il faut cependant savoir qu'il existe des sous types de récepteurs.

b.3.2. Récepteurs mu

Les agonistes mu procurent une analgésie puissante, majoritairement au niveau supra-médullaire mais également au niveau médullaire. Ils possèdent des propriétés sédatives mineures, aux doses thérapeutiques.

Parmi les effets centraux moins recherchés, les agonistes mu provoquent une excitation et un émésis chez le chien, lors d'IV trop rapide (Muir et Hubbell (2000)). Ils entraînent aussi une euphorie, un myosis chez le chien, et plus rarement une dépression respiratoire dose dépendante, seulement si le chien est déjà déprimé ou inconscient. Chez le chien, ils provoquent une hypothermie résultant d'un halètement et d'une réinitialisation du centre thermorégulateur bulbaire.

Parmi les effets périphériques, les symptômes gastro-intestinaux peuvent être de la salivation, des nausées, des vomissements excessifs, une hypermotilité intestinale non propulsive avec augmentation des tonus sphinctériens voire des défécations. On retrouvera également, une relaxation utérine et une diminution de la diurèse par augmentation du relargage d'ADH.

Enfin, de façon moins importante, ils stimulent la prise alimentaire, augmentent la libération de prolactine et d'hormones de croissance. Ces effets pharmacologiques sont déclenchés par des mécanismes directs au niveau des récepteurs mu et par des mécanismes indirects, en inhibant la libération d'acétylcholine et de dopamine (Reisine et Pasternak (1996)).

b.3.3. Récepteurs kappa

Les agonistes kappa exercent une analgésie majoritairement au niveau médullaire, possible dans une moindre mesure au niveau supra-médullaire. Ils possèdent des propriétés sédatives plus prononcées que les agonistes mu.

Ils induisent des effets dysphoriques et psychodysléptiques, c'est-à-dire une sensation de désorientation et/ou de dépersonnalisation. Ils entraînent aussi une dépression respiratoire, une diminution du transit digestif et un myosis, mais de façon moins marquée qu'avec les agonistes mu.

Ils stimulent le centre de la faim et ont un effet diurétique. Par contre, ils n'entraînent pas de modifications hormonales (Reisine et Pasternak (1996)).

b.3.4. Récepteurs delta

Les conséquences de la stimulation des récepteurs delta ne sont pas bien connues. Chez l'animal, les agonistes sélectifs des récepteurs delta, induisent une analgésie médullaire et supra-médullaire, et stimulent l'appétit (Reisine et Pasternak (1996)). A l'heure actuelle aucun agoniste delta strict n'est disponible. La morphine est un agoniste complexe mu, kappa et delta.

Tableau n°9 : Affinité des différents opioïdes sur les différentes classes de récepteurs opioïdes d'après Reisine et Pasternak (1996)

Groupe	Molécule	Récepteur mu	Récepteur delta	Récepteur kappa
Agonistes mu	Morphine	+++	+	+
	Fentanyl	+++	+	+
	Buprénorphine	P	++	--
Agonistes kappa	Butorphanol	A	ND	+++
	Nalbuphine	--	ND	++
Antagonistes	Naloxone	---	-	--
Opiïdes endogènes	Enképhaline	++	+++	
	β endorphine	+++	+++	
	Dynorphine		++	+++

Légendes du tableau n°9 :

- + : agoniste
- - : antagoniste
- P : agoniste partiel : agoniste à faible dose et antagoniste à forte dose
- A : antagoniste ou agoniste partiel dont activité intrinsèque est < 0,5
- ND : Résultats non disponibles

Tableau n°10 : Activité des différents récepteurs opioïdes d'après Reisine et Pasternak (1996)

Effet	Récepteur
Analgésie	Mu, delta, kappa
Sédation	Mu, kappa
Euphorie	Mu
Psychodysleptiques	Kappa
Dépression respiratoire	Mu>kappa
Diminution du transit digestif	Mu>kappa
Myosis	Mu>kappa
Diurèse	Kappa
Sécrétion de prolactine	Mu
Sécrétion d'hormone de croissance	Mu
Inhibition de la libération d'acétylcholine	Mu
Inhibition de la libération de dopamine	Mu

2. La morphine, un agoniste mu

Il existe maintenant de nombreuses substances ayant des propriétés pharmacologiques semblables à celles de la morphine, mais elle demeure la référence pour les analgésiques vrais (Reisine et Pasternak (1996)).

a. Etude pharmacologique

a.1. Origine

Elle est obtenue à partir de l'opium par évaporation du latex qui s'écoule d'incisions faites sur la capsule du pavot. L'opium contient de nombreux alcaloïdes, mais seules la morphine, la codéine et la papavérine sont utilisées. La morphine est quantitativement l'alcaloïde le plus présent dans l'opium, elle représente 10% de sa masse (Reisine et Pasternak (1996)).

a.2. Analgésie

La morphine induit une analgésie par liaison avec les récepteurs mu périphériques, médullaires et supra-médullaires. Les mécanismes de l'analgésie sont similaires à ceux développés par les endorphines. L'effet est dose dépendant et il n'existe pas d'effet plateau, cependant, la dose utilisable reste limitée par les effets secondaires notamment cardiaques (Reisine et Pasternak (1996)).

Chez le chien, une dose de 0,1mg/kg par voie IV, procure une analgésie modérée. Les doses thérapeutiques utilisées sont décrites jusqu'à 0,4mg/kg et permettent d'induire une analgésie plus puissante. Au-delà de ces doses, des effets secondaires comme une stimulation locomotrice, une dépression cardiaque ou une dépression respiratoire peuvent apparaître (Muir et Hubbell (2000)).

Afin d'augmenter l'effet analgésique de la morphine, en limitant les effets indésirables, il est possible de l'administrer par d'autres voies parentérales. Son administration en péri-durale, permet une analgésie segmentaire durable et puissante, sans perte sensitive ou motrice, avec peu d'effets sur le système nerveux autonome. L'étendue de la région désensibilisée est dose dépendante. Une autre solution thérapeutique reste son utilisation en intra-articulaire. Cette voie d'administration reste encore peu répandue mais semble prometteuse (Levionnois (2003)).

a.3. Sédation

La morphine à la dose de 0,1-0,2mg/kg reste faiblement sédatif chez le chien. Cependant, la morphine possède un excellent synergisme avec des médicaments tels que les phénothiazines, les benzodiazépines ou les alpha-2-agonistes.

a.4. Dépression respiratoire

Les agonistes mu entraînent une dépression à la fois centrale, des centres respiratoires du tronc cérébral, et périphérique, en diminuant la sensibilité au CO₂ des récepteurs carotidiens. La stimulation hypoxique des chémorécepteurs carotidiens est conservée sous morphine. L'administration d'O₂ peut alors bloquer ce réflexe protecteur et

favoriser l'apparition d'apnée (Reisine et Pasternak (1996)). La dépression respiratoire est dose-dépendante et ne possède pas d'effet plateau (Romagnoli et Keats (1980) ; Klepper *et al.* (1986)). Cette dépression n'est cliniquement perceptible que pour des doses administrées très élevées de l'ordre de 0,5 à 1 mg/kg.

Aux doses thérapeutiques, chez le chien, les agonistes mu sont peu déprimeurs respiratoires (Muir et Hubbell (2000)). Cependant chez un chien déjà tranquilisé ou anesthésié, l'effet déprimeur respiratoire est cliniquement à prendre en compte si on administre de la morphine (Muir et Hubbell (2000)). Les opioïdes aux doses thérapeutiques dépriment le réflexe de toux par une action directe sur les centres médullaires. Il n'y a cependant pas de relation obligatoire entre la dépression respiratoire et la suppression de ce réflexe (Reisine et Pasternak (1996)).

a.5. Dépression cardiovasculaire

La morphine, aux doses analgésiques, induit chez l'homme une légère dépression cardiovasculaire qui se manifeste par une vasodilatation et une hypotension en partie expliquée par une libération d'histamine. Les effets sur le myocarde ne sont pas marqués chez un individu normal, mais chez les patients atteints d'infarctus aigu du myocarde, l'hypotension engendrée par la morphine, peut-être plus importante (Reisine et Pasternak (1996)). Chez le chien l'hypotension n'est pas rapportée comme un effet indésirable majeur. Cependant il convient de rester vigilant, une administration intraveineuse lente est donc recommandée. (Levionnois (2003)).

Les agonistes mu comme la morphine, provoquent également une bradycardie par stimulation des noyaux médullaires vagues. Cette bradycardie s'observe chez le chien pour des doses supérieures à 0,5 mg/kg de chlorhydrate de morphine.

a.6. Ralentissement du transit

La morphine diminue la motricité intestinale mais, aux doses thérapeutiques, elle n'augmente pas le risque d'iléus (Reisine et Pasternak (1996)). Le ralentissement du transit ne constitue pas une contre indication à l'emploi de la morphine. Cependant, lors d'administration chronique, il conviendra de mettre en place une prévention de la constipation.

a.7. Tolérance

La tolérance de l'organisme à certains xenobiotiques repose sur le fait de devoir augmenter les doses du médicament considéré pour obtenir les mêmes effets ; le sujet demeurant sensible à un excès relatif. Si l'administration du produit est interrompue pendant un certain temps, il y a retour à la sensibilité initiale. Pour les opioïdes, la tolérance s'accompagne d'une élévation des doses létales (Kernbaum *et al.* (1998)). La tolérance à la morphine et aux alpha-agonistes peut être bloquée par des antagonistes des récepteurs NMDA (N-Méthyl-D-Aspartate et par des inhibiteurs de l'enzyme de synthèse du monoxyde d'azote. Par contre, ces agents sont inefficaces sur la tolérance des agonistes kappa (Reisine et Pasternak (1996)).

a.8. Dépendance

La dépendance est l'ensemble des phénomènes psychiques et physiques qui rendent après un temps d'utilisation variable, certains médicaments indispensables à l'équilibre physiologique du patient. Psycho et physico-dépendance ne sont pas toujours associées (Kernbaum *et al.* (1998)). Lors de l'arrêt brutal de la prise de ces médicaments, on observe un syndrome de sevrage. Après une utilisation répétée, pour prévenir ce syndrome, il convient de diminuer les doses de 50% sur quelques jours (Kernbaum *et al.* (1998)). La dépendance peut être diminuée par les mêmes traitements agissant sur la tolérance (Reisine et Pasternak (1996)). Ces effets sont peu étudiés chez le chien, mais sont à considérer comme rares, dans le cadre des indications recommandées, aux doses usuelles.

a.9. Pharmacocinétique

La morphine en IV, a une demi-vie plasmatique de 2 à 4 heures. Son élimination est principalement hépatique et partiellement rénale. 90% de la dose initiale sera éliminée dans les 24 heures, puis la cinétique d'élimination ralentit. La morphine reste détectable dans le sang pendant seulement 48 heures, par contre, elle reste mesurable dans les urines, jusqu'à 6 jours après une injection intraveineuse, à la dose de 0,1mg/kg (Levionnois (2003)).

b. Etude clinique

La morphine est un analgésique puissant. Elle possède à doses élevées quelques effets indésirables comme la dépression respiratoire. Ses propriétés sédatives et analgésiques sont renforcées par son association avec un alpha-2-agoniste. Selon les doses utilisées, cette combinaison procure une sédation-analgésie puissante, avec assez peu d'effets secondaires. La morphine peut aussi être utilisée en péridurale. Elle possède une AMM en médecine humaine mais pas en médecine vétérinaire, du fait de son fort potentiel addictogène, son usage est contrôlé, y compris en médecine vétérinaire (règle de prescription des stupéfiants).

b.1 Indications :

La morphine est utilisée principalement pour une :

- Analgésie en situation critique
- Analgésie per ou post-opératoire
- Neuroleptanalgésie en association avec les phénothiazines
- Sédation-analgésie, en association avec les alpha-2-agonistes
- Analgésie péridurale, associée à une sédation pour des interventions chirurgicales sur l'appareil uro-génital ou sur les membres postérieurs.
- Analgésie intra-articulaire en per ou post opératoire, lors d'arthroscopie ou d'ostéosynthèse articulaire

b.2. Contre-indications

Sur un animal excité, l'utilisation de morphine en voie intraveineuse est fortement déconseillée (Muir et Hubbel (2000)).

b.3. Précautions d'emploi

- Dans le dernier tiers de la gestation et pendant l'allaitement, la morphine apparaît déconseillée, en raison du risque de dépression respiratoire et de syndrome de sevrage chez le jeune.
- La dépression respiratoire est à prendre en compte sur un animal sédaté ou anesthésié. Le dosage devra donc être adapté.
- Lors d'injections intraveineuses, il est recommandé d'injecter la morphine lentement, ne serait-ce que pour éviter des vomissements intempestifs et la vasodilatation histamino induite.

3. Le butorphanol, un agoniste kappa

Le butorphanol est un dérivé opioïde synthétique qui possède une action agoniste kappa et agoniste très partielle mu. Le butorphanol possède une AMM vétérinaire depuis le 30/03/07 en France, avec le DOLOREX® et peut apparaître comme une alternative à la morphine notamment dans des contextes cliniques requérant une analgésie légère à modérée et une tranquillisation accrue.

a. Etude pharmacologique

a.1. Analgésie

A dose identique, l'activité analgésique du butorphanol est chez l'homme environ 5 à 7 fois plus importante que celle de la morphine. L'analgésie induite est principalement due à son activité agoniste kappa. L'effet est dose dépendant et varie selon l'intensité du syndrome douloureux.

La puissance analgésique en médecine vétérinaire reste très largement débattue. En effet, divers travaux semblent même indiquer que le butorphanol n'aurait pas une activité analgésique supérieure à celle des AINS. Inversement, l'analgésie par pincement de l'espace interdigité avec un clamp chez des chiens sous medetomidine (20µg/kg) associée à du butorphanol (0,2mg/kg) est significativement meilleure ($p=0,004$) que chez des chiens sous medetomidine (20µg/kg) seule (Kuo *et al.* (2004)). Le butorphanol

en conditions expérimentales est considéré comme un analgésique viscéral, ce qui signifie qu'il augmente le seuil de réponse à un stimulus douloureux appliqué sur les viscères. Le butorphanol présente une analgésie plafond pour des doses supérieures à 0,4-0,5 mg/kg.

a.2. Sédation

Le butorphanol, aux doses thérapeutiques, par son activité agoniste kappa, induit une sédation. A des doses plus élevées, il entraîne des effets dysphoriques (Reisine et Pasternak (1996)).

La mise en place de la sédation est plus rapide en associant du butorphanol à un alpha-2-agoniste qu'avec un alpha-2-agoniste seul. Cette sédation est également plus efficace et plus durable (England et Watts (1997) ; Hayashi *et al.* (1994))

a.3. Effets cardiovasculaires

Aux doses recommandées, le butorphanol affecte peu le système cardio-vasculaire. En effet, le rythme cardiaque diminue à peine et la pression artérielle systolique reste stable pour des doses comprises entre 0,1 et 0,4mg/kg (Trim (1983)).

a.4. Effets respiratoires

Aux doses thérapeutiques, le butorphanol possède un faible potentiel dépresseur respiratoire. Dans plusieurs études, la fréquence respiratoire diminue de moitié mais aucune phase d'apnée n'est observée. La PaCO₂ augmente significativement mais ceci sans apport d'O₂ supplémentaire. L'association butorphanol / medetomidine a un effet dépresseur respiratoire plus durable que la medetomidine seule. (Kuo et Keegan (2004) ; Ko *et al.* (2000) ; England et Watts (1997)) ; Hayashi *et al.* (1994)). Le butorphanol apparaît comme un antitussif puissant.

a.5. Effets digestifs

Le butorphanol à dose équi-analgésique avec la morphine, exerce peu ou pas d'effets sur le flux biliaire et possède moins de un dixième de l'activité de la morphine sur la motilité intestinale.

a.6. Pharmacocinétique

Aucune étude de pharmacocinétique du butorphanol, n'est disponible à ce jour chez le chien. Après administration intraveineuse, sa demi-vie est de l'ordre de 2 heures et il est éliminé par le rein à 90% sous la forme d'hydroxybutorphanol. D'autre part, il traverse facilement la barrière placentaire et est partiellement éliminé dans le lait.

b. Etude clinique

Les propriétés analgésiques du butorphanol ont été vérifiées en clinique équine, il est à l'heure actuelle, la référence des antalgiques dans cette espèce. Chez le chien cette molécule serait un peu analgésique. Le butorphanol possède en plus des propriétés sédatives qui peuvent être renforcées par l'association des alpha-2-agonistes, afin d'obtenir une sédation-analgésie de qualité. Il présente l'avantage par rapport aux agonistes mu, d'induire peu d'effets indésirables.

b.1. Indications

Le butorphanol, compte tenu de ses propriétés pharmacologiques, peut être utilisé pour :

- Une prémédication tranquillisante.
- Une analgésie en per ou en post-opératoire, par voie intraveineuse ou en perfusion pour une action plus prolongée.
- Une sédation-analgésie en association avec des alpha-2-agonistes, des phénotiaziques ou des benzodiazépines.

b.2. Contre-indications

L'innocuité du médicament n'a pas été déterminée chez les chiots. La spécialité ne devra être utilisée chez ces animaux qu'après évaluation du rapport bénéfice/risque par le vétérinaire.

b.3. Posologie

La posologie du butorphanol, utilisé à titre expérimental ou thérapeutique, varie de 0,4 à 0,5mg/kg. L'administration se fait par voie intraveineuse ou intramusculaire. La sédation apparaît environ au bout de 5 minutes avec un effet maximal aux alentours de 15 minutes puis décroît progressivement à partir de 30 minutes pour disparaître totalement au bout de 60 minutes (Trim (1983)).

Tableau n°11 : Comparaison des caractéristiques des différents opioïdes

	Morphine	Butorphanol
Classe pharmacologique	Agoniste mu	Agoniste kappa et antagoniste (agoniste très partiel) mu
Sédation	Modérée avec possible excitation	Bonne
Analgésie	Douleurs superficielles, effet dose-dépendant	Douleurs viscérales et profondes, effet plafond
Effets cardiovasculaires	Dépression mineure	Peu d'effets
Effets respiratoires	Dépression aux doses élevées et sous AG	Dépression si doses élevées
Effets digestifs	Ralentissement du transit et des sécrétions aux doses élevées Nausées, vomissements	Peu d'effets même aux doses élevées
Dépendance et tolérance chez l'homme	Elevées	Modérées
Situation législative	AMM humaine Pas d'AMM vétérinaire Usage contrôlé	AMM vétérinaire
Doses recommandées	0,1 à 0,4mg/kg/4h	0,1 à 0,4mg/kg/2h

D. Les alpha-2-agonistes

Ces médicaments sont très largement utilisés en pratique vétérinaire canine car ils possèdent à la fois des propriétés sédatives, analgésiques et myorelaxantes. Les alpha-2-agonistes disponibles chez le chien sont la xylazine (ROMPUN®), la romifidine (ROMIDYS®), la medetomidine (DOMITOR®, SEDATOR®) et la dexmedetomidine (DEXDOMITOR®). Ces médicaments sont des agonistes des récepteurs adrénergiques alpha-2, du système nerveux central (SNC), du tractus gastro-intestinal, de l'utérus, des reins et des

vaisseaux sanguins (Paddleford et Harvey (1999)). Ces médicaments sont donc à l'origine d'une grande variété d'effets pharmacologiques et cliniques.

La medetomidine est un mélange racémique constitué pour moitié de dexmedetomidine (dérivé droit) et pour moitié de levomedetomidine (dérivé gauche). Or de nombreuses études ont démontré que l'effet pharmacologique de la medetomidine résulte uniquement de la dexmedetomidine tandis que la levomedetomidine n'a aucune activité biologique (Kuusela *et al.* (2000, 2001a et b)). Pour le moment, les études montrent que la dexmedetomidine utilisée, en IV ou en IM, sur des chiens, possède les mêmes effets sédatifs, analgésiques et cardiorespiratoires que la medetomidine utilisée à double dose dans les mêmes conditions (Granholm *et al.* (2007)). Quelques reports d'utilisation sembleraient cependant indiquer que la durée d'action de la dexmedetomidine seule serait plus courte que celle du mélange racémique

1. Etude pharmacologique

a. Sédation

La sédation est obtenue par la liaison aux récepteurs alpha-2 du système nerveux central et périphérique, à l'origine d'une réduction de la libération de noradrénaline, principal neurotransmetteur du système orthosympathique. La vigilance de l'animal diminue progressivement pour atteindre une sédation parfois profonde. L'effet sédatif est dose-dépendant, jusqu'à l'atteinte d'une intensité plateau, au-delà de laquelle, une augmentation de dose induit une prolongation de sédation et une augmentation des effets indésirables sans augmenter l'intensité sédatrice.

Cliniquement, sous alpha-2-agonistes, un chien se présente avec une tête basse, des paupières fermées, il devient ataxique et se couche en se désintéressant de son environnement. Cependant il peut-être « réveillé » par des stimuli intenses notamment d'origine mécanique.

L'emploi de doses plus faibles d'alpha-2-agonistes, permet d'obtenir un effet anxiolytique comparable à celui des benzodiazépines. Cette anxiolyse serait liée à une modification de la transmission sérotoninergique centrale.

b. Analgésie

L'interruption de la libération de noradrénaline bloque la nociception et entraîne une analgésie. Les alpha-2-agonistes exercent un effet analgésique synergique avec celui des opioïdes. L'analgésie résulte en partie de l'hyperpolarisation via l'ouverture des canaux potassiques des neurones impliqués dans la nociception (Paddleford et Harvey (1999)).

L'analgésie est dose-dépendante aussi bien au niveau de l'intensité que de la durée, cependant à des doses élevées (medetomidine > 80µg/kg), l'intensité de l'analgésie atteint un plateau (Vainio *et al.* (1989a), Hamlin *et al.* (1988)).

Comme les opioïdes agonistes mu, les alpha-2-agonistes ont prouvé leur efficacité sur des douleurs superficielles, profondes et viscérales (Paddleford et Harvey (1999)) :

- Ces deux familles médicamenteuses agissent sur les mêmes voies de la douleur mais sur des récepteurs différents
- Ces deux types de récepteurs sont associés au même système de transduction (protéine G inhibitrice) et au même système effecteur
- Le même mécanisme effecteur est utilisé par chacun de ces deux agonistes.

Du fait de la localisation étendue des récepteurs alpha-2, leur stimulation supprime les signaux nociceptifs à des endroits différents (étagés) des voies de la douleur (Murrell et Hellebrekers (2005)) :

- Inhibition du relargage de neurotransmetteurs provenant des fibres afférentes primaires en direction de neurones médullaires secondaires.
- Effets sur la modulation des signaux nociceptifs pré et post-synaptiques qui arrivent partiellement dans la corne dorsale de la moelle spinale.
- Influences sur les systèmes efférents modulateurs de la moelle spinale.
- Altération des signaux nociceptifs afférents qui arrivent dans le diencephale et le système limbique.

En clinique, l'effet analgésique des alpha-2-agonistes est parfois difficile à distinguer d'un manque de réponse aux stimuli douloureux, en relation avec la sédation (Vainio *et al.* (1989a), Grimm *et al.* (2000)).

c. Effet myorelaxant

La myorelaxation résulte de l'inhibition de la transduction synaptique au niveau de la moelle spinale (Paddleford et Harvey (1999)). Cette myorelaxation s'accompagne d'une ataxie parfois profonde aboutissant à un décubitus.

d. Effets cardiovasculaires

Des alpha-2-agonistes sont à l'origine d'effets cardiovasculaires complexes souvent très intenses notamment aux doses thérapeutiques usuelles. Ces effets ont clairement été décrits avec la dexmedetomidine que nous prendrons comme référence pour les détailler.

d.1. Effets périphériques

La dexmedetomidine se lie aux récepteurs alpha-2 périphériques, au niveau des vaisseaux sanguins, et induit une vasoconstriction. Cette vasoconstriction entraîne une diminution de la perfusion tissulaire des organes non vitaux tandis que la perfusion est conservée pour le cerveau, le cœur, le foie et les reins (Heymann *et al.* (1977)). Chez les chiens ayant reçu de la dexmedetomidine $\geq 20\mu\text{g}/\text{kg}$, cette vasoconstriction déclenche une hypertension d'installation rapide (2 à 10 minutes en IV) suivie d'un retour à des valeurs de base en 30 minutes en moyenne (Kuusela *et al.* (2001b)). L'administration par voie IM d'alpha-2-agonistes crée les mêmes effets qu'en IV (Vainio et Palmu (1989b)).

En réponse à l'hypertension systémique fugace, une bradycardie profonde s'installe en quelques minutes (effet baroréflexe) et se prolonge (effet de sympatolyse). En effet le système orthosympathique n'est plus stimulé. L'utilisation d'anticholinergiques, tels que l'atropine et le glycopyrrolate a été proposée, pour prévenir la bradycardie afin de maintenir le débit cardiaque. Cependant ces produits bloquent le réflexe vagal protecteur, et l'hypertension systémique induite par les alpha-2-agonistes est majorée et

prolongée (Bloor *et al.* (1992)). De plus cette association a été décrite comme étant à l'origine d'une hypertension pulmonaire et d'épisodes hémorragiques graves.

Parallèlement à la bradycardie, l'apparition de blocs de conduction est fréquente. Les blocs atrio-ventriculaires, notamment BAV 2 sont les plus fréquents. Les blocs de conduction apparaissent dans les premières minutes après l'injection, lorsque la bradycardie est la plus importante. Ils disparaissent avec la remontée de la fréquence cardiaque lors de la résolution de la sédation (Kuusela *et al.* (2002)). L'emploi d'alpha-2agoniste entraîne une chute significative du débit cardiaque (réduction de plus de 50%), d'installation rapide et durable. La romifidine par exemple entraîne une chute du débit cardiaque d'environ 40% pendant une heure minimum (Pypendop et Versteegen (2001)). Cet effondrement du débit cardiaque repose sur quatre mécanismes plus ou moins intenses :

- Un effet dépresseur direct du myocarde induit par la dexmedetomidine (Housmans (1990), Coughlan *et al.* (1992), Flacke *et al.* (1993)).
- Un dysfonctionnement du myocarde à cause de l'augmentation de la postcharge (Bloor *et al.* (1992)).
- Une hypoxie et un dysfonctionnement du myocarde en réponse à la vasoconstriction coronarienne (Coughlan *et al.* (1992), Flacke *et al.* (1993), Roekaerts *et al.* (1996)).
- Une bradycardie intense ; la diminution du débit cardiaque résulte essentiellement de cette bradycardie, car le volume d'éjection demeure quasiment constant (Bloor *et al.* (1992)), indiquant plus un défaut de chronotropie que d'inotropie.

d.2. Effets centraux

La dexmedetomidine après avoir passé la barrière hémato-méningée, se lie aux récepteurs alpha-2 centraux. La conséquence est une diminution de la libération de noradrénaline à l'origine d'une baisse du tonus orthosympathique. L'effet engendré est une vasodilatation notamment splanchnique à l'origine d'une hypotension légère qui fait suite à l'hypertension systémique primaire. Cette phase hypotensive dure pendant plus d'une heure avec l'administration de dexmedetomidine < 20µg/kg (Kuusela *et al.* (2001b), Gómez-Villamandos *et al.* (2006a)).

e. Effets respiratoires

Les alpha-2-agonistes dépriment le centre de la respiration, occasionnant une bradypnée et une diminution du volume courant (Paddleford et Harvey 1999).

L'effet est dose-dépendant et est le même pour tous les alpha-2-agonistes (Haskins *et al.* (1986), Gómez-Villamandos *et al.* (2006a), Kuusela *et al.* (2001b)) aussi bien en IV qu'en IM (Granholm *et al.* (2007)). La bradypnée est l'effet le plus fréquemment observé. Certains animaux présentent cliniquement un rythme respiratoire décrit par Cheyne-Stockes.

Les pressions artérielles en oxygène et en dioxyde de carbone varient faiblement sous l'influence des alpha-2-agonistes. Les études s'accordent pour dire que la dépression respiratoire causée, entraîne une légère diminution de la PaO₂ et une discrète augmentation de la PaCO₂. Par contre, selon les agents, les doses et les protocoles choisis, la dépression apparaît plus ou moins profonde (Ko *et al.* (2000), Kuusela *et al.* (2001b), Gómez-Villamandos *et al.* (2005 et 2006a et 2006b), Haskins *et al.* (1986)).

Les alpha-2-agonistes induisent une relaxation du larynx et suppriment le réflexe de toux. Ils sont associés à une majoration du risque de fausse déglutition. En conséquence, il faudra être vigilant lors de sondage gastrique ou lors de réveil d'une intervention chirurgicale sur les cornets nasaux ou le larynx.

f. Autres effets

Les alpha-2-agonistes augmentent la diurèse de façon différée, en moyenne 30 à 60 minutes après l'injection. Le mécanisme s'explique par

- un effet osmotique d'une glycosurie liée à l'hyperglycémie induite à l'origine
- une inhibition centrale de la sécrétion de vasopressine (Raekallio *et al.* (2005)).

Ces molécules provoquent occasionnellement des vomissements et des nausées chez le chien. L'émesis est plus fréquent chez les chats. Cet effet indéniable résulte

d'une activation des récepteurs alpha-2 centraux. Chez les grands chiens, une distension abdominale importante s'observe à la suite de l'administration de xylazine (Haskins (1979)). Cette distension gastrique résulte à la fois d'une aérophagie et de l'effet sympathicolitique des alpha-2-agonistes, à l'origine d'une atonie gastro-intestinale et d'une accumulation de gaz. La xylazine diminue la pression du sphincter gastro-oesophagien et facilite le reflux gastrique.

Les alpha-2-agonistes augmentent la tonicité utérine par une action directe sur les récepteurs utérins et favorisent une lutéolyse. De ce fait, malgré l'absence d'embryotoxicité directe, l'usage de ces médicaments n'est pas recommandé chez des chiennes gravides. Les alpha-2-agonistes sont susceptibles de favoriser des avortements précoces et tardifs.

Par ailleurs, les alpha-2-agonistes induisent une hyperglycémie par une action directe sur le pancréas, en diminuant la sécrétion d'insuline (Benson *et al.* (1984)). Cette hyperglycémie est également associée à une hyperkaliémie. L'hématocrite quant à lui, chute à cause d'une diminution de la contraction splénique et d'une hémodilution, en réponse à l'hypotension d'origine centrale, induite par les alpha-2-agonistes. La concentration en protéines totales diminue également par ce même mécanisme.

g. Pharmacocinétique

Les alpha-2-agonistes sont des agents lipophiles, qui diffusent rapidement dans les tissus. L'effet maximum est rapidement atteint, en moyenne 15 à 30 minutes après une administration IV et 30 minutes après une IM (Granholm *et al.* (2007)). La demi-vie de la medetomidine administrée par voie intraveineuse est d'environ 1 heure et celle de la dexmedetomidine d'environ 45 minutes selon les doses administrées (Kuusela *et al.* (2000)). Les alpha-2-agonistes sont métabolisés par le foie avant d'être éliminés par voie urinaire.

2. Etude clinique

a. Indications

Ces agents utilisés seuls ou en association avec les opioïdes permettent de faciliter la réalisation d'un examen clinique sur un animal stressé, algique ou dangereux. Ils peuvent être utilisés pour la réalisation d'examens complémentaires douloureux ou nécessitant une immobilité parfaite, le retrait d'épillets, des examens ou traitements dentaires, des biopsies cutanées, ou encore des radios officielles de dysplasie de la hanche ou des coudes (Vahe-Vahe (1989), Granholm *et al.* (2007), Leppänen *et al.* (2006)).

Enfin, chez des animaux en bonne santé, ils sont utilisés de manière courante en prémédication d'une anesthésie générale, car ils améliorent les qualités cliniques de l'induction et l'entretien anesthésique (Kuusela *et al.* (2001b) Sano *et al.* (2003b)).

b. Utilisation

b.1. Doses recommandées

Le tableau n°12 présente les doses recommandées, pour la xylazine, la romifidine, la medetomidine et la dexmedetomidine.

Tableau n°12 : Relation dose-effet-durée pour la xylazine, la romifidine, la medetomidine et la dexmedetomidine en IV

Principes actifs	Nom déposé	Dose (mg/kg)	Effet	Durée en min	Sources
Xylazine	ROMPUN® SEDAXILAN®	1,1	Sédation modérée et analgésie légère	30	Tyner <i>et al.</i> (1997)
Romifidine	ROMIDYS®	0,04	Sédation légère	30	Gómez-Villamandos <i>et al.</i> (2006b)
		0,08	Sédation et analgésie modérées	30 à 45	
		0,12	Sédation et analgésie profondes	45	England et Watts (1997)
Medetomidine	DOMITOR® SEDATOR®	0,02	Sédation et analgésie profondes	90	Kuo et Keegan (2004)
		0,04	Sédation et analgésie profondes	90	Ko <i>et al.</i> (1996)
Dexmedetomidine	DEXDOMITOR®	0,002	Sédation modérée et analgésie légère	60	Kuusela <i>et al.</i> (2000 et 2001b)
		0,01	Sédation et analgésie profondes	90	
		0,02	Sédation et analgésie profondes	120	

b.2. Préviation des effets

Les alpha-2-agonistes ont un effet sédatif assez prévisible, ils sont à l'origine d'un effet clinique attendu et satisfaisant dans 90% des cas avec la medetomidine (Tyner *et al.* (1997)).

b.3. Réversion des effets

Les alpha-2-agonistes présentent l'avantage, d'avoir des effets antagonisables par l'utilisation d'antagonistes spécifiques des récepteurs alpha-2 adrénergiques. L'atipamézole (ANTISEDAN®) possède une AMM pour les carnivores domestiques. La voie intramusculaire permet d'obtenir une « réversion » calme. On peut l'utiliser 15 minutes après la dexmedetomidine, l'animal revient alors à un état de vigilance normal 5 à 10 minutes après l'injection. La réversion de la sédation s'accompagne en outre de la réversion des effets analgésiques. En cas de surdosage, ou si les effets de la dexmedetomidine deviennent menaçants pour la vie de l'animal, la dose d'atipamézole recommandée correspond à 10 fois la dose initiale de dexmedetomidine ($\mu\text{g}/\text{kg}$ ou microgrammes/m² de surface corporelle).

c. Contre-indications

Les contre-indications à l'emploi des alpha-2-agonistes sont essentiellement d'origine cardiovasculaire et métabolique :

- La déshydratation, l'hypovolémie, l'hypotension et tous les états de choc
- Les insuffisances cardiaques, respiratoires, hépatiques ou rénales
- Un obstacle mécanique au reflux stomacal ou un animal non à jeun du fait de leurs propriétés émétisantes
- Des animaux très jeunes, âgés ou très stressés
- Des animaux diabétiques ou épileptiques
- La gestation
- L'emploi de sulfamides en association par voie IV
- L'association d'alpha-2-agonistes entre eux, avec des phénothiazines ou avec des anticholinergiques

d. Précautions d'emploi

Les animaux sédatisés par un alpha-2-agoniste doivent être maintenus à une température ambiante tempérée et constante, afin de limiter l'incidence des hypothermies. Les yeux doivent être protégés avec un lubrifiant ophtalmologique.

Tableau n°13 : Avantages et inconvénients des alpha-2-agonistes

AVANTAGES	INCONVENIENTS
1. Sédation dose-dépendante (intensité et durée)	1. Bradycardie et hypotension intenses
2. Analgésie dose-dépendante (intensité)	2. Dépression respiratoire
3. Myorelaxation	3. Sédation et analgésie avec un effet plateau
4. Antagonisables	4. Utilisables seulement sur des animaux en parfaite santé
5. Latence faible	
6. Effets prévisibles	

E. Leurs associations

La finalité thérapeutique d'une association de principes actifs est triple. Elle permet d'une part, d'utiliser une complémentarité des effets (analgésie multimodale par exemple). D'autre part, un effet recherché peut-être augmenté par une action synergique. Enfin, en association, il est possible de diminuer les doses utiles et ainsi de limiter les effets indésirables. De nombreuses combinaisons ont été décrites et nous développerons uniquement celles qui ont fait leurs preuves de façon expérimentale, la liste des combinaisons présentées ne se veut pas exhaustive. Le choix du protocole sera guidé par la valence sédatrice, la valence analgésique, les effets indésirables attendus, l'état de santé de l'animal et l'expérience du vétérinaire.

1. Association neuroleptiques et opioïdes

L'association d'un neuroleptique comme l'acépromazine et d'un analgésique opioïde, est appelée neuroleptanalgie. L'intérêt repose sur l'analgésie apportée par l'opioïde et la synergie des effets sédatifs des deux médicaments. De plus, les répercussions cardiorespiratoires sont minimales. La sédation, lors d'association Acépromazine-Butorphanol (0,05 à 0,2 mg/kg-0,2 mg/kg) ou Acépromazine-Oxymorphone (0,05 à 0,2 mg/kg-0,2 mg/kg), est suffisante pour mener à bien, des radiographies officielles de dysplasie de la hanche. Le deuxième protocole procure une sédation plus longue et une analgésie de meilleure qualité (Dyson et Atilola (1992), Cornick et Hartsfield (1992)). L'association Acépromazine-Butorphanol (0,05 mg/kg-0,2 mg/kg) réduit la dose de propofol nécessaire pour induire la narcose de $3,8 \pm 1,0$ mg/kg contre $6,2 \pm 0,5$ mg/kg sans prémédication, soit une baisse de 38,7%. L'apnée est l'effet indésirable majoritaire suite à l'induction au propofol (Sano *et al.* (2003a et b)). La neuroleptanalgie est aujourd'hui de moins en moins utilisée en raison de l'avènement des alpha-2-agonistes dont les effets sédatifs apparaissent souvent plus intenses.

2. Association benzodiazépines et opioïdes

L'intérêt de cette association repose sur l'analgésie apportée par l'opioïde, l'effet myorelaxant des benzodiazépines et la synergie des effets sédatifs des deux médicaments. L'association Midazolam-Butorphanol (0,1 mg/kg-0,2 mg/kg) induit une bonne sédation même si elle est moins efficace qu'avec la medetomidine ($1000 \mu\text{g}/\text{m}^2$). La dose

inductrice de propofol nécessaire est réduite à $3,5\pm 0,9$ mg/kg au lieu de $6,2\pm 0,5$ mg/kg sans prémédication, soit une baisse de 43,5%. L'apnée est l'effet indésirable majoritaire suite à l'induction au propofol (Sano *et al.* (2003a et b)).

3. Association benzodiazépines et alpha-2-agonistes

L'intérêt de cette association repose sur l'analgésie apportée par l'alpha-2-agoniste, la stabilité cardiorespiratoire des benzodiazépines et la synergie des effets myorelaxants et sédatifs des deux principes actifs. L'association Dexmedetomidine-Diazepam ($500 \mu\text{g}/\text{m}^2$ - $0,4\text{mg}/\text{kg}$) induit une sédation et une myorelaxation satisfaisantes pour des radiographies officielles de dysplasie de la hanche. De plus, le nombre significatif de chiens ne montrant aucun signe de douleur à la manipulation, oriente favorablement vers l'utilisation de ce type de protocole lors d'intervention modérément douloureuse. Le fait qu'aucun effet indésirable n'ait été détecté et que la récupération soit rapide après une réversion par l'atipamézole, confirme les études précédentes, qui affirment la sécurité de la dexmedetomidine en association avec d'autres molécules, pour la prémédication de chiens sains (Leppanën *et al.* (2006)). De même, la combinaison Medetomidine-Midazolam ($20 \mu\text{g}/\text{kg}$ - $0,3 \text{mg}/\text{kg}$) induit une sédation plus intense que de la medetomidine seule à $80\mu\text{g}/\text{kg}$. L'effet sédatif puissant induit par cette association se caractérise par une rapidité, une profondeur et une durée d'action prévisibles, une analgésie et une dépression modérée des réflexes, une excellente myorelaxation, une excellente immobilisation et une respiration régulière. Ce protocole est parfait pour des chiens en bonne santé devant subir des examens complémentaires peu douloureux (Hayashi *et al.* (1994)).

4. Association alpha-2-agonistes et opioïdes

L'association d'un sédatif comme un alpha-2-agoniste et d'un analgésique opioïde est désignée sous l'appellation de sedanalgésie (sédation-analgésie). L'intérêt de cette combinaison repose sur la synergie des effets sédatifs et analgésiques de ces deux principes actifs.

Chez le chien l'association Medetomidine-Butorphanol ($20 \mu\text{g}/\text{kg}$ - $0,1 \text{mg}/\text{kg}$) n'entraîne aucun vomissement tandis que l'utilisation de Medetomidine seule ($20 \mu\text{g}/\text{kg}$) en

entraîne (Hayashi *et al.* (1994)). D'autres études ont également démontré les effets émétisants de la medetomidine administrée seule (Vähä-Vahe (1989), Vainio *et al.* (1989a)).

L'association Medetomidine-Butorphanol (20 µg/kg-0,1 mg/kg) réduit la latence d'effet nécessaire avant de réaliser l'induction de l'anesthésie générale. De plus, par rapport à la medetomidine seule (20 µg/kg) chez le chien, elle prolonge d'un facteur deux ou trois la durée du décubitus latéral (Hayashi *et al.* (1994)). La sédation apparaît également de meilleure qualité. Le dernier intérêt de cette association, réside dans son entière réversibilité, en utilisant l'atipamézole pour les alpha-2-agonistes et la naloxone pour les opioïdes.

La diminution du rythme cardiaque observée apparaît sensiblement identique, pendant une heure, avec l'association Medetomidine-Butorphanol (20 µg/kg-0,1 mg/kg) ou Medetomidine seule (20 µg/kg). Cependant, la bradycardie se prolonge pendant deux heures avec l'association alpha-2-agoniste et opioïdes. La dépression respiratoire est perceptible dès les 5 premières minutes, et s'avère identique à celle induite par la medetomidine seule. La baisse de température est significative au bout d'une heure dans les deux groupes (Hayashi *et al.* (1994)).

Tableau n° 14 : Quelques suggestions d'associations pouvant être administrées par voie intraveineuse

Phénotiazines	Benzodiazépines	Opioides	Alpha-2-agonistes	Commentaires	Sources
Acepromazine 0,05 à 0,2 mg/kg		Butorphanol 0,2 mg/kg	Contre-indiqués avec les Phénotiazines	Sédation limitée, analgésie faible	Dyson et Atilola (1992), Cornick et Hartsfield (1992)
		Oxymorphone 0,2 mg/kg		Sédation moyenne, analgésie moyenne	
	Midazolam 0,1 mg/kg	Butorphanol 0,2 mg/kg		Sédation moyenne, analgésie faible	Sano <i>et al.</i> (2003a et b)
	Diazepam 0,4 mg/kg		Dexmedetomidine 500 µg/m ²	Sédation et analgésie bonnes	Leppanén <i>et al.</i> (2006)
	Midazolam 0,3 mg/kg		Medetomidine 20 µg/kg	Sédation et analgésie bonnes	Hayashi <i>et al.</i> (1994)
		Butorphanol 0,1 mg/kg	Medetomidine 20 µg/kg	Sédation et analgésie excellentes	Hayashi <i>et al.</i> (1994)

Bilan sur les médicaments sédatifs et analgésiques

L'acepromazine est un tranquillisant majeur peu onéreux, qui n'entraîne que peu d'effets indésirables cardiorespiratoires. La sédation est dose-dépendante et de longue durée (> 4h). En revanche, elle est dépourvue de propriétés analgésiques, non antagonisable et peut entraîner une hypotension faible à modérée. Son utilisation doit être envisagée en combinaison avec un morphinique.

Les benzodiazepines sont des myorelaxants et des anticonvulsivants d'action centrale. Considérées comme sans effet indésirable cardio-respiratoire, elles peuvent toutefois provoquer des réactions paradoxales d'excitation. Elles ne possèdent aucune propriété analgésique et sont très peu sédatives chez les carnivores domestiques. Les benzodiazepines sont des tranquillisants mineurs.

Les opioïdes sont des analgésiques puissants pouvant aussi induire une sédation légère. En sédation, les agonistes mu comme la morphine sont rarement administrés seuls, car à dose sédativ ils induisent une dépression respiratoire et cardiaque. Chez le chien, les agonistes kappa comme le butorphanol, sont des antalgiques et sédatifs efficaces qui entraînent moins d'effets indésirables que les agonistes mu.

Les alpha-2-agonistes comme la xylazine, la romifidine, la medetomidine ou la dexmedetomidine associent des propriétés sédatives, analgésiques et myorelaxantes. Ils sont antagonisables et possèdent une latence d'action rapide. Ils comptent actuellement parmi les médicaments les plus utilisés en clinique canine. Ils entraînent toutefois des effets indésirables intenses comme une bradycardie, une hypotension et une dépression respiratoire.

Il apparaît ainsi pertinent d'évaluer l'efficacité clinique d'une association alpha-2-agoniste – opioïde conçue de telle sorte que la dose d'alpha-2-agoniste soit réduite (par rapport à une utilisation seule de l'alpha-2-agoniste) afin de limiter les effets indésirables dose-dépendant de cette famille médicamenteuse.

Dans cette étude nous comparerons les effets cliniques de sédation et les effets cardio-respiratoires induits par un opioïde seul (le butorphanol), un alpha-2-agoniste seul (la dexmedetomidine) et une combinaison des deux avec une dose réduite d'alpha-2-agoniste.

Deuxième partie : ETUDE EXPERIMENTALE

I. Introduction

A. Contexte de l'étude

Comme nous venons de le détailler dans la partie bibliographique de ce travail, les alpha-2-agonistes et les opioïdes agissent en synergie. Leur association permet de diminuer les doses de l'un ou des deux médicaments tout en maintenant des effets analgésiques et sédatifs suffisants en minimisant leurs effets indésirables. Parmi les différents morphiniques utilisables chez le chien, on trouve la morphine et le butorphanol. Bien que sans AMM vétérinaire en France, la morphine est couramment utilisée par les praticiens, une alternative à cette utilisation est le butorphanol qui possède une AMM chez le chien en France depuis 2007. Le butorphanol peut-être utilisé seul ou en association avec des alpha-2-agonistes tels que la dexmedetomidine.

B. Objectif de l'étude

L'objectif de cette étude clinique est de comparer les effets sédatifs, les effets indésirables de trois protocoles distincts utilisables pour réaliser des examens complémentaires sous sédation simple :

- Groupe 1 (groupe négatif) : butorphanol seul à 0,2mg/kg en IV (DOLOREX®)
- Groupe 2 (groupe positif): dexmedetomidine seule à 10µg/kg en IV (DEXDOMITOR®)
- Groupe 3 (groupe test) : butorphanol à 0,2mg/kg + dexmedetomidine à 2µg/kg le tout en IV à 5 secondes d'intervalle

C. Principe général de l'étude

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

II. Matériels et méthodes

A. Animaux et groupes d'étude

1. Caractéristiques des animaux

Les animaux inclus dans cette étude sont des chiens qui ont tous été présentés dans l'unité d'anesthésie-réanimation de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse (ENVT) pour la réalisation d'un diagnostic sous sédation ou anesthésie générale (radiographies, déterision d'oreilles, biopsies cutanées).

2. Critères d'inclusion dans l'étude

N'ont été inclus que des chiens adultes, en bonne santé cliniquement ASA 1 ou 2 et d'âge moyen. Les chiennes incluses dans cette étude sont en état de repos sexuel.

3. Critères de non inclusion dans l'étude

Les chiens présentés pour un tel diagnostic sous AG mais présentant une précarité de santé (insuffisant cardiaque, respiratoire, hépatique ou rénal, en état de choc ou moribond) n'ont pas été inclus dans l'étude. L'identification d'un tempérament difficile ou agressif incompatible avec les conditions de l'étude a justifié la non inclusion.

4. Critères d'exclusion après admission

Le seul critère d'exclusion a été l'émergence au cours de l'inclusion ou de la sédation d'un tempérament agressif à l'origine d'un risque pour les personnels.

5. Caractéristiques des animaux inclus

Tableau n°15 : Caractéristiques des animaux inclus dans l'étude

	Nb total	Nb de mâles / nb de femelles	Age moyen en mois (+/- SD)	Race	Poids moyen en kg (+/- SD)
Groupe 1	7	5/2	59 (+/- 7)	7 différentes	30 (+/- 11)
Groupe 2	7	4/3	84 (+/- 27)	6 différentes (2 bergers allemands)	33 (+/- 13)
Groupe 3	7	4/3	37 (+/- 15)	5 différentes (2 BA et 2 Tosa)	44 (+/- 21)

6. Randomisation et constitution des 3 groupes d'étude

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.

7. Les groupes

a. Groupe butorphanol (groupe 1)

Une dose de butorphanol (DOLOREX® 10 mg/mL) de 0,2 mg/kg soit 0,2 mL pour 10 kg a été administrée IV à tous les chiens de ce groupe suivie d'une injection de placebo IV à la dose de 0,04 mL pour 10 kg.

b. Groupe dexmedetomidine (groupe 2)

Une dose de dexmedetomidine (DEXDOMITOR® 0,5 mg/mL) de 10 µg/kg (Kuo et Keegan 2004) soit 0,2 mL pour 10 kg a été administrée IV à tous les chiens du groupe, suivie d'une injection de placebo IV à la dose de 0,04 mL pour 10 kg.

c. Groupe dexmedetomidine + butorphanol (groupe 3)

Dans les groupes 1 et 2, on réalise une injection de sérum physiologique (NaCl 0,9 % ou Ringer Lactate) à 0,04 mL pour 10 kg, en seconde injection afin de préserver le protocole en double aveugle.

Dans le groupe 3, la dexmedetomidine, en association avec du butorphanol à 0,2 mg/kg soit 0,2 mL pour 10 kg (1^{ère} injection), est utilisée à la dose de 2 µg/kg soit 0,04 mL pour 10 kg (2^{nde} injection), en IV, pour tester l'effet potentialisateur du butorphanol sur les alpha-2-agonistes.

La préparation des traitements a été réalisée à l'insu de l'évaluateur. Chaque animal recevant deux injections distinctes d'un volume dépendant de son poids et non de son traitement/groupe.

B. Déroulement de l'étude

Un examen clinique est réalisé sur tous les chiens préalablement à l'inclusion

Tous les chiens sont pesés et tondus dans la région de la veine jugulaire et de la veine céphalique. Un prélèvement sanguin est réalisé par voie jugulaire afin d'établir les valeurs plasmatiques de protéines totales, glucose, potassium, hématicrite et lactates à T-5 avant sédation et à T30 après 30 minutes de sédation.

Chaque chien est équipé d'un cathéter intraveineux dans la veine céphalique, relié à une perfusion de NaCl 0,9% administrée à raison de 10 mL/kg/h.

A T-5, soit juste avant les injections, un suivi clinique est réalisé, il prend en compte : la fréquence cardiaque, la fréquence respiratoire, le temps de remplissage capillaire (TRC) à la babine supérieure, la température rectale, le pouls métatarsien (perceptibilité, concordance) et l'hyperesthésie à la caresse (présente ou non). Les évaluations cliniques réalisées à T-5 sont renouvelées à T5, T10, T15, T20 et T30 (T5 = T0 injections + 5 minutes). Au-delà de T0, après l'administration des traitements, le nombre d'efforts de vomissements ainsi que le nombre de mictions ont été relevés.

Outre le suivi clinique des animaux inclus, un suivi de l'intensité de la sédation au moyen de la grille de Young modifiée et d'une échelle analogique visuelle ont été réalisés à T-5, T5, T10, T15, T20 et T30. L'utilisation d'une échelle analogique visuelle a permis une évaluation semi-quantitative du degré d'indifférence de l'animal et du confort obtenu pour la manipulation de l'animal sédaté.

Tableau n° 16 : Tableau synthétique des actions

<i>Clinique</i>	T0	T5	T10	T15	T20	T30
TRC (secondes)						
FC (bpm)						
FR (mpm)						
Température rectale (°C)		X		X		
Vomissements (nombre d'efforts)	X					
Mictions (nombre)	X					
Pouls métatarsien perceptible						
Pouls métatarsien concordant						
Hyperesthésie à la caresse						
<i>Sédation (Young modifiée)</i>	X	X	X	X	X	X
Attitude générale (0 à 3)						
Posture spontanée (0 à 4)						
Réponse au bruit (2 applaudissements) (0 à 4)						
Réponse à une modification de position (0 à 3)						
Réflexe palpébral (0 à 3)						
Relaxation de la mâchoire (0 à 2)						
Réflexe de flexion au pincement de l'espace interdigité (clamp mousse 2 secondes) (0 à 3)						
<i>Sédation (VAS)</i>	X	X	X	X	X	X
Indifférence de l'animal (0 à 10)						
Confort de manipulation (0 à 10)						
<i>Paramètres sanguins</i>	X	X	X	X	X	X
Protéines totales (g/L)		X	X	X	X	
Glucose (g/L)		X	X	X	X	
Potassium (mEq/L)		X	X	X	X	
Hématocrite (%)		X	X	X	X	
Lactates (mmol/L)		X	X	X	X	

C. Description des techniques et méthodes utilisées dans l'étude

1. Suivi clinique

a. Fréquence cardiaque, TRC et pouls métatarsien

La fréquence cardiaque est mesurée au stéthoscope posé entre le 3^{ème} et le 6^{ème} espace intercostal à gauche. La période de mesure s'étend sur 15 secondes et la valeur est calculée pour une minute

Le temps de remplissage capillaire (TRC) est évalué en retournant une babine supérieure, et en réalisant une pression sur la muqueuse en mesurant le temps nécessaire pour obtenir la recoloration de la muqueuse.

Le pouls métatarsien est évalué sur la région dorsale des métatarses.

b. 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 15 secondes et la valeur est calculée pour une minute. Les phases d'apnée sont surveillées afin de ne pas excéder 30 secondes, avant la réalisation d'une intubation et d'une ventilation manuelle.

c. Température rectale, vomissements, mictions et hyperesthésie à la caresse

La température est prise grâce à un thermomètre électronique, enduit de vaseline et placé dans le rectum du chien.

Les vomissements ou efforts de vomissements et les mictions sont notés entre chaque évaluation clinique

L'hyperesthésie à la caresse est évaluée au cours d'une caresse à l'animal associée à une observation de la réaction induite. Une réaction exagérée est considérée comme répondant à des critères d'hyperesthésie (modification de comportement ou contraction exacerbée des muscles peauciers).

2. Suivi de la sédation

La sédation est évaluée de deux façons distinctes, une méthode quantitative, par la grille de sédation modifiée de Young, et une méthode semi-quantitative, réalisée à l'aide d'une VAS (règle graduée de 0 à 10).

La méthode quantitative repose sur la documentation de la sédation du chien par ses réactions comportementales, ses réactions à un stimulus auditif, à un stimulus tactile ou encore à un stimulus mettant en jeu sa sensibilité profonde. Dans cette grille et pour chaque critère, plus la note est élevée, plus la sédation est intense.

La méthode semi-quantitative repose sur l'utilisation d'une échelle analogique visuelle de 0 à 10 cm. Elle consiste à évaluer l'indifférence de l'animal et son confort de manipulation. Si la valeur 10 correspond au confort de l'animal et à une sédation parfaite, la valeur 0 correspond à une absence totale de confort ou d'indifférence.

D. Expression des résultats et analyse statistique

Les résultats sont exprimés sous la forme Moyenne (M) \pm Ecart Type (SD). Selon les paramètres, les comparaisons inter/intragroupes ont été réalisées après vérification de l'homoscédasticité à l'aide d'une Anova pour mesure répétées d'un test bilatéral de Student pour séries non appariées, ou d'un test du khi carré.

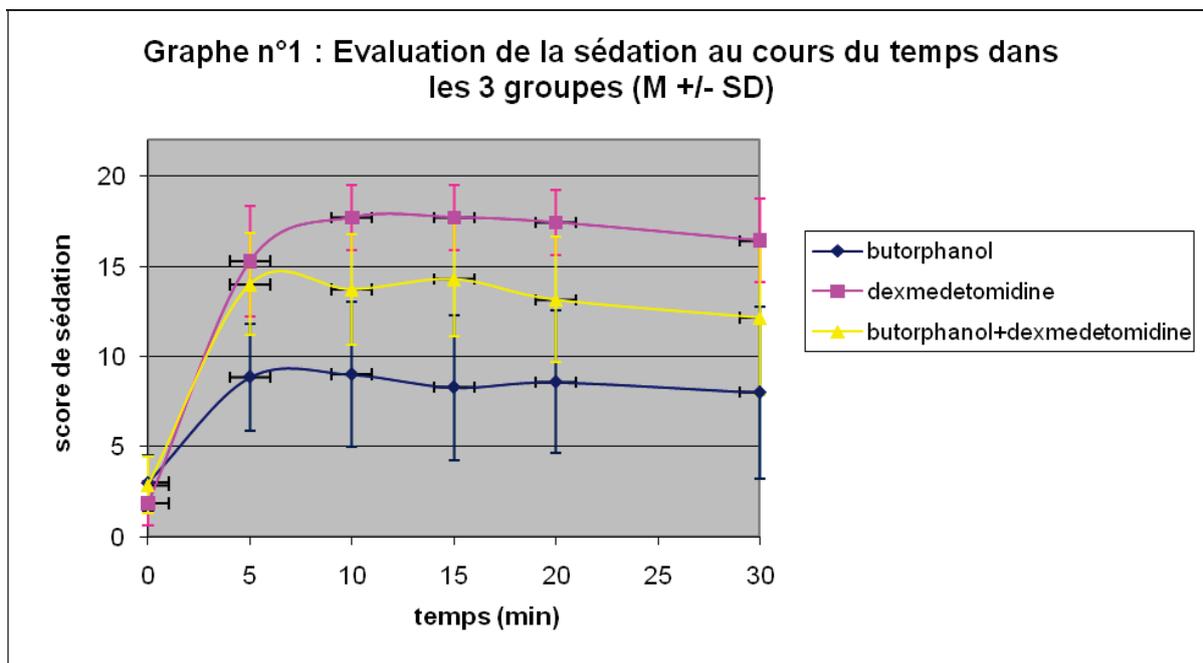
Une différence associée à une probabilité $< 0,05$ a été considérée comme significative.

III. Résultats

A. L'effet sédatif

1. Grille de sédation modifiée (Young)

Tout au long de la manipulation, nous avons calculé le score de sédation de T0 à T30. La moyenne des effets sur chaque groupe apparaît en fonction du temps.



A T0, les valeurs observées en termes de sédation ne diffèrent pas d'un groupe à l'autre.

L'effet sédatif du butorphanol est significatif de T5 à T30, avec un maximum à T10 et un minimum à T30.

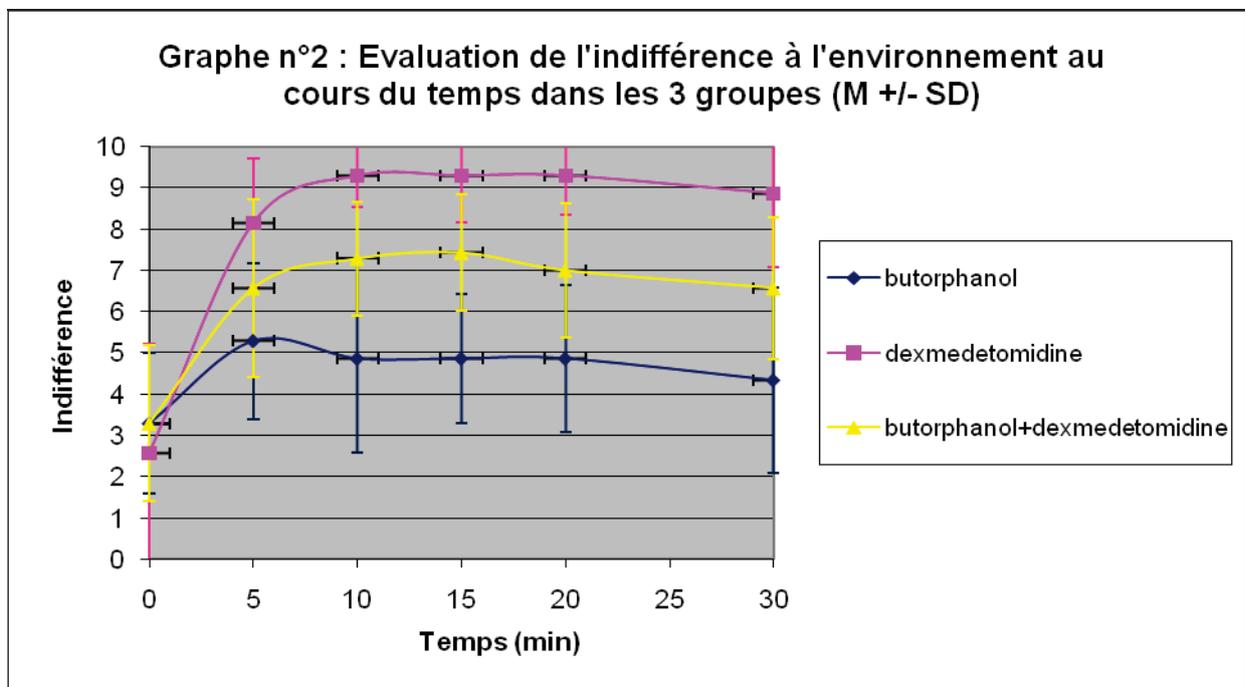
L'effet sédatif de la dexmedetomidine est significatif au cours des 30 minutes d'évaluation, avec une valeur maximale à T15.

L'effet sédatif de l'association butorphanol et dexmedetomidine est également confirmé, avec un maximum à T15 et un minimum à T30.

La sédation avec le butorphanol seul est significativement moins intense qu'avec l'association butorphanol/dexmedetomidine ($p=0,016$) et qu'avec la dexmedetomidine seule ($p=8.10^{-5}$). De même, la sédation avec l'association butorphanol/dexmedetomidine($2\mu\text{g}/\text{kg}$) est significativement moins intense que la dexmedetomidine seule ($p=0,024$).

2. Méthode subjective d'évaluation de la sédation et du confort de manipulation (VAS)

a. Indifférence à l'environnement



Nous n'observons pas de différence significative à T0 entre les 3 groupes

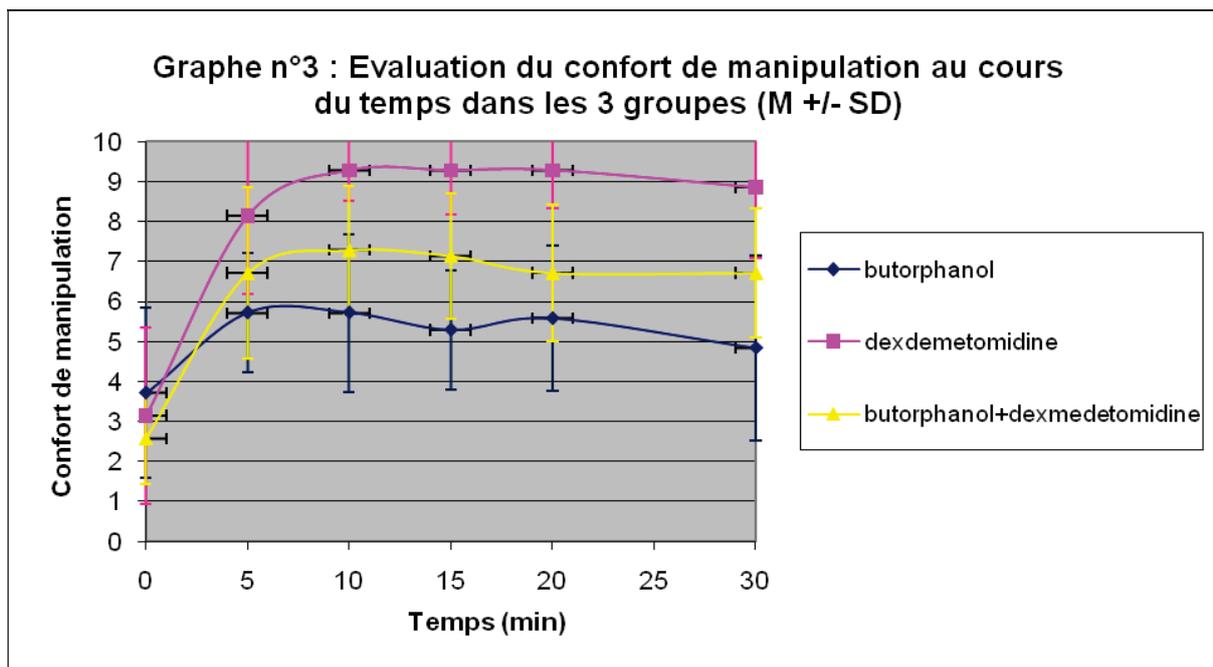
L'indifférence des chiens du groupe butorphanol n'est pas significative

L'indifférence des chiens du groupe dexmedetomidine est significative et atteint une valeur maximale à T10 et se prolonge au-delà de 30 minutes

Les chiens ayant reçu l'association butorphanol/dexmedetomidine présentent une indifférence significative par rapport à la valeur T0.

L'indifférence des chiens avec le butorphanol seul est significativement plus faible qu'avec l'association butorphanol/dexmedetomidine ($p=0,03$) et qu'avec la dexmedetomidine seule ($p=0,0001$). De même, l'indifférence des chiens avec l'association butorphanol/dexmedetomidine est significativement plus faible que la dexmedetomidine seule ($p=0,01$).

b. Confort de manipulation évalué par une VAS



Le confort de manipulation basal à T0 n'est pas différent entre les trois groupes.

Le confort de manipulation des chiens du groupe butorphanol n'apparaît pas significatif durant les 30 minutes d'observation.

Le confort de manipulation des chiens du groupe dexmedetomidine s'avère significatif et atteint un maximum à T10 ($p=0,0002$).

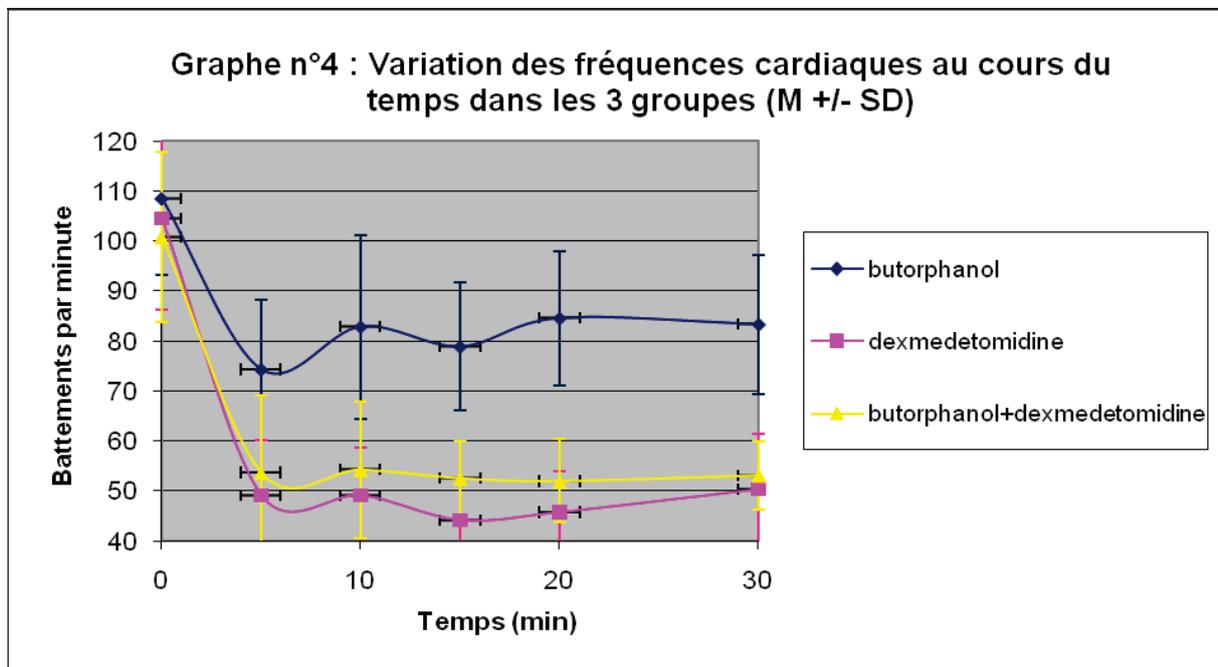
Le confort de manipulation des chiens du groupe butorphanol et dexmedetomidine est aussi confirmé, avec un maximum à T10 ($p=4.10^{-5}$) et un minimum à T30 ($p=0,0001$).

Le confort de manipulation des chiens du groupe butorphanol est significativement plus faible que celui observé dans le groupe dexmedetomidine ($p=0,0004$) qui est significativement plus intense que celui obtenu avec l'association butorphanol/dexmedetomidine ($p=0,01$).

B. Les effets cliniques

1. Les effets cardiovasculaires

a. La fréquence cardiaque



Il n'y a pas de différence significative de fréquence cardiaque entre les groupes à T0.

Les trois traitements testés entraînent une diminution significative de la fréquence cardiaque au cours du temps.

Cette bradycardie apparaît dès les premières minutes.

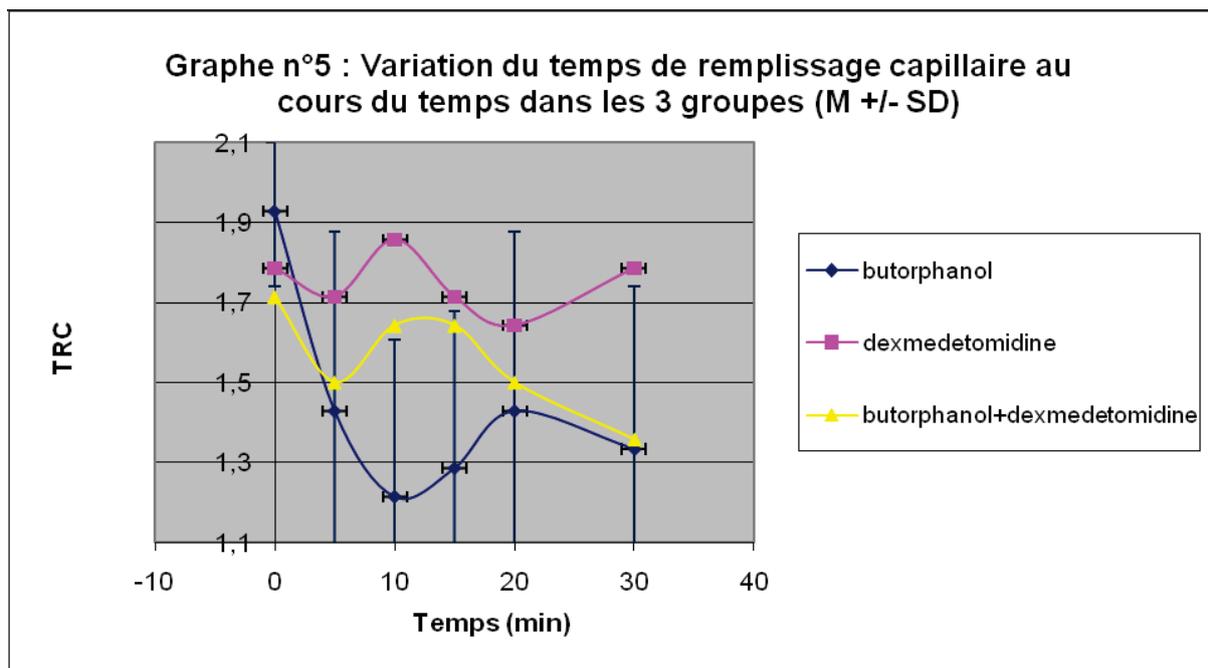
Dans le groupe butorphanol, la fréquence cardiaque diminue d'environ 25%. La fréquence cardiaque moyenne entre T5 et T30 est de 80 ± 29 bpm alors qu'elle est de 108 ± 31 bpm à T0. La FC minimale (74 ± 28 bpm) est atteinte à T5.

Dans le groupe dexmedetomidine, la fréquence cardiaque chute de 50%. La FC basale est de 104 ± 36 bpm, tandis que la FC moyenne entre T5 et T30 est de 48 ± 19 bpm. La FC minimale (44 ± 15 bpm) est atteinte à T15.

Les chiens du groupe butorphanol/dexmedetomidine ont une fréquence cardiaque réduite significativement de 50%. La FC basale est de 101 ± 34 bpm, tandis que la FC moyenne entre T5 et T30 est de 51 ± 25 bpm. La FC minimale (52 ± 16 bpm) est atteinte à T20.

Dans les deux groupes ayant reçu de la dexmedetomidine, la fréquence cardiaque apparait significativement plus basse que dans le groupe butorphanol. Cependant il n'existe pas de différence significative entre les groupes dexmedetomidine et butorphanol/dexmedetomidine ($p=0,29$).

b. Temps de remplissage capillaire



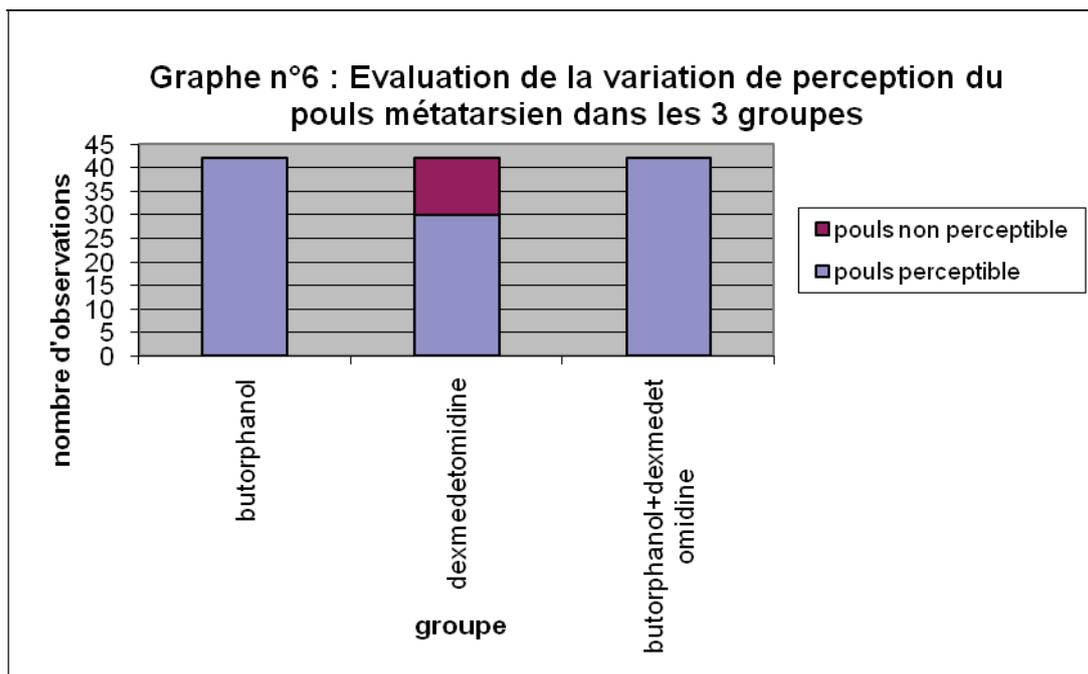
Aucune différence significative n'est observée pour les valeurs de TRC à T0 entre les groupes.

Une diminution significative du TRC est observée dès T5 ($p \leq 0,019$) pour les chiens qui ont reçu du butorphanol seul. Le TRC passe de $1,93 \pm 0,38$ s à T0, à une

valeur minimale de $1,21 \pm 0,78$ s à T10 ($p=0,0010$). Dans les deux autres groupes, aucune variation significative n'est observée.

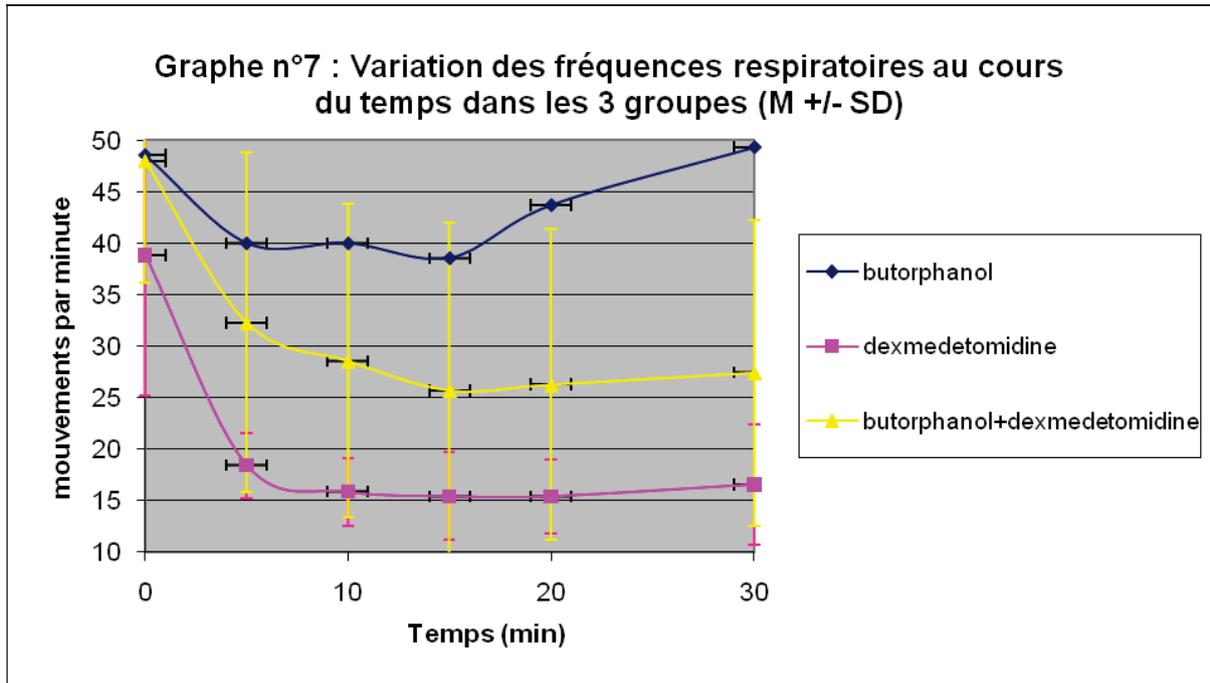
Le TRC du groupe butorphanol apparaît significativement plus rapide que celui observé dans le groupe dexmedetomidine ($p=0,022$).

c. Le pouls métatarsien



Le pouls métatarsien des chiens ayant reçu de la dexmedetomidine n'est perceptible que 30 fois sur 42 (71 %). Cette observation est significativement différente des groupes butorphanol et butorphanol/dexmedetomidine ($p=0,0002$). La concordance du pouls métatarsien apparaît toujours présente. Dans le groupe dexmedetomidine, lorsque le pouls n'est plus perceptible au métatarse, il reste perceptible et concordant à l'artère fémorale.

2. Les effets respiratoires



Au moment de l'examen initial, il n'existe aucune différence significative de fréquence respiratoire entre les groupes.

Deux protocoles sur trois entraînent une diminution significative de la fréquence respiratoire au cours du temps, ceci dès les premières minutes.

Le groupe butorphanol n'en fait pas partie. La fréquence respiratoire reste stable et non significativement différente au cours du temps.

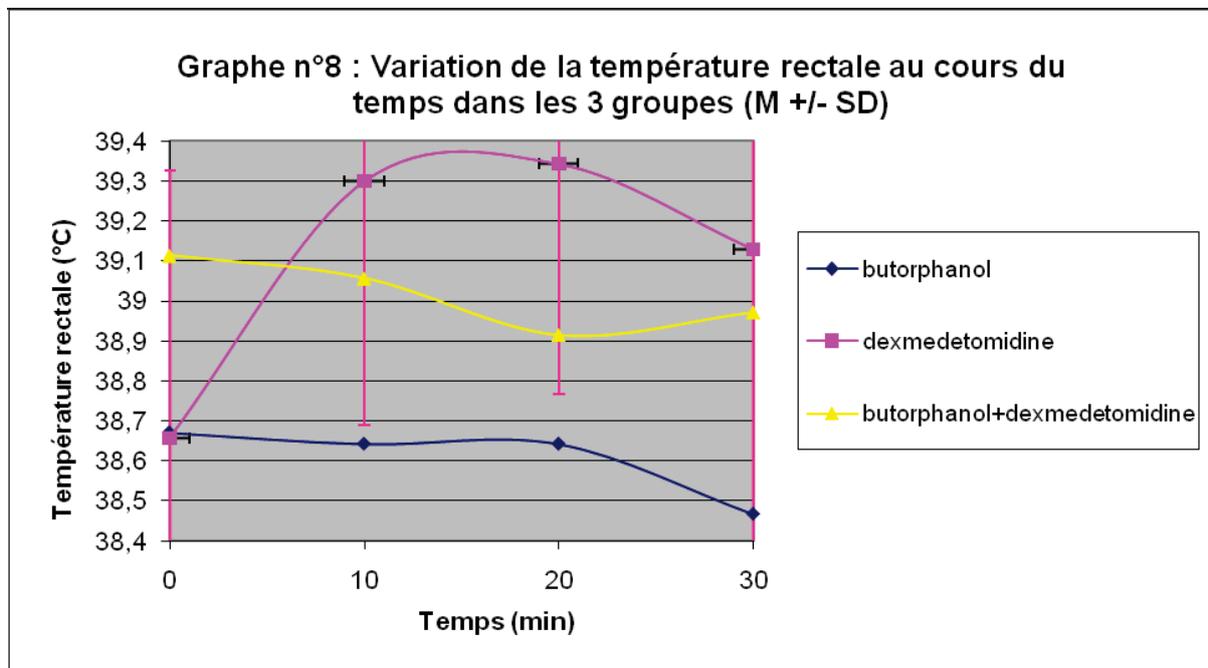
Dans le groupe dexmedetomidine, la fréquence respiratoire des chiens est réduite significativement de moitié. La FR basale est de 39 ± 27 mpm, tandis que la FC moyenne entre T5 et T30 est de 16 ± 8 mpm. La FR minimale (15 ± 7 mpm) est atteinte à T20.

Dans le groupe butorphanol/dexmedetomidine, l'évolution de la fréquence respiratoire est comparable à celle du groupe dexmedetomidine seule mais avec de plus grands écarts types. La FC basale est de 48 ± 23 mpm, tandis que la FR moyenne entre T5 et T30 est de 28 ± 31 mpm. La FR minimale (26 ± 33 mpm) est atteinte à T15.

La fréquence respiratoire est significativement plus basse dans le groupe dexmedetomidine par rapport au groupe butorphanol ($p=0,01$). Il n'existe pas de différence

significative entre le groupe dexmedetomidine et le groupe butorphanol/ dexmedetomidine ($p=0,08$).

3. La température rectale



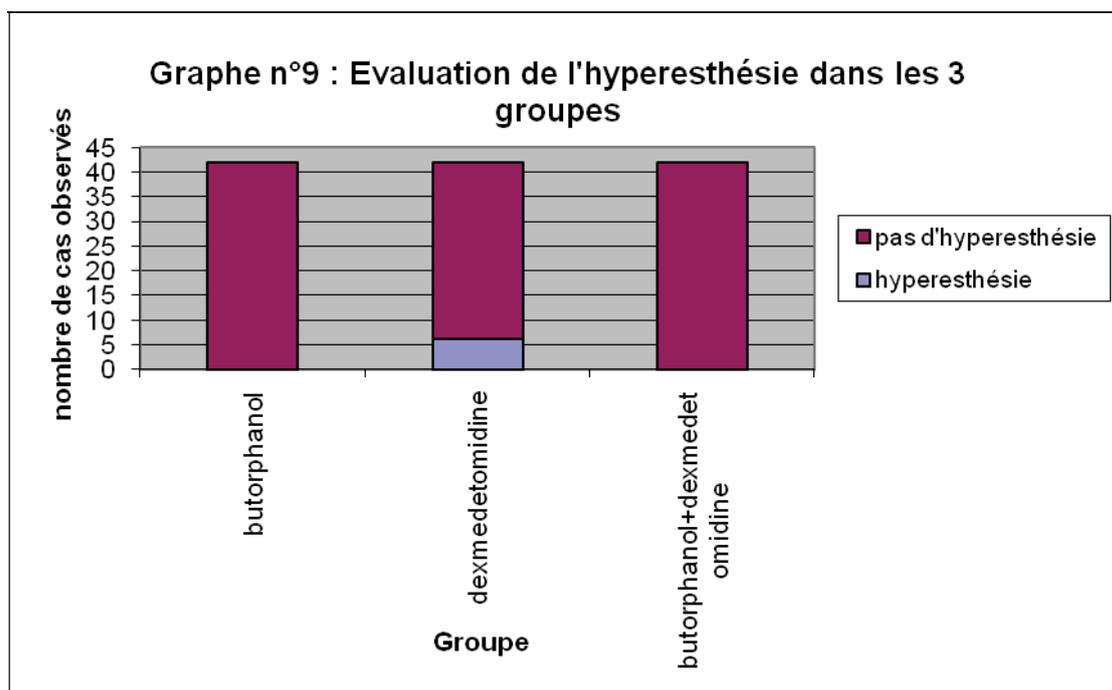
Les températures rectales moyennes basales de chaque groupe n'apparaissent pas différentes.

A l'intérieur de chaque groupe, aucune des variations de température n'est significative.

Dans le groupe dexmedetomidine, la température rectale apparaît significativement plus élevée, $39,3 \pm 1,3^{\circ}\text{C}$, que dans le groupe butorphanol, $38,6 \pm 0,6^{\circ}\text{C}$ ($p=0,047$).

Il n'y a pas de différence significative entre les groupe dexmedetomidine et butorphanol/dexmedetomidine ($p=0,52$).

4. Hyperesthésie à la caresse



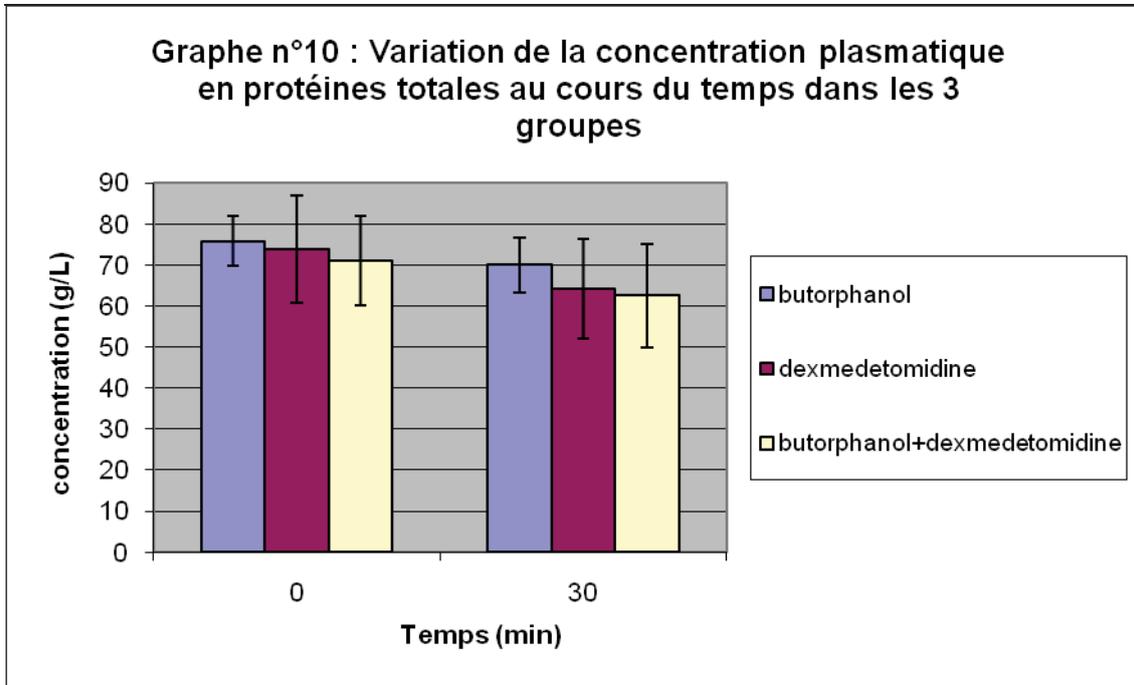
Dans le groupe dexmedetomidine, 6 examens cliniques sur 42 ont permis de mettre en évidence une hyperesthésie à la caresse, soit 15%. Cette observation apparaît significative ($p=0,01$) par rapport aux autres groupes dans lesquels aucun signe d'hyperesthésie n'a été observé.

5. Vomissements, mictions

Aucun vomissement, ni aucune miction n'ont été observés dans les groupes de l'étude.

C. Les effets biochimiques

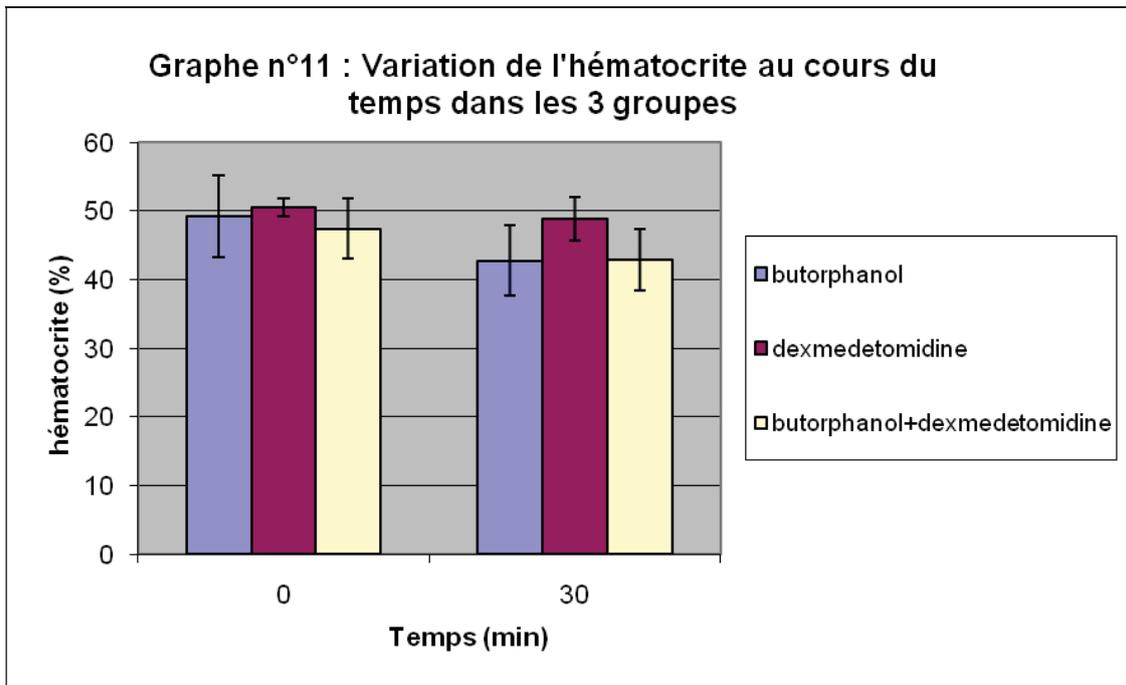
1. Les protéines totales



Les concentrations plasmatiques basales en protéines totales n'apparaissent pas différentes entre les différents groupes.

Aucune variation significative en intra-groupe ($p \geq 0,17$) ou en inter-groupe ($p \geq 0,32$) n'a pu être mise en évidence dans cette étude.

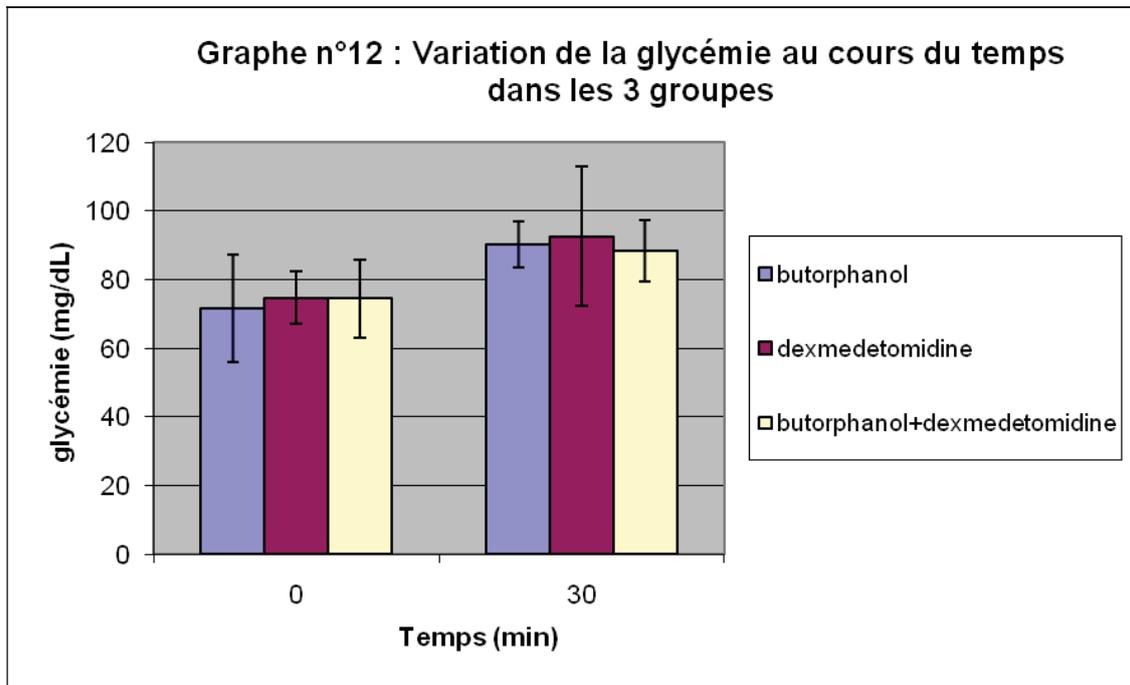
2. L'hématocrite



L'hématocrite n'est pas significativement différent dans les 3 groupes de l'étude.

Aucune variation significative en intra-groupe ($p \geq 0,08$) et en inter-groupe ($p \geq 0,21$) n'a été mise en évidence dans cette étude.

3. La glycémie



La glycémie basale n'est pas différente entre les groupes.

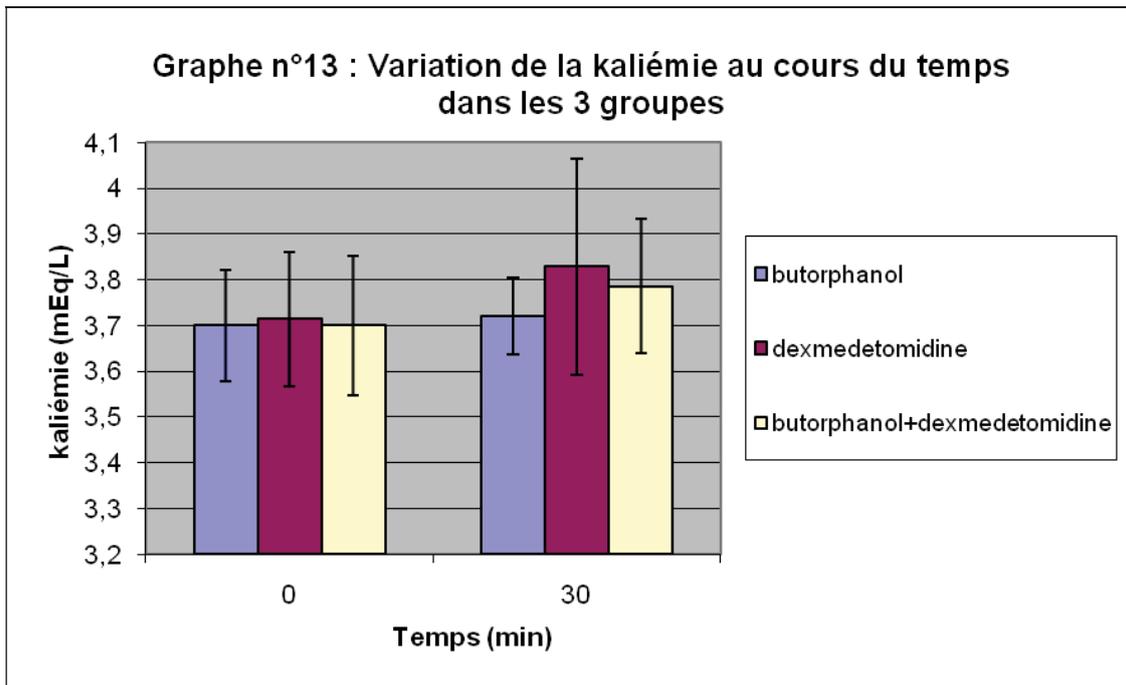
Aucune différence significative inter-groupe ($p \geq 0,69$) n'est mise en évidence.

Cependant il est possible d'observer une augmentation significative de la glycémie chez les chiens du groupe butorphanol. La glycémie augmente de 72 ± 32 mg/dL à 90 ± 14 mg/dL soit une augmentation de 25% ($p=0,04$) à T30.

La même observation est possible chez les chiens du groupe butorphanol/dexmedetomidine. La glycémie évolue de 75 ± 22 mg/dL à 89 ± 18 mg/dL soit une augmentation de 19% ($p=0,03$) à T30.

Chez les chiens du groupe dexmedetomidine, l'augmentation de glycémie n'apparaît pas significative ($p=0,06$).

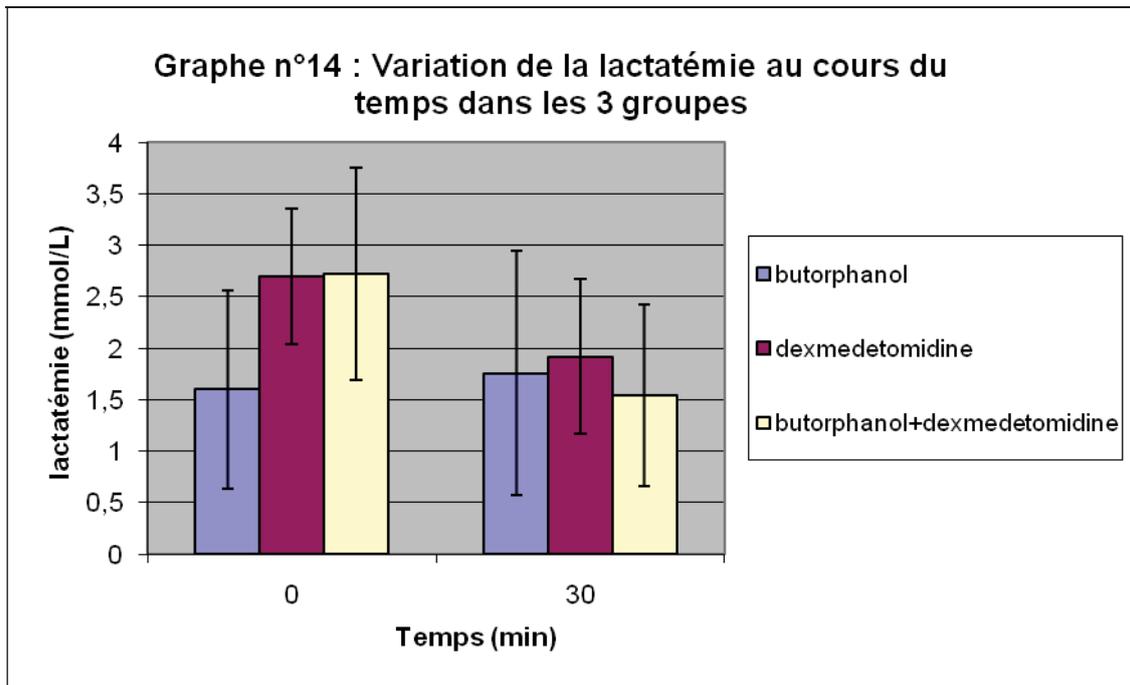
4. La kaliémie



La kaliémie basale n'apparaît pas différente entre chaque groupe.

Aucune variation significative en intra-groupe ($p \geq 0,30$) ou en inter-groupe ($p \geq 0,42$) n'est mise en évidence dans cette étude.

5. La lactatémie



La lactatémie basale n'est pas significativement différente entre les groupes.

Aucune différence significative inter-groupe n'est observée ($p \geq 0,18$).

Dans le groupe butorphanol/dexmedetomidine, une diminution significative de la lactatémie intervient en trente minutes, de $2,7 \pm 2,1$ mmol/L à $1,5 \pm 1,6$ mmol/L, soit une baisse de 80% ($p=0,04$).

Dans le groupe dexmedetomidine, une diminution de la lactatémie intervient aussi, de $2,7 \pm 1,3$ mmol/L à $1,9 \pm 1,5$ mmol/L à T30, soit une baisse de 42%, mais cette diminution n'apparaît pas significative ($p=0,08$).

Troisième partie : DISCUSSION

Dans cette étude randomisée double aveugle, l'objectif était de comparer les effets sédatifs de trois stratégies médicamenteuses distinctes : un opioïde seul, un alpha-2-agoniste seul et une combinaison des deux avec une dose réduite d'alpha-2-agoniste.

Dans de nombreuses études, il a été démontré que les alpha-2-agonistes sont à l'origine d'effet indésirable cardiorespiratoire profond, ce qui limite leurs indications à la sédation d'animaux en bonne santé. La finalité clinique de ce travail, repose sur l'idée qu'une réduction de dose d'alpha-2-agoniste devrait permettre de réduire les répercussions, notamment cardiovasculaires liées à cette classe thérapeutique, tout en maintenant une sédation satisfaisante, grâce à une approche multimodale (combinaison butorphanol/dexmedetomidine).

A ce jour, aucune étude menée par une approche randomisée double aveugle n'a évalué cliniquement la pertinence d'une association dexmedetomidine à très faible dose et butorphanol à faible dose.

Ainsi nous avons pu montrer pour la première fois que cette association permet d'obtenir une sédation plus intense qu'avec l'opioïde seul, mais aux doses utilisées la sédation apparaît moindre que celle obtenue avec une dose « conventionnelle » de dexmedetomidine.

Cependant, la sédation obtenue avec l'association apparaît parfaitement adaptée à l'obtention d'un confort optimal pour la réalisation de gestes thérapeutiques/diagnostiques simples, légèrement à modérément douloureux. En outre nous montrons que d'un point de vue cardiovasculaire, cette approche multimodale est associée à un moindre impact indésirable sur la fonction cardiovasculaire.

Une approche analytique des résultats obtenus dans cette étude suppose néanmoins de revenir sur divers points méthodologiques et techniques mis en œuvre dans ce travail.

I. Approche critique de l'étude

Bien que reposant sur un effectif moyen, cette étude clinique a permis de mettre en évidence des différences significatives notamment concernant l'intensité de la sédation induite par les différents traitements. Ainsi, il apparaît que la puissance statistique de ce travail et de cet effectif est adéquate pour répondre à l'objectif principal de notre étude.

De même, il apparaît que la randomisation réalisée classiquement par tirage au sort, a permis d'aboutir à la constitution de trois groupes expérimentaux comparables entre eux car non significativement différents pour l'ensemble des paramètres étudiés. Ainsi, la répartition en termes d'âge, de race, de sexe et de paramètres cliniques n'apparaissent pas différents significativement avant la réalisation de l'épreuve test de sédation.

Il est cependant à noter que même si les données de population ne sont pas significativement différentes, elles n'en restent pas moins assez dispersées. Cette dispersion apparaît sans doute renforcée par l'effectif de l'étude, mais l'approche en double aveugle et l'administration de médicament à une dose rapportée au poids, limitent l'impact statistique de cette dispersion. De plus, l'étude n'inclut que des animaux ASA 1 et 2 qui donc ne diffèrent pas significativement en termes d'état de santé.

Au plan méthodologique, la sédation reste un état clinique mal défini en termes de sémiologie. Diverses études réalisées, consacrées à l'évaluation de la sédation induite par différents protocoles médicamenteux, proposent des grilles multiparamétriques permettant de calculer un score total de sédation (Hayashi *et al.* (1994), Kuo et Keegan (2004), England et Watts (1997), Kuusela *et al.* (2000), Young) ; dont aucun n'a été réellement validé en termes de pertinence. Dans ce travail, nous avons utilisé une double approche : une approche quantitative basée sur l'identification de signes cliniques (score modifié de Young) et une approche semi-quantitative réalisée par une échelle analogique visuelle.

Cette double approche se justifie par l'objectif d'augmenter la sensibilité et la spécificité de l'évaluation de la sédation. Comme décrit par Kuo et Keegan (2004), l'approche d'une évaluation clinique au moyen d'une VAS apparaît reproductible en hétéro évaluation si l'évaluation ne change pas d'un temps à l'autre de la période expérimentale. De même, le score de Young même s'il n'est pas validé en termes de cohérence interne apparaît comme largement utilisé lors d'étude clinique, et reste d'un point de vue pratique facile à mettre en œuvre.

Dans ce travail, afin d'en augmenter la performance, nous avons fait le choix, méthodologique d'adapter ce score multiparamétrique plus précisément à notre étude, en y apportant quelques modifications en terme de critères cliniques.

Concernant les traitements évalués, le choix de la dexmedetomidine a été réalisé sur la base de la fréquence d'utilisation des alpha-2-agonistes dans l'indication de sédation. Cependant, les effets indésirables de cette classe en limite parfois les indications. Dans le groupe dexmedetomidine seule, le choix de 10 µg/kg est argumenté par le fait que cette dose « conventionnelle » a en outre déjà été évaluée en termes de sédation par Kuusela *et al.* (2000 et 2001b). Ces auteurs ont ainsi montré qu'à 10 µg/kg la dexmedetomidine est à l'origine d'une sédation profonde permettant la réalisation de nombreux gestes thérapeutiques/diagnostiques sous sédation. Dans notre étude, ce groupe dexmedetomidine constitue le groupe référence en termes de sédation.

Parallèlement, le butorphanol connu pour son effet faiblement sédatif et son analgésie a été évalué à la dose de 0,2 mg/kg, qui correspond à une dose faible à modérée. Divers auteurs ont évalué les conséquences cliniques de doses comprises entre 0,1 et 0,4 mg/kg IV de butorphanol. Ce deuxième groupe constitue dans notre étude, le groupe dit « négatif » car à l'origine d'une sédation de faible intensité qui ne permet, le plus fréquemment pas, de mener à terme des examens complémentaires chez des animaux en bonne santé.

Enfin, le groupe test est soumis à une association butorphanol/dexmedetomidine. Le choix d'une dose de 2 µg/kg de dexmedetomidine a été réalisé dans le but de réduire les effets indésirables dose-dépendant des alpha-2-agonistes, tout en conservant l'effet de potentialisation de la sédation induite par le butorphanol.

Cette dose de 2 µg/kg de dexmedetomidine apparaît comme la dose classiquement recommandée en réanimation ; pour maintenir une certaine contention chimique des carnivores domestiques (Kuusela *et al.* (2000 et 2001b). En outre, l'intérêt d'évaluer les conséquences cliniques d'une telle dose réside dans le constat que cette très faible dose n'a, à ce jour, jamais été évaluée en terme de sédation et reste largement utilisée en pratique sans pour autant avoir fait l'objet d'une quelconque évaluation clinique bien menée.

II. Discussion des principaux résultats

Nous montrons qu'en termes de sédation, l'approche multimodale (butorphanol/dexmedetomidine) est à l'origine d'une sédation très satisfaisante permettant la réalisation dans de bonnes conditions d'examen sous sédation. Si la sédation obtenue par la combinaison apparaît plus intense qu'avec l'opioïde seul, elle n'en reste pas moins intense qu'avec une dose 5 fois plus élevée de dexmedetomidine.

De même, il apparaît que la combinaison butorphanol/dexmedetomidine à très faible dose induit significativement moins d'effets indésirables. En effet, une dose faible de dexmedetomidine est associée à une moindre hyperesthésie cliniquement identifiable, et à une moindre répercussion cardiovasculaire. Cela est attesté par le fait qu'à 2µg/kg combinée à 0,2 mg/kg de butorphanol, le pouls métatarsien reste perceptible à tout instant. Bien que très clinique, cette observation accrédite le fait qu'à cette dose, la vasoconstriction et/ou l'hypotension induite par les alpha-2-agonistes restent cliniquement non perceptibles, malgré une bradycardie qui s'installe précocement et durablement y compris à cette faible dose. Cette faible répercussion cardiovasculaire est en outre attestée par le fait que nous n'observons pas de majoration de la lactatémie, qui est un marqueur paraclinique d'hypoxie tissulaire.

La dexmedetomidine se lie aux récepteurs alpha-2 périphériques, au niveau des vaisseaux sanguins, et induit une vasoconstriction. Chez les chiens ayant reçu de la dexmedetomidine $\geq 20\mu\text{g/kg}$, cette vasoconstriction déclenche une hypertension d'installation rapide (2 à 10 minutes en IV) suivie d'un retour à des valeurs de base en 30 minutes en moyenne (Kuusela *et al.* (2001b)). En réponse à l'hypertension systémique fugace, une bradycardie profonde s'installe en quelques minutes (effet baroréflexe) et se prolonge (effet de sympatolyse).

Avec les alpha-2-agonistes, il est clairement établi que les effets recherchés et indésirables sont majoritairement dose-dépendants, il en va de même pour la durée des effets obtenus. Dans notre étude, il apparaît que la dose de 2µg/kg de dexmedetomidine associé à du butorphanol permet d'obtenir une sédation d'au moins trente minutes. Si notre étude ne permet pas d'évaluer exactement la durée de la combinaison, nous montrons qu'elle est d'une durée au moins suffisante, pour réaliser la majorité des actes thérapeutiques/diagnostiques requérant une sédation.

De plus, nous montrons que le recours à cette combinaison sédatrice n'induit pas de modification significative de divers paramètres biochimiques à l'exception de la glycémie. Cependant, diverses études ont montré que différents médicaments de la sédation étaient susceptibles de modifier les paramètres hématologiques et biochimiques du chat et du chien (Benson *et al.* (1984)). Ainsi, il apparaît que l'affirmation statistiquement pertinente, de la non modification des paramètres biochimiques et hématologiques, induite par l'association butorphanol/dexmedetomidine devrait faire l'objet d'une confirmation sur un effectif plus large que celui de notre étude. Cette nécessaire prudence d'interprétation est confirmée, par le fait que nous ne mettons pas en évidence une hyperglycémie ou une hyperkaliémie significatives à la suite de l'administration de dexmedetomidine à 10 µg/kg. Or, de nombreuses données de la littérature (Benson *et al.* (1984)) attestent sans débat, l'existence de ces répercussions endocrino-métaboliques pharmacologiquement induites par les alpha-2-agonistes.

Concernant l'évolution de la glycémie, dans les trois groupes, il est possible que l'observation réalisée résulte plus d'une hyperglycémie induite par le stress (état hypercatécholaminergique) de l'animal, plus que par l'effondrement de l'insulinémie. Cette hypothèse apparaît d'autant plus légitime, que l'hyperglycémie la plus intense est essentiellement observée dans le groupe butorphanol seul ; identifié comme à l'origine d'une très faible sédation.

Conclusion

Finalement, notre approche clinique randomisée double aveugle suggère que l'association butorphanol/dexmedetomidine à faible dose est cliniquement pertinente, pour obtenir une sédation de qualité et sans pour autant induire un cortège d'effets indésirables majeurs, en tout cas, moins intenses que lors d'une sédation avec les alpha-2-agonistes à dose habituelle.

Au regard de l'efficacité sédatrice et de la plus grande sécurité de l'association, il apparaît souhaitable, de promouvoir en clinique une approche multimodale plus qu'une démarche en monothérapie dans le cadre de la sédation du chien ou du chat.

Si nous montrons la pertinence de l'association, il semble cependant nécessaire de prolonger ce travail afin de parfaitement valider ses conséquences sur les paramètres hématologiques et biochimiques. Ce complément d'information paraît d'autant plus nécessaire, que la sédation est parfois envisagée pour réaliser des prélèvements sanguins afin d'établir le profil biochimique d'un animal. Cette étude initiale devra donc être prolongée par une approche de biologie clinique plus complète.

AGREMENT ADMINISTRATIF

Je soussigné, A. MILON, Directeur de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, certifie que

Mr Guillaume GALLE

a été admis(e) sur concours en : 2003 :

a obtenu son certificat de fin de scolarité le : 10 Juillet 2008.

n'a plus aucun stage, ni enseignement optionnel à valider.

AGREMENT SCIENTIFIQUE

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

Mr Guillaume GALLE

intitulée :

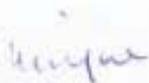
« De l'intérêt du butorphanol et de la dexmedetomidine lors de la sédation chez le chien. »



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



Vu :
~~Ex-Directeur~~
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
Professeur Alain MILON



Vu :
Le Président de la thèse :
Professeur Christian VIRENQUE

27 MAI 2009

Vu le :
Le Président
de l'Université Paul Sabatier
Professeur Gilles FOURTANIER



Bibliographie

1. Bateman S.W. et Parent J.M.

Clinical findings, treatment, and outcome of dogs with status epilepticus or cluster seizures: 156 cases (1990-1995).

J. Am. Vet. Med. Assoc., 1999, **215 (10)**, 1463-8.

2. Benson G.J., Thurmon J.C. *et al.*

Effect of xylazine hydrochloride upon plasma, glucose and serum insulin concentrations in adult pointer dogs.

J. Am. Anim. Hosp. Assoc., 1984, **20**, 791-794

3. Bloor B.C. *et al.*

Hemodynamic and sedative effects of dexmedetomidine in dog.

J. Pharmacol. Exp. Ther., 1992, **263(2)**, 690-7.

4. Brunaud M.

Effets pharmacologiques de la morphine et des morphiniques chez les animaux domestiques.

Rec. Méd. Vét., 1986, **162 (12)**, 1421-8.

5. Cesselin F.

Les endorphines.

Rec. Méd. Vét., 1986, **162 (12)**, 1311-9.

6. Cornick J.L. et Hartsfield S.M.

Cardiopulmonary and behavioral effects of combinations of acepromazine/butorphanol and acepromazine/oxymorphone in dogs.

J. Am. Vet. Med. Assoc., 1992, **200 (12)**, 1952-6.

7. Coughlan M.G. *et al.*

Direct coronary and cerebral vascular responses to dexmedetomidine. Significance of endogenous nitric oxide synthesis.

Anesthesiology, 1992, **77(5)**, 998-1006.

8. Dyson D.H. et Atilola M.

A clinical comparison of oxymorphone-acepromazine and butorphanol-acepromazine sedation in dogs.

Vet. Surg., 1992, **21 (5)**, 418-21.

9. England G.C.W. et Watts N.

Effect of romifidine and romifidine-butorphanol for sedation in dogs.

Journal of Small Animal Practice, 1997, **38**, 561-564.

10. Flacke W.E. et J.W. *et al.*

Effects of dexmedetomidine on systemic and coronary hemodynamics in the anesthetized dog.

J. Cardiothorac. Vasc. Anesth., 1993, **7(1)**, 41-9.

11. Gómez-Villamandos R.J. *et al.*

Romifidine or medetomidine premedication before propofol-sevoflurane anaesthesia in dogs.

J. Vet. Pharmacol. Ther., 2005, **28(5)**, 489-93.

12. Gómez-Villamandos R.J. *et al.*

Dexmedetomidine or medetomidine premedication before propofol-desflurane anaesthesia in dogs.

J. Vet. Pharmacol. Ther., 2006a, **29(3)**, 157-63.

13. Gómez-Villamandos R.J. *et al.*

Comparison of romifidine and medetomidine pre-medication in propofol-isoflurane anaesthetised dogs.

J. Vet. Med. A. Physiol. Pathol. Clin. Med. 2006b, **53(9)**, 471-5.

14. Granholm M. *et al.*

Evaluation of the clinical efficacy and safety of intramuscular and intravenous doses of dexmedetomidine and medetomidine in dogs and their reversal with atipamezole.

Vet. Rec., 2007, **160**, 891-7.

15. Grimm K.A. *et al.*

Duration of nonresponse to noxious stimulation after intramuscular administration of butorphanol, medetomidine, or a butorphanol-medetomidine combination during isoflurane administration in dogs.

Am. J. Vet. Res., 2000, **61(1)**, 42-7.

16. Hamlin R.L., *et al.*

Method of objective assessment of analgesia in the dog.

J. Vet. Pharmacol. Therap., 1988, **11**, 215-220

17. Haskins S.C.

Abdominal distension associated with xylazine use.

Mod. Vet. Pract., 1979, **60**, 433.

18. Haskins S.C., Patz J.D. et Farver T.B.

Xylazine and xylazine-ketamine in dogs.

Am. J. Vet. Res., 1986, **47(3)**, 636-642.

19. Hayashi K. *et al.*

Comparison of sedative effects induced by medetomidine, medetomidine-midazolam and medetomidine-butorphanol in Dogs.

J. Vet. Med. Sci., 1994, **56 (5)**, 951-956.

20. Hellyer P.W. *et al.*

Comparison of opioid and alpha-2 adrenergic receptor binding in horse and dog brain using radioligand autoradiography.

Vet. Anaesth. Analg., 2003, **30(3)**, 172-82.

21. Heymann M.A. *et al.*

Blood flow measurements with radionuclide-labeled particles.

Prog. Cardiovasc. Dis. 1977, **20(1)**, 55-79.

22. Housmans P.R.

Effects of dexmedetomidine on contractility, relaxation, and intracellular calcium transients of isolated ventricular myocardium.

Anesthesiology, 1990, **73(5)**, 919-22.

23. Kernbaum S. *et al.*

Dictionnaire de médecine. 6ème édition. Paris : Flammarion Médecine Science, 1998, 1030p.

24. Klepper I.D. *et al.*

Respiratory function following nalbuphine and morphine in anaesthetized man.

Br. J. Anaesth., 1986, **58(6)**, 625-9.

25. Ko J.C. *et al.*

Comparison of sedative and cardiorespiratory effects of medetomidine and medetomidine-butorphanol combination in dogs.

Am. J. Vet. Res., 1996, **57(4)**, 535-40.

26. Ko J.C., Fox S.M. et Mandsager R.E.

Sedative and cardiorespiratory effects of medetomidine, medetomidine-butorphanol, and medetomidine-ketamine in dogs.

J. Am. Vet. Med. Assoc., 2000, **216(10)**, 1578-83.

27. Kuo W-C. et Keegan R.D.

Comparative cardiovascular, analgesic, and sedative effects of medetomidine, medetomidine-hydromorphone, and medetomidine-butorphanol in dogs.

Am. J. Vet. Res., 2004, **65 (7)**, 931-937.

28. Kuusela E. *et al.*

Clinical effects and pharmacokinetics of medetomidine and its enantiomers in dogs.

J. vet. Pharmacol. Therap., 2000, **23**, 15-20.

29. Kuusela E. *et al.*

Sedative, analgesic, and cardiovascular effects of levomedetomidine alone and in combination with dexmedetomidine in dogs.

Am. J. Vet. Res., 2001a, **62(4)**, 616-21.

30. Kuusela E. *et al.*

Comparison of medetomidine and dexmedetomidine as premedicants in dogs undergoing propofol-isoflurane anesthesia.

Am. J. Vet. Res., 2001b, **62(7)**, 1073-80.

31. Kuusela E. *et al.*

24-hour Holter-monitoring in the perianaesthetic period in dogs premedicated with dexmedetomidine.

Vet. J., 2002, **164(3)**, 235-9.

32. Lang S.M. *et al.*

Acetylpromazine administration : Its effect on canine haematology.

The Veterinary Record, 1979, **105**, 397-398.

33. Leppänen M.K. *et al.*

Clinical efficacy and safety of dexmedetomidine and buprenorphine, butorphanol or diazepam for canine hip radiography.

J. Small Anim. Pract., 2006, **47(11)**, 663-9.

34. Levionnois O.

La morphine au coeur de l'analgésie équine : les voies intra-articulaires et épidurales.

Th. : Med. Vet. : Nantes : 2003 ; n°076, 96p.

35. Muir W.W., Hubbell J.A.E. *et al.*

Handbook of Veterinary Anesthesia, 3rd edition, Mosby, 2000, 574p.

36. Murrell J.C. et Hellebrekers L.J.

Medetomidine and dexmedetomidine: a review of cardiovascular effects and antinociceptive properties in the dog.

Vet. Anaesth. Analg., 2005, **32(3)**, 117-27. Review.

37. Paddleford R. et Harvey R.C.

Alpha-2-agonists and antagonists.

Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract., 1999, **29(3)**, 737-45. Review.

38. Platt S.R. *et al.*

Comparison of plasma benzodiazepine concentrations following intranasal and intravenous administration of diazepam to dogs.

Am. J. Vet. Res., 2000, **61 (6)**, 651-4.

39. Pypendop H. et Verstegen J.P.

Cardiovascular effects of romifidine in dogs.

Am. J. Vet. Res., 2001, **62(4)**, 490-5.

40. Reisine T. et Pasternak G.

Analgésiques opioïdes et leurs antagonistes. *In* : GOODMAN'S et GILMAN'S, editors. *Bases pharmacologiques de l'utilisation des médicaments*. 9th edition. New York : McGraw-hill book company, 1996, 529-559.

41. Raekallio M.R. *et al.*

Effects of exercise-induced stress and dexamethasone on plasma hormone and glucose concentrations and sedation in dogs treated with dexmedetomidine.

Am. J. Vet. Res., 2005, **66(2)**, 260-5.

42. Roekaerts P.M., Prinzen F.W. et de Lange S.

Coronary vascular effects of dexmedetomidine during reactive hyperemia in the anesthetized dog.

J. Cardiothorac. Vasc. Anesth., 1996, **10(5)**, 619-26.

43. Romagnoli A. et Keats A.S.
Ceiling effect for respiratory depression by nalbuphine.
Clin. Pharmacol. Ther., 1980, **27(4)**, 478-85.
44. Roques B.P.
Pharmacologie des différentes classes de récepteurs opioïdes cérébraux.
Rec. Méd. Vét., 1986, **162 (12)**, 1321-1331.
45. Sano T. *et al.*
Clinical usefulness of propofol as an anesthetic induction agent in dogs and cats.
J. Vet. Med. Sci., 2003, **65(5)**, 641-3.
46. Sano T. *et al.*
Effects of midazolam-butorphanol, acepromazine-butorphanol and medetomidine on an induction dose of propofol and their compatibility in dogs.
J. Vet. Med. Sci., 2003b, **65(10)**, 1141-3.
47. Trim C.M.
Cardiopulmonary effects of butorphanol tartrate in dogs.
Am. J. Vet. Res., **44(2)**, 329-331.
48. Tyner C.L. *et al.*
Multicenter clinical comparison of sedative and analgesic effects of medetomidine and xylazine in dogs.
J. Am. Vet. Med. Assoc., 1997, **211(11)**, 1413-7.
49. Vähä-Vahe T.
Clinical evaluation of medetomidine, a novel sedative and analgesic drug for dogs and cats.
Acta Vet. Scand., 1989, **30**, 267-273.
50. Vainio O., Vähä-Vahe T. et Palmu L.
Sedative and analgesic effects of medetomidine in dogs.
J. Vet. Pharmacol. Ther., 1989a, **12(2)**, 225-31.

51. Vainio O. et Palmu L.

Cardiovascular and respiratory effects of medetomidine in dogs and influence of anticholinergics.

Acta. Vet. Scand., 1989b, **30(4)**, 401-8.

52. Waechter R.A.

Unusual reaction to acepromazine maleate in the dog.

J. Am. Vet. Med. Assoc., 1982, **180 (1)**, 73-74.

Toulouse, 2010

NOM : GALLE

Prénom : Guillaume

TITRE : DE L'INTERET DU BUTORPHANOL ET DE LA DEXMEDETOMIDINE LORS DE SEDATION CHEZ LE CHIEN.

RESUME :

En pratique canine, de nombreux actes requièrent une tranquillisation plus ou moins profonde de l'animal.

On recherche donc des protocoles qui engendrent à la fois une sédation profonde, une bonne analgésie et un minimum d'effets indésirables.

Cette étude, menée en double aveugle, compare les effets sédatifs, cardiovasculaires et respiratoires du butorphanol et de la dexmedetomidine employés seuls ou en association lors de sédation chez le chien. Elle suggère que l'association butorphanol/dexmedetomidine à faible dose est cliniquement pertinente, pour obtenir une sédation de qualité et sans pour autant induire un cortège d'effets indésirables majeurs, en tout cas, moins intenses que lors d'une sédation avec les alpha-2-agonistes à dose habituelle.

Au regard de l'efficacité sédatrice et de la plus grande sécurité de l'association, il apparaît souhaitable, de promouvoir en clinique une approche multimodale plus qu'une démarche en monothérapie dans le cadre de la sédation du chien ou du chat.

MOTS-CLES : BUTORPHANOL / ANESTHESIE / PREMEDICATION / SEDATION / ANALGESIE

TITLE: OF THE INTEREST OF BUTORPHANOL AND DEXMEDETOMIDINE DURING SEDATION OF THE DOG.

ABSTRACT:

In dog surgery, numerous acts require a more or less deep tranquillization of the animal.

Thus, the clinician is always eager to find protocols allowing a deep sedation and a good analgesia with minimum side effects.

This double blind study offers a comparison of sedative, cardiovascular and respiratory effects of butorphanol and dexmedetomidine used separately or jointly during sedation of the dog. It suggests that the butorphanol / dexmedetomidine association at low doses is clinically relevant in order to obtain a good sedation with no major deleterious effects, or at least with lower side-effects than during a sedation involving alpha-2-agonists at the usual doses.

Given the sedative efficiency and the improved safety offered by the butorphanol-dexmedetomidine combination, promoting a multimodal approach rather than a monotherapeutic approach in private practice for the sedation of dogs or cats should be considered.

KEY WORDS: BUTORPHANOL / ANESTHESIA / PRE-ANESTHESIA / SEDATION / ANALGESIA