



HAL
open science

Effet de l'administration des molécules usuelles en anesthésie des carnivores domestiques - Elaboration d'un modèle de simulation pharmacocinétique / pharmacodynamique simplifié

Marine Laporte

► **To cite this version:**

Marine Laporte. Effet de l'administration des molécules usuelles en anesthésie des carnivores domestiques - Elaboration d'un modèle de simulation pharmacocinétique / pharmacodynamique simplifié. Médecine vétérinaire et santé animale. 2020. dumas-04781959

HAL Id: dumas-04781959

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04781959v1>

Submitted on 14 Nov 2024

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

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

Copyright

Année 2020

**EFFETS DE L'ADMINISTRATION DES
MOLÉCULES USUELLES EN ANESTHÉSIE DES
CARNIVORES DOMESTIQUES**

—

**ÉLABORATION D'UN MODÈLE DE SIMULATION
PHARMACOCINÉTIQUE/PHARMACODYNAMIQUE
SIMPLIFIÉ**

THÈSE

pour obtenir le diplôme d'État de

DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

présentée et soutenue publiquement devant

la Faculté de Médecine de Créteil (UPEC)

le 23 juillet 2020

par

Marine, Élisabeth, Gwenaëlle LAPORTE

sous la direction de

Matthias KOHLHAUER

Président	M. Jean-Michel PAWLOTSKY	Professeur à la Faculté de Médecine de CRÉTEIL
1 ^{er} Assesseur	M. Matthias KOHLHAUER	Maître de Conférences à l'EnvA
2 nd Assesseur	M. Henry CHATEAU	Professeur à l'EnvA

Liste des membres du corps enseignant



Directeur : Pr Christophe Degueurce

Directeur des formations : Pr Henry Chateau

Directrice de la scolarité et de la vie étudiante : Dr Catherine Colmin

Directeurs honoraires : MM. Les Professeurs C. Pilet, B. Toma, A.-L. Parodi, R. Morailon, J.-P. Cotard, J.-P. Mialot & M. Gogny

Département d'Élevage et de Pathologie des Équidés et des Carnivores (DEPEC)

Chef du département : Pr Grandjean Dominique - Adjoint : Pr Blot Stéphane

<p>Unité pédagogique d'anesthésie, réanimation, urgences, soins intensifs</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dr Fernandez Parra Rocio, Maître de conférences associée - Pr Verwaerde Patrick* <p>Unité pédagogique de clinique équine</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pr Audigé Fabrice - Dr Bertoni Léila, Maître de conférences - Dr Bourzac Céline, Chargée d'enseignement contractuelle - Dr Coudry Virginie, Praticien hospitalier - Pr Denoix Jean-Marie - Dr Giraudet Aude, Praticien hospitalier - Dr Jacquet Sandrine, Praticien hospitalier - Dr Mespoulhès-Rivière Céline, Praticien hospitalier* - Dr Moiroud Claire, Praticien hospitalier - Dr Tanquerel Ludovic, Chargé d'enseignement contractuel <p>Unité pédagogique de médecine et imagerie médicale</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dr Benchekroun Ghita, Maître de conférences - Pr Blot Stéphane* - Dr Canonne-Guibert Morgane, Maître de conférences - Dr Freiche-Legros Valérie, Praticien hospitalier - Dr Maurey-Guénec Christelle, Maître de conférences 	<p>Unité pédagogique de médecine de l'élevage et du sport</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dr Cabrera Gonzales Joaquin, Chargé d'enseignement contractuel - Dr Fontbonne Alain, Maître de conférences - Pr Grandjean Dominique* - Dr Hoummady Sara, Chargée d'enseignement contractuelle - Dr Maenhoudt Cindy, Praticien hospitalier - Dr Nudelmann Nicolas, Maître de conférences - Dr Ribeiro dos Santos Natalia, Praticien hospitalier <p>Unité pédagogique de pathologie chirurgicale</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dr Decambrou Adeline, Maître de conférences - Pr Fayolle Pascal - Dr Manassero Mathieu, Maître de conférences - Pr Viateau-Duval Véronique* <p>Discipline : cardiologie</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pr Chetboul Valérie - Dr Saponaro Vittorio, Praticien hospitalier <p>Discipline : ophtalmologie</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dr Chahory Sabine, Maître de conférences <p>Discipline : nouveaux animaux de compagnie</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dr Pignon Charly, Praticien hospitalier - Dr Volait Laetitia, Praticien hospitalier
---	---

Département des Productions Animales et de Santé Publique (DPASP)

Chef du département : Pr Millemann Yves - Adjoint : Pr Dufour Barbara

<p>Unité pédagogique d'hygiène, qualité et sécurité des aliments</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dr Bolnot François, Maître de conférences - Pr Cartier Vincent - Dr Gauthier Michel, Maître de conférences associé - Dr Mîmel Narjes, Chargée d'enseignement contractuelle <p>Unité pédagogique de maladies réglementées, zoonoses et épidémiologie</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dr Crozet Guillaume, Chargé d'enseignement contractuel - Pr Dufour Barbara* - Pr Haddad/Hoang-Xuan Nadia - Dr Rivière Julie, Maître de conférences <p>Unité pédagogique de pathologie des animaux de production</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pr Adjou Karim - Dr Belbis Guillaume, Maître de conférences* - Dr Delsart Maxime, Maître de conférences associé - Pr Millemann Yves - Dr Plassard Vincent, Praticien hospitalier - Dr Ravary-Plumioën Bérangère, Maître de conférences 	<p>Unité pédagogique de reproduction animale</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dr Constant Fabienne, Maître de conférences* - Dr Denis Marine, Chargée d'enseignement contractuelle - Dr Desbois Christophe, Maître de conférences (rattaché au DEPEC) - Dr Mauffré Vincent, Maître de conférences <p>Unité pédagogique de zootechnie, économie rurale</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dr Arné Pascal, Maître de conférences - Dr Barassin Isabelle, Maître de conférences - Pr Bossé Philippe* - Dr De Paula Reis Alline, Maître de conférences - Pr Grimard-Ballif Bénédicte - Pr Ponter Andrew <p>Rattachée DPASP</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dr Wolgust Valérie, Praticien hospitalier
---	---

Département des Sciences Biologiques et Pharmaceutiques (DSBP)

Chef du département : Pr Desquilbet Loïc - Adjoint : Pr Pilot-Storck Fanny

<p>Unité pédagogique d'anatomie des animaux domestiques</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dr Boissady Emilie, Chargée d'enseignement contractuelle - Pr Chateau Henry - Pr Crevier-Denoix Nathalie - Pr Robert Céline* <p>Unité pédagogique de bactériologie, immunologie, virologie</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pr Boulouis Henri-Jean - Pr Eloit Marc - Dr Lagrée Anne-Claire, Maître de conférences - Pr Le Poder Sophie - Dr Le Roux Delphine, Maître de conférences* <p>Unité pédagogique de biochimie, biologie clinique</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pr Bellier Sylvain* - Dr Deshuillers Pierre, Maître de conférences - Dr Lagrange Isabelle, Praticien hospitalier <p>Unité pédagogique d'histologie, anatomie pathologique</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dr Cordonnier-Lefort Nathalie, Maître de conférences - Pr Fontaine Jean-Jacques - Dr Laloy Eve, Maître de conférences - Dr Reyes-Gomez Edouard, Maître de conférences* <p>Unité pédagogique de management, communication, outils scientifiques</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mme Conan Muriel, Professeur certifié (Anglais) - Pr Desquilbet Loïc, (Biostatistique, Epidémiologie) - Dr Legrand Chantal, Maître de conférences associée - Dr Maignac Geneviève, Maître de conférences* - Dr Rose Hélène, Maître de conférences associée 	<p>Unité de parasitologie, maladies parasitaires, dermatologie</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dr Blaga Radu, Maître de conférences (rattaché au DPASP) - Dr Briand Amaury, Assistant d'Enseignement et de Recherche Contractuel (rattaché au DEPEC) - Dr Cochet-Faivre Noëlle, Praticien hospitalier (rattaché au DEPEC) - Pr Guillot Jacques* - Dr Polack Bruno, Maître de conférences - Dr Risco-Castillo Veronica, Maître de conférences <p>Unité pédagogique de pharmacie et toxicologie</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dr Kohlhauser Matthias, Maître de conférences - Dr Perrot Sébastien, Maître de conférences* - Pr Tissier Renaud <p>Unité pédagogique de physiologie, éthologie, génétique</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dr Chevallier Lucie, Maître de conférences (Génétique) - Dr Crépeaux Guillemette, Maître de conférences (Physiologie, Pharmacologie) - Pr Gilbert Caroline (Ethologie) - Pr Pilot-Storck Fanny (Physiologie, Pharmacologie) - Pr Tiret Laurent (Physiologie, Pharmacologie)* - Dr Titeux Emmanuelle (Ethologie), Praticien hospitalier <p>Discipline : éducation physique et sportive</p> <ul style="list-style-type: none"> - M. Philips Pascal, Professeur certifié
---	--

* responsable d'unité pédagogique

Professeurs émérites : Pr Combrisson Hélène, Pr Enriquez Brigitte, Pr Panthier Jean-Jacques, Pr Paragon Bernard.

Remerciements

Au Président du Jury de cette thèse, Professeur à la Faculté de Médecine de Créteil,

qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence de mon jury de thèse. Hommage respectueux.

À M. Matthias KOHLHAUER, Professeur à l'EnvA,

qui a cru en ce projet et a grandement contribué à sa réalisation. Pour les heures passées à améliorer le modèle, sa disponibilité et son implication dans ce travail. Remerciements les plus sincères.

À M. Henry CHATEAU, Professeur à l'EnvA,

qui m'a fait l'honneur d'accepter d'être assesseur de ma thèse. Remerciements les plus sincères.

À mes parents, mon frère, ma famille et mes amis, d'avoir été là et de m'avoir toujours soutenue. Merci du fond du cœur.

Table des matières

Liste des figures.....	4
Liste des tableaux	7
Liste des abréviations.....	8
Introduction	9
Première partie – Modélisation en pharmacologie.....	11
A. Pharmacocinétique	11
1. L'absorption	11
2. La distribution	11
3. Métabolisme et élimination.....	12
B. Pharmacodynamie	12
1. Définitions.....	12
a. Les agonistes	12
b. Les antagonistes.....	12
2. Paramètres pharmacodynamiques	13
a. Affinité... ..	13
b. Efficacité	13
c. Puissance.....	13
C. Notions de modèles pharmacocinétiques et pharmacodynamiques	13
1. Modélisation pharmacocinétique.....	13
2. Modélisation pharmacodynamique	16
3. Modèle de liaison	17
4. Application au présent projet	18
D. Conclusion.....	19
Deuxième partie : Étude spéciale des molécules utilisées en anesthésie	21
A. Les différents récepteurs impliqués lors d'une anesthésie	21
1. Les récepteurs GABA	21
2. Les récepteurs NMDA.....	22
3. Les récepteurs adrénergiques	23
a. Les récepteurs $\alpha 1$	23
b. Les récepteurs $\alpha 2$	24
c. Les récepteurs $\beta 1$	24
d. Les récepteurs $\beta 2$	24
4. Les récepteurs dopaminergiques.....	24
5. Les récepteurs cholinergiques	25
a. Les récepteurs nicotiniques	25
b. Les récepteurs muscariniques	25
6. Récepteurs aux opiacés	25
B. Les molécules utilisées en anesthésie vétérinaire	26
1. Les phénothiazines	26
a. Généralités.....	26
b. Paramètres pharmacocinétiques	27
c. Effets sur les paramètres physiologiques	28
d. Modélisation pharmacodynamique.....	28
2. Les $\alpha 2$ -agonistes.....	28
a. Généralités.....	28
b. Paramètres pharmacocinétiques	29
c. Effets sur les paramètres physiologiques	29
d. Contre-indications et précautions d'utilisation	30
e. Modélisation pharmacodynamique.....	30

3. Les benzodiazépines	30
a. Généralités.....	30
b. Paramètres pharmacocinétiques	30
c. Effets sur les paramètres physiologiques.....	32
d. Contre-indications et précautions d'utilisation	32
e. Modélisation pharmacodynamique.....	32
3. Les dissociatifs.....	33
a. Généralités.....	33
b. Paramètres pharmacocinétiques	33
c. Effets sur les paramètres physiologiques.....	34
d. Contre-indications et précautions d'utilisation	34
e. Modélisation pharmacodynamique.....	34
4. Les opiacés	34
a. Généralités.....	34
b. Paramètres pharmacocinétiques	35
c. Effets sur les paramètres physiologiques.....	39
d. Contre-indications et précautions d'utilisation	39
e. Modélisation pharmacodynamique.....	39
5. Les agents d'induction	40
a. Généralités.....	40
b. Paramètres pharmacocinétiques	41
c. Effets sur les paramètres physiologiques.....	42
d. Contre-indications et précautions d'utilisation	42
e. Modélisation pharmacodynamique.....	43
6. Les anti-cholinergiques	43
a. Généralités.....	43
b. Paramètres pharmacocinétiques	43
c. Effets sur les paramètres physiologiques.....	44
d. Contre-indications et précautions d'utilisation	45
e. Modélisation pharmacodynamique.....	45
7. Les agonistes adrénergiques.....	45
a. Généralités.....	45
b. Paramètres pharmacocinétiques	45
c. Effets sur les paramètres physiologiques.....	48
d. Contre-indications et précautions d'utilisation	49
e. Modélisation pharmacodynamique.....	49
8. Les antidotes.....	50
a. Généralités.....	50
b. Paramètres pharmacocinétiques	50
c. Effets sur les paramètres physiologiques.....	53
d. Contre-indications et précautions d'utilisation	53
9. Les anesthésiques volatils	53
a. Généralités.....	53
b. Paramètres pharmacocinétiques	53
c. Effets sur les paramètres physiologiques.....	55
d. Contre-indications et précautions d'utilisation	56
e. Modélisation pharmacodynamique.....	56
Troisième partie – Réalisation d'un modèle interactif	57
A. Principe du modèle physiologique.....	57
1. Appareil cardiovasculaire	57
a. La fréquence cardiaque	58
b. Le volume d'éjection systolique.....	58
c. Le débit cardiaque.....	58
d. Les résistances périphériques	58
e. La pression artérielle systémique.....	58
f. La régulation intrinsèque par le baroréflexe	59
g. Influence des molécules sur la fonction cardiovasculaire.....	61

h. Modélisation de l'interface.....	63
2. <i>Appareil respiratoire</i>	64
a. La fréquence respiratoire	64
b. La pression partielle en CO ₂	65
c. Influence des molécules sur la fonction respiratoire.....	65
d. Modélisation du tracé de apnoigramme.....	66
3. <i>La profondeur de l'anesthésie</i>	66
a. La vigilance	66
b. La douleur	67
B. Réalisation du modèle en langage Python	67
1. <i>Fonctionnement général du programme</i>	67
2. <i>L'initialisation</i>	68
3. <i>L'interface graphique</i>	69
a. Graphic User Interface	69
b. Interface	70
4. <i>Les molécules</i>	71
a. Le modèle d'administration simple.....	72
b. Les administrations par perfusion continue par voie intraveineuse	73
c. L'anesthésie volatile	74
5. <i>Les fichiers de calcul</i>	75
6. <i>Le « main »</i>	76
C. Programmation du microcontrôleur Arduino®	76
1. <i>Fonctionnement général d'un circuit Arduino®</i>	76
a. L'élaboration de circuits électriques	76
b. L'environnement de développement intégré	77
2. <i>La détection des molécules</i>	77
a. Matériel.....	77
b. Le montage du circuit.....	78
c. Programmation du microcontrôleur	78
3. <i>La régulation des agents inhalés</i>	80
a. Matériel.....	80
b. Le montage du circuit.....	80
c. Programmation du microcontrôleur	81
4. <i>L'éveil du patient</i>	83
a. Matériel.....	83
b. Le montage du circuit.....	83
c. Programmation du microcontrôleur	83
D. Perspectives d'évolution	84
1. <i>Implémentation du modèle</i>	84
a. La modélisation des molécules	84
b. La modélisation du patient	84
2. <i>Mise en place d'un atelier à destination des étudiants vétérinaires</i>	85
Conclusion	87
Liste des références bibliographiques	89
Annexe : Montage du circuit Arduino®	93

Liste des figures

Figure 1. Représentation schématique d'un modèle monocompartimental (Grimm <i>et al.</i> , 2015)....	14
Figure 2. Représentation graphique de la relation dose-effet selon la relation de Hill	17
Figure 3. Concept et intérêt des modèles PK/PD (Riviere et Papich, s. d.)	18
Figure 4. Structure du récepteur GABA _A et ses sites de fixation (Cortelli <i>et al.</i> , 2005)	22
Figure 5. Structure et sites de fixation du récepteur NMDA (Grimm <i>et al.</i> , 2015)	23
Figure 6. Évolution de la concentration plasmatique en acépromazine après une administration par voie intramusculaire	27
Figure 7. Évolution de la concentration plasmatique en dexmédétomidine après une administration par voie intramusculaire	29
Figure 8. Évolution de la concentration plasmatique en diazépam (—) et en midazolam (—) après une administration par voie intraveineuse à 0.1 mg/kg chez le chien	31
Figure 9. Évolution de la concentration plasmatique en kétamine après une administration par voie intraveineuse à 5 mg/kg chez le chien.....	33
Figure 10. Évolution de la concentration plasmatique en morphine après une administration par voie intraveineuse à 0.3 mg/kg chez le chien.....	36
Figure 11. Évolution de la concentration plasmatique en méthadone après une administration par voie intraveineuse à 0.4 mg/kg chez le chien	36
Figure 12. Évolution de la concentration plasmatique en fentanyl après une administration par voie intraveineuse à 10 µg/kg chez le chien.....	37
Figure 13. Évolution de la concentration plasmatique en buprénorphine après une administration par voie intraveineuse à 10 µg/kg chez le chien	38
Figure 14. Évolution de la concentration plasmatique en butorphanol à 0.2 mg/kg après une administration par voie intraveineuse chez le chien.....	38
Figure 15. Évolution de la concentration plasmatique en propofol (—) et en alfaxalone (—) après une administration par voie intraveineuse à 0.1 mg/kg chez le chien	42
Figure 16. Évolution de la concentration plasmatique en atropine à 0.03 mg/kg (—) et en glycopyrrolate à 5 µg/kg (—) après une administration par voie intraveineuse chez le chien.....	44
Figure 17. Évolution de la concentration plasmatique en adrénaline à 10 µg/kg après une administration par voie intraveineuse chez le chien.....	46
Figure 18. Modélisation de la concentration plasmatique de noradrénaline lors d'une administration en perfusion continue à 0.5 µg/kg/min par voie intraveineuse chez le chien pendant 15 minutes..	46

Figure 19. Modélisation de la concentration plasmatique de dobutamine lors d'une administration en perfusion continue à 2 µg/kg/min par voie intraveineuse chez le chien pendant 15 minutes.....	47
Figure 20. Évolution de la concentration plasmatique en éphédrine à 0.1 mg/kg après une administration par voie intraveineuse chez le chien.....	48
Figure 21. Évolution de la concentration plasmatique en atipamézole à 0.025 mg/kg (—) après une administration par voie intramusculaire chez le chien.....	51
Figure 22. Évolution de la concentration plasmatique en flumazénil à 0.01 mg/kg (—) après une administration par voie intraveineuse chez le chien.....	52
Figure 23. Évolution de la concentration plasmatique en naloxone à 0.01 mg/kg (—) après une administration par voie intraveineuse chez le chien.....	52
Figure 24. Modélisation de l'efficacité respiratoire selon la fréquence respiratoire.....	54
Figure 25. Évolution de la pression partielle en isoflurane dans les alvéoles lors d'une administration continue d'isoflurane à 1.63% du débit de gaz frais et après arrêt de l'isoflurane à 60 minutes chez le chien.....	55
Figure 26. Modélisation de la régulation de la fréquence cardiaque en fonction de la PA _M	60
Figure 27. Représentation graphique de l'hystérésis.....	61
Figure 28. Modélisation du tracé ECG selon l'équation précédente.....	63
Figure 29. Modélisation de la courbe de saturation selon l'équation précédente.....	64
Figure 30. Représentation graphique de la modélisation de la courbe du capnogramme.....	66
Figure 31. Schéma explicatif du fonctionnement général du programme et des relations entre les différents fichiers.....	67
Figure 32. Initialisation des variables. Capture d'écran de l'environnement de développement Spyder®.....	68
Figure 33. Initialisation des variables contenant la concentration de leur molécule respective. Capture d'écran de l'environnement de développement Spyder®.....	69
Figure 34. Écran de monitoring réalisé grâce aux fichiers gui.py et interface.py.....	70
Figure 35. Extrait de la fonction retranslateUi du fichier gui.py.....	70
Figure 36. Tracés ECG (a) et de la saturation (b). Capture d'écran de l'interface.....	71
Figure 37. Tracer du capnogramme. Capture d'écran de l'interface.....	71
Figure 38. Fonction adrenaline() modélisant l'évolution de la concentration au cours du temps. Capture d'écran de la console d'édition.....	72
Figure 39. Programmation des fonctions simulant l'administration d'une perfusion continue. Capture d'écran de l'environnement de développement.....	73

Figure 40. Schéma explicatif du fonctionnement de la fonction isoflurane().....	74
Figure 41. Programmation de la fonction isoflurane_arret(). Capture d'écran de l'environnement de développement.....	75
Figure 42. Modélisation des interactions entre les molécules. Capture d'écran de l'environnement de développement.....	75
Figure 43. Schéma d'une carte Arduino® réalisé avec le logiciel Fritzing®	77
Figure 44. (a) Lecteur NFC (image : forum Arduino),.....	77
Figure 45. Schématisation du circuit intégrant le lecteur NFC (en haut à droite) réalisée avec le logiciel Fritzing®.....	78
Figure 46. Configuration du lecteur NFC et de ses tags associés. Capture d'écran de l'environnement de développement Arduino IDE	79
Figure 47. Programme Arduino permettant l'écriture sur le port série après détection par le lecteur NFC. Capture d'écran de l'environnement de développement.....	79
Figure 48. (a) Potentiomètre (source : mouser), (b) encodeur rotatif (source : RS online), (c) Écran 4 fois 7 segments (source : Banggood)	80
Figure 49. Schématisation du circuit intégrant le potentiomètre (à gauche), l'encodeur rotatif (en haut) et l'écran (en-dessous) réalisée avec le logiciel Fritzing®.....	81
Figure 50. Programme Arduino permettant la modulation du débit d'oxygène. Capture d'écran de l'environnement de développement.....	82
Figure 51. Programme Arduino permettant la modulation du débit d'isoflurane. Capture d'écran de l'environnement de développement.....	82
Figure 52. Schématisation du circuit intégrant la LED (en haut) réalisée avec le logiciel Fritzing®.....	83
Figure 53. (a) Programmation de la lecture du port série (b) Définition de la fonction clignote() Capture d'écran de l'environnement de développement Arduino IDE	84

Liste des tableaux

Tableau 1. Les effets des dérivés morphiniques sur les différents récepteurs opioïdes. + : agoniste, (+) agoniste partiel, - : antagoniste (Riviere et Papich, s. d.).....	26
Tableau 2. Récapitulatif des constantes EC_{50} et E_{max} utilisées lors de la modélisation des divers effets pharmacodynamiques des opiacés.....	40
Tableau 3. Récapitulatif des constantes EC_{50} et E_{max} utilisées lors de la modélisation des divers effets pharmacodynamiques des agonistes adrénergiques	49

Liste des abréviations

AC : adénylate cyclase

ADH : hormone anti-diurétique

AMPc : adénosine mono-phosphate cyclique

ECG : électrocardiogramme

ETCO₂ : end tidal CO₂

FC : fréquence cardiaque

FR : fréquence respiratoire

GABA : acide γ -aminobutyrique

GND : terre (ground)

GUI : graphic user interface

NFC : Near Field Communication – Communication en champ proche

NMDA : acide *N*-méthyl-D-aspartate

PD : pharmacodynamie

PK : pharmacocinétique

PKA : phosphokinase A

VCC : Voltage Common Collector – Alimentation tension continue

VES : volume d'éjection systolique

Introduction

La pratique d'une anesthésie générale est l'une des compétences définies par le référentiel de diplôme vétérinaire. Elle fait partie de la macrocompétence « Soigner et traiter » et constitue l'un des « day-one skills » requis pour la formation des étudiants vétérinaire. La gestion d'une anesthésie est un acte pratiqué quotidiennement en pratique libérale. Elle reste toutefois un domaine complexe, qui nécessite une bonne maîtrise de nombreuses notions théoriques et pratiques fondamentales.

Toute anesthésie comprend un risque pour le patient, à mettre en relation avec son statut clinique, son âge, sa race ou ses éventuelles pathologies par exemple. Il conviendra donc de prendre en considération tous ces facteurs afin d'adapter au mieux la prise en charge anesthésique et ainsi minimiser le risque.

L'enseignement de l'anesthésie dans le cursus des Écoles vétérinaires se limite généralement à une approche théorique des différentes familles de molécules sans réelle application avant de réaliser les rotations cliniques au service d'anesthésie, consistant à établir des protocoles et surveiller l'anesthésie de véritables patients. Afin de faciliter l'apprentissage de cette discipline tout en limitant le risque pour les animaux traités, nous avons choisi de développer un logiciel de simulation de l'anesthésie à destination des étudiants vétérinaire.

La création d'un programme de simulation présente l'intérêt majeur de permettre aux étudiants de se familiariser avec les différents paramètres monitorés lors de l'anesthésie, de leurs variations et de leur signification. Il permet également de visualiser les effets de l'administration de diverses molécules sur les appareils cardio-respiratoires et sur la modification des constantes vitales. Enfin, il permet d'apprendre à réagir face aux situations rencontrées classiquement au cours de l'anesthésie et d'acquérir les bons réflexes.

Au cours de ce mémoire, nous présenterons successivement les différentes méthodes de modélisation utilisées en pharmacologie puis les effets de molécules les plus courantes. Enfin, nous présenterons le logiciel développé dans le contexte de cette thèse.

Première partie – Modélisation en pharmacologie

Afin de modéliser les effets des molécules utilisées lors d'anesthésie vétérinaire, il est nécessaire de pouvoir caractériser le comportement d'une molécule au sein de l'organisme. On distingue classiquement deux mécanismes distincts à modéliser. La pharmacocinétique, qui permet de prédire l'évolution de la concentration plasmatique au cours du temps d'une molécule donnée et la pharmacodynamie, qui décrit l'interaction de cette molécule avec ses cibles et ses effets à l'échelle de l'organisme (Grimm *et al.*, 2015 ; Riviere et Papich, s. d.).

Dans un premier temps, nous décrivons ici les grands principes de la pharmacocinétique et pharmacodynamie puis les méthodes de modélisation associées.

A. Pharmacocinétique

L'étude de la pharmacocinétique consiste à caractériser l'évolution de la concentration plasmatique d'une molécule au cours du temps. Afin de décrire cette évolution, il convient de séparer cette étude en quatre étapes distinctes qui correspondent à chacune des processus physiologiques aboutissant à des variations de la concentration plasmatique d'une molécule au cours du temps. Ces quatre étapes correspondent respectivement à l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination.

1. L'absorption

L'absorption correspond au passage de la molécule depuis son lieu d'administration jusque dans la circulation sanguine. De nombreuses voies d'administration existent chez les carnivores domestiques mais seules seront abordées celles utilisées lors de l'anesthésie. En effet, pour la majorité des molécules décrites dans cette modélisation, l'administration est réalisée par voie intraveineuse, mais certaines molécules sont administrées par voie intramusculaire, ou encore par voie respiratoire, comme pour l'isoflurane.

Afin de caractériser l'absorption, on utilise classiquement la notion de biodisponibilité, notée F qui correspond au pourcentage de la dose administrée qui gagne la circulation sanguine.

2. La distribution

La distribution correspond au passage de la molécule depuis la circulation sanguine, jusqu'aux différents tissus de l'organisme, notamment à son site d'action. Elle dépend donc de la faculté de la molécule à traverser les membranes (taille, liposolubilité, forme ionisée), de la perfusion sanguine des différents tissus et de la capacité de la molécule de se lier aux protéines plasmatiques (Grimm *et al.*, 2015 ; Riviere et Papich, s. d.).

Afin de caractériser la distribution, on utilise la notion de volume de distribution, notée V_d . Ce volume est une grandeur virtuelle, définie comme la constante de proportionnalité reliant la dose administrée par voie intraveineuse et la concentration initiale obtenue. En considérant l'organisme comme un compartiment unique, le volume de distribution représenterait alors le volume de ce

compartiment. Sa valeur est propre à une molécule donnée et caractérise l'étendue de sa distribution tissulaire (Grimm *et al.*, 2015).

3. Métabolisme et élimination

Le métabolisme correspond aux différentes transformations que va subir la molécule dans l'organisme. Il comporte deux phases, une première consistant principalement en des réactions de réduction, oxydation et d'hydrolyse, et la seconde durant laquelle des réactions de conjugaison avec des groupements spécifiques ont lieu (Grimm *et al.*, 2015). L'élimination correspond au passage de la molécule considérée depuis le sang jusqu'au milieu extérieur. Dans le contexte de la modélisation pharmacocinétique, ces deux étapes correspondent à une disparition de la molécule du compartiment sanguin et ne peuvent être distinguées.

Afin de caractériser le métabolisme et l'élimination, on utilise la notion de clairance. Elle est notée *Cl* et représente la quantité de plasma épurée de la molécule par unité de temps. (Grimm *et al.*, 2015).

B. Pharmacodynamie

La pharmacodynamie consiste en l'étude de l'action d'une substance sur l'organisme. Elle permet de caractériser la relation dose-effet d'une molécule en prenant en compte les notions d'affinité et d'efficacité d'une molécule sur son récepteur.

1. Définitions

Un récepteur est une structure en trois dimensions possédant un site de liaison auquel un ligand peut venir se fixer et engendrer une réponse physiologique.

Les molécules utilisées en anesthésie sont considérées comme des ligands exogènes qui vont se fixer à la place des neurotransmetteurs, par exemple, qualifiés d'endogènes. Leur fixation peut avoir plusieurs effets.

a. Les agonistes

Les agonistes sont définis par une réponse caractéristique du récepteur sur lequel ils se fixent. On distingue les agonistes primaires des agonistes allostériques. En effet, les agonistes primaires se lient au même site de fixation que le ligand endogène, à la différence des agonistes allostériques, possédant un site de fixation au récepteur différent (Riviere et Papich, s. d.).

La notion d'agoniste partiel ou pur est à prendre en compte dans le cas notamment des morphiniques agissant sur le récepteur μ , comme détaillé dans la deuxième partie.

b. Les antagonistes

À l'inverse, les antagonistes ne déclenchent pas de réponse après leur fixation mais bloquent l'action des agonistes en empêchant leur fixation.

On distingue également les antagonistes compétitifs, qui vont se fixer sur le même récepteur que le ligand endogène, des antagonistes non compétitifs, qui vont inhiber une cascade de réactions aboutissant normalement à une réponse de type agoniste. Les antagonistes non compétitifs agissent

donc plus en amont et sont moins spécifiques que les antagonistes compétitifs (Grimm *et al.*, 2015 ; Riviere et Papich, s. d.).

2. Paramètres pharmacodynamiques

L'objectif de la pharmacodynamie est de décrire la relation existant entre la concentration d'une molécule et son ligand. On définit ainsi différents paramètres clefs que sont l'affinité, l'efficacité et la puissance d'un médicament vis-à-vis de son récepteur.

a. Affinité

L'affinité d'une molécule pour son récepteur dépend de sa structure chimique et de la structure du récepteur. L'affinité d'une molécule permet de caractériser la quantité de molécule liée à son récepteur pour une concentration donnée. On utilise un paramètre nommé constante de dissociation et notée K_d qui correspond à la concentration à laquelle 50% de la molécule est liée au récepteur et 50% de la molécule est à l'état libre.

b. Efficacité

L'efficacité d'une molécule est la capacité de cette molécule à produire un effet après sa liaison à un récepteur. Pour quantifier l'efficacité d'une molécule, on utilise la notion d'effet maximal, notée E_{max} , qui correspond à l'effet cellulaire produit lorsque 100% des récepteurs sont occupés par le ligand. Cette grandeur n'est jamais atteignable en pratique en raison de la loi d'action de masse qui stipule qu'une fraction (même infime) des récepteurs sera toujours libre.

Il est important de distinguer l'efficacité d'une molécule vis-à-vis de son récepteur de l'efficacité biologique. Ainsi, un antagoniste possède par définition un E_{max} égal à zéro (puisque aucun effet cellulaire n'est associé à la liaison à son récepteur) malgré un effet biologique non nul.

c. Puissance

La puissance est un paramètre hybride correspondant à la concentration de molécule produisant 50% de l'effet maximal vis-à-vis de son récepteur, notée EC_{50} . Cette notion est, en grande partie, liée au K_d de la molécule et plus une molécule sera affine pour son récepteur, plus son EC_{50} sera faible.

C. Notions de modèles pharmacocinétiques et pharmacodynamiques

Afin de pouvoir modéliser les effets d'une molécule à partir de son administration, il est nécessaire de modéliser d'une part la pharmacocinétique de la molécule et d'autre part de pouvoir lier sa concentration à un effet biologique (modélisation pharmacodynamique).

1. Modélisation pharmacocinétique

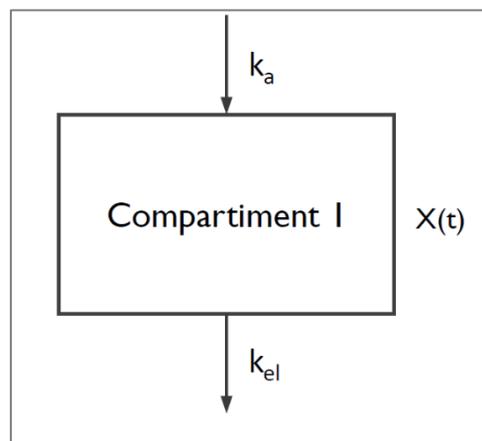
La modélisation pharmacocinétique consiste à considérer l'organisme comme une série de compartiments entre lesquels les molécules s'échangent selon des modalités définies par des constantes de transfert notées k . Il est ensuite possible de modéliser la concentration dans chacun des compartiments au cours du temps. Les compartiments sont considérés comme des entités homogènes où toute la molécule se distribue instantanément et de manière uniforme à l'ensemble

du compartiment. Lorsque que l'on souhaite modéliser des phénomènes de distribution à des tissus périphériques, on modélise l'organisme comme un ensemble de compartiments en série afin de pouvoir caractériser l'ensemble des transferts de matière entre les tissus. On distinguera alors les modèles monocompartimentaux des modèles bi- voire tricompartmentaux suivant le nombre de compartiments impliqués (Riviere et Papich, s. d.). Au cours de ce projet, nous avons modélisé la pharmacocinétique des molécules en utilisant un modèle monocompartimental aussi, seul ce modèle sera détaillé ici.

- *Modèle monocompartimental*

Dans le cadre d'un modèle monocompartimental, représenté **Figure 1**, on fait l'hypothèse que la phase de distribution aux tissus périphériques est instantanée après l'administration. On peut alors considérer que les seuls phénomènes entraînant une modification de la concentration de la molécule au cours du temps sont l'absorption de celle-ci et son élimination.

Figure 1. Représentation schématique d'un modèle monocompartimental (Grimm et al., 2015)



On notera alors la constante k_a la constante de transfert de matière depuis le lieu d'administration jusqu'au compartiment et k_{el} ou k_e la constante de transfert représentant l'élimination de la molécule. Puisque l'absorption est totale et instantanée dans le cadre d'une administration intraveineuse, nous présenterons séparément la modélisation après administration intraveineuse et par voie extravasculaire

- *Administration intraveineuse*

Après une administration intraveineuse, toute la dose est immédiatement et totalement absorbée. La constante k_a n'intervient donc pas. La seule constante à l'origine des modifications de quantité de médicament dans le compartiment au cours du temps sera donc la constante k_e . On peut montrer que, d'après la loi de Fick, la quantité de matière dans le compartiment suit donc la loi :

$$\frac{dX}{dt} = -k_e \times X$$

Avec X la quantité de matière dans le compartiment (en mg) à l'instant t et k_e la constante d'élimination de la molécule en min^{-1} .

En résolvant cette équation différentielle, il est possible de montrer que

$$X(t) = X_0 \times e^{-k_e \times t}$$

Avec X_0 la quantité de matière dans le compartiment à l'instant $t = 0$, c'est-à-dire, dans ce contexte, l'ensemble de la dose administré.

Il est ensuite possible de transformer cette équation afin d'obtenir une modélisation de la concentration $C(t)$ de la molécule en connaissant le volume du compartiment. Ce volume, noté V_d correspond au volume de distribution défini précédemment.

Ainsi, on a,

$$C(t) = \frac{X_0}{V_d} \times e^{-k_e \times t}$$

D'après la définition de V_d et puisque X_0 représente l'ensemble de la dose administrée, il est possible d'écrire,

$$C(t) = C_0 \times e^{-k_e \times t}$$

Avec C_0 la concentration mesurée dans le plasma à l'instant $t = 0$.

À partir de ce modèle, il est possible de calculer différents paramètres associés aux différentes étapes de la pharmacocinétique. Ainsi, la clairance, définie comme le volume de sang épuré d'une molécule donnée par unité de temps, peut être exprimée en fonction du volume de distribution et de la constante d'élimination de la façon suivante :

$$Cl = k_e \times V_d$$

Cl , la clairance totale en L/kg/min,

k_e , la constante d'élimination en min^{-1} ,

V_d , le volume de distribution en L/kg

Puisque la concentration plasmatique de la molécule au cours du temps suit une décroissance monoexponentielle, il est possible de calculer la demi-vie d'élimination plasmatique de d'après la formule suivante :

$$t_{1/2} = \frac{\ln(2)}{k_e}$$

- *Administration extravasculaire*

Bien que la majorité des molécules en anesthésie soit administrée par voie intraveineuse, il est possible d'utiliser des médicaments par voie intramusculaire ou sous-cutanée. Dans ce cas, il faut prendre en compte la phase d'absorption quantifiée par la constante k_a . L'équation différentielle incluant l'absorption s'écrit au moyen des deux équations différentielles suivantes :

$$\frac{dX}{dt} = k_a \times X_0 - k_e \times X$$

$$\frac{dX_0}{dt} = -k_a X_0$$

En intégrant ce système d'équations, on obtient :

$$X(t) = \frac{k_a F X_0}{k_a - k_e} \times (e^{-k_e \times t} - e^{-k_a \times t})$$

Avec $X(t)$, la quantité de molécule dans le compartiment à l'instant t et F la biodisponibilité de la molécule après administration extravasculaire.

En connaissant le volume de distribution V_d correspondant au volume du compartiment, il est possible d'obtenir une équation décrivant l'évolution des concentrations plasmatiques au cours du temps :

$$C(t) = \frac{k_a F X_0}{V_c (k_a - k_e)} \times (e^{-k_e \times t} - e^{-k_a \times t})$$

Cette équation est connue sous le nom d'équation de Bateman.

Ainsi donc, grâce aux outils de modélisation pharmacocinétique, il est possible de caractériser l'évolution de la concentration plasmatique d'une molécule après une administration intravasculaire ou extravasculaire. Il est à noter que ces équations permettent de décrire le comportement des molécules dans le cas où la phase de distribution est instantanée. La modélisation de la distribution nécessite une complexification du modèles monocompartimental décrit ici, que nous ne réaliserons pas dans le cadre de ce projet.

2. Modélisation pharmacodynamique

Une fois la concentration d'une molécule obtenue, elle doit être mise en relation avec l'intensité des effets à laquelle elle est associée. C'est l'objet de la modélisation pharmacodynamique qui permet d'associer à la concentration de la molécule au niveau du site d'action, un effet biologique. Il est possible de modéliser cette relation dose-effet à l'aide de l'équation de Hill, en utilisant les paramètres pharmacodynamiques décrits précédemment :

$$E(t) = E_0 \pm \frac{E_{max} \times C_e^n(t)}{EC_{50}^n + C_e^n(t)}$$

Avec :

$E(t)$, l'effet de la molécule à l'instant t

$C_e(t)$ la concentration de la molécule à l'instant t au niveau du site d'action (concentration au compartiment d'effet)

E_0 , une constante représentant l'effet de base

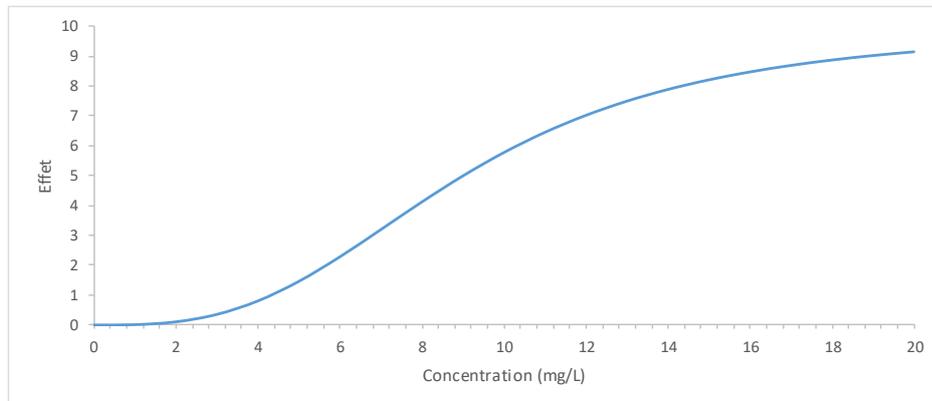
E_{max} , l'effet maximal pouvant être obtenu

EC_{50} , la concentration plasmatique de cette molécule pour laquelle 50% de l'effet maximal est observé

n , une constante

Grâce à cette relation de Hill, il apparaît donc que la relation entre la concentration au site actif et son effet biologique suit une relation sigmoïde, comme présentée sur la **Figure 2**.

Figure 2. Représentation graphique de la relation dose-effet selon la relation de Hill



On notera cependant que la concentration utilisée dans le modèle de Hill est une concentration au site d'effet notée C_e pouvant présenter un comportement différent de celui de la concentration plasmatique.

3. Modèle de liaison

Afin de modéliser les effets d'une molécule depuis son lieu d'administration jusqu'à son effet biologique, il suffit de coupler le modèle de pharmacocinétique au modèle pharmacodynamique. Néanmoins, comme nous l'avons vu, la concentration utilisée en entrée dans le modèle pharmacodynamique n'est pas la valeur de concentration obtenue en sortie du modèle pharmacocinétique. Le second fournit en effet une modélisation de la concentration plasmatique alors que le premier utilise une concentration de la molécule au site actif. Cela est illustré par la **Figure 3**.

Afin de relier la concentration plasmatique à la concentration au site actif, il convient d'utiliser un dernier modèle nommé modèle de transfert. Celui-ci permet de modéliser, à l'aide d'un compartiment dit « d'effet », le transfert de molécules depuis le plasma jusqu'au site actif. Il est possible de montrer que la modélisation de ce transfert suit la loi :

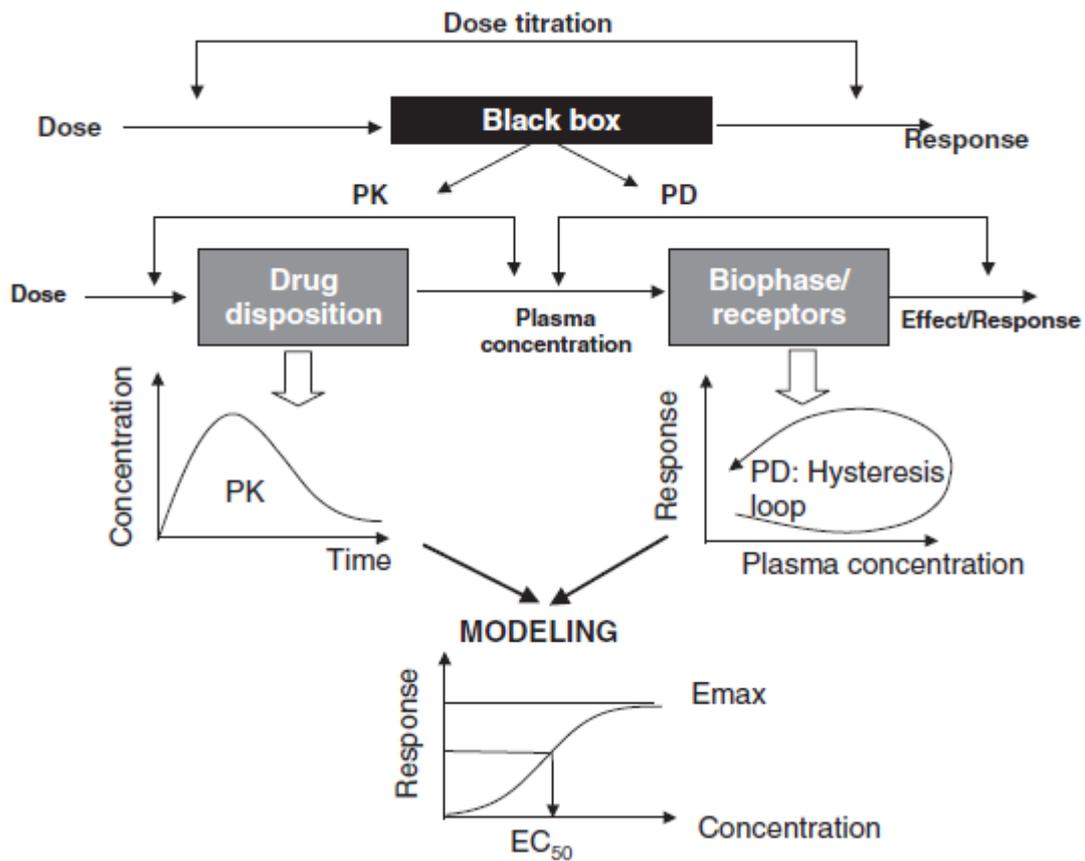
$$\frac{dC_e}{dt} = (C - C_e) \times k_{e0}$$

Avec C_e la concentration au site actif

C , la concentration plasmatique

Et k_{e0} la constante de transfert entre le plasma et le compartiment d'effet

Figure 3. Concept et intérêt des modèles PK/PD (Riviere et Papich, s. d.)



L'analyse de cette équation permet alors de conclure que la concentration au site actif est égale au produit de convolution de la fonction $C(t)$ et d'une fonction dite de « disposition » notée $f_d(t)$ et définie par l'équation :

$$f_d(t) = k_{e0} \cdot e^{-k_{e0}t}$$

La résolution du produit de convolution entre la fonction $f_d(t)$ et $C(t)$ ne peut être exprimée simplement.

4. Application au présent projet

Dans le cadre du présent projet, l'objectif est de modéliser le comportement des différentes molécules utilisées couramment en anesthésie vétérinaire. Pour cela, nous avons d'abord réalisé une modélisation pharmacocinétique du comportement des molécules sur la base d'un modèle monocompartimental simplifié. Pour ce faire, nous avons recueilli pour chaque molécule, les valeurs de volume de distribution, de la constante k_e et des posologies usuelles fournies par la littérature.

Dans un second temps, nous avons réalisé une modélisation pharmacodynamique des effets de ces molécules en nous basant sur les paramètres EC_{50} , n et E_{max} publiés. Pour chaque effet biologique modélisé, un paramètre d' EC_{50} et d' E_{max} différent a été utilisé. L'objectif du présent projet n'étant pas de fournir un modèle réaliste d'anesthésie, certains paramètres ont vu leurs paramètres pharmacodynamiques être arbitrairement modifiés de manières à caricaturer ou accélérer l'effet dans un but pédagogique.

Enfin, le modèle de liaison étant extrêmement complexe à modéliser dans ce contexte, nous avons opté pour une solution alternative consistant à simuler une phase d'absorption, lors des administrations intraveineuses, de manière à mimer un délai temporel entre l'administration et l'effet observé.

D. Conclusion

Cette première partie ayant consisté à décrire les bases de la modélisation pharmacocinétique-pharmacodynamique, il est ainsi clair que notre modèle implique de décrire précisément les paramètres pharmacocinétiques et les effets des différentes molécules utilisées en anesthésie. C'est l'objet de la partie suivante.

Deuxième partie : Étude spéciale des molécules utilisées en anesthésie

A. Les différents récepteurs impliqués lors d'une anesthésie

Il existe un très grand nombre de récepteurs dans l'organisme, qui diffèrent d'une part par les ligands qui peuvent s'y fixer dépendant de leur structure et d'autre part de leur mode d'action. Les récepteurs évoqués ici sont soit couplés à des protéines G et impliquent des seconds messagers (récepteurs métabotropes), soit des canaux ioniques qui laissent passer des ions en s'activant (récepteurs ionotropes).

Nous allons maintenant détailler les structures et fonctions des différents récepteurs avec lesquels interagissent les principales molécules anesthésiques.

1. Les récepteurs GABA

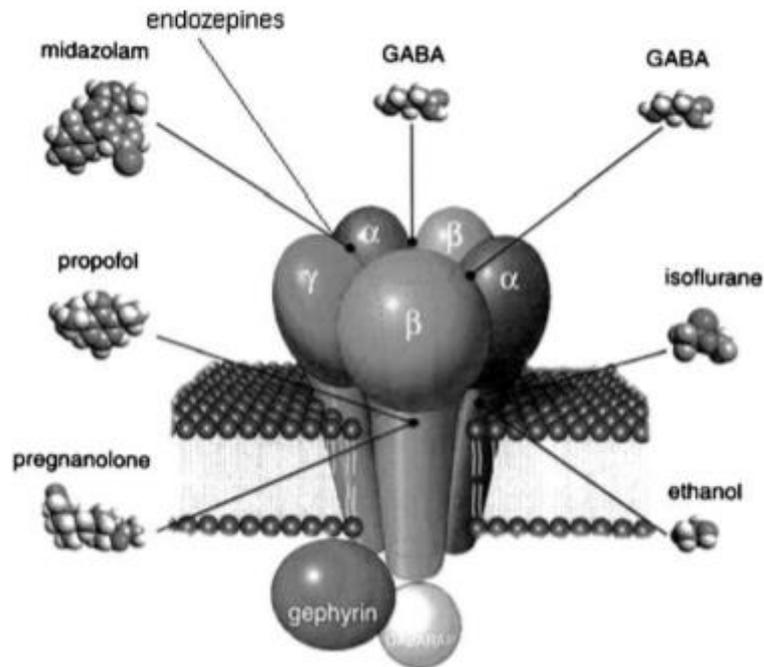
Les récepteurs GABA sont présents dans le système nerveux central et activés par l'acide γ -aminobutyrique, un neurotransmetteur. Les récepteurs de type GABA_A sont impliqués dans la réponse rapide à la différence des GABA_B couplés à une protéine G et qui ne seront pas évoqués ici.

Les récepteurs GABA_A sont des récepteurs ionotropes constitués de 5 sous-unités transmembranaires organisées en canal permettant le passage de l'ion chlorure. Le neurotransmetteur GABA se fixe entre les sous-unités α et β permettant l'ouverture du canal chlorure et l'hyperpolarisation de la cellule post-synaptique. Ceci empêche alors sa dépolarisation, ce qui entraîne une diminution de l'activité du système nerveux central.

Un grand nombre des molécules utilisées pour l'anesthésie des carnivores domestiques ont une action sur ce récepteur. Des molécules telles que les benzodiazépines, le propofol ou l'alfaxalone par exemple sont des agonistes allostériques. En effet, elles possèdent un site d'action différent de celui du neurotransmetteur GABA et leur fixation permet de maintenir les canaux chlorures ouverts et amplifie l'action du neurotransmetteur. À l'inverse, le flumazénil est utilisé comme antagoniste compétitif du neurotransmetteur GABA et va se fixer sur son site d'action empêchant l'ouverture du canal (Grimm *et al.*, 2015 ; Riviere et Papich, s. d.).

Les différents sites de fixation ainsi que la structure du récepteur sont présentés dans la **Figure 4**.

Figure 4. Structure du récepteur GABA_A et ses sites de fixation (Cortelli *et al.*, 2005)



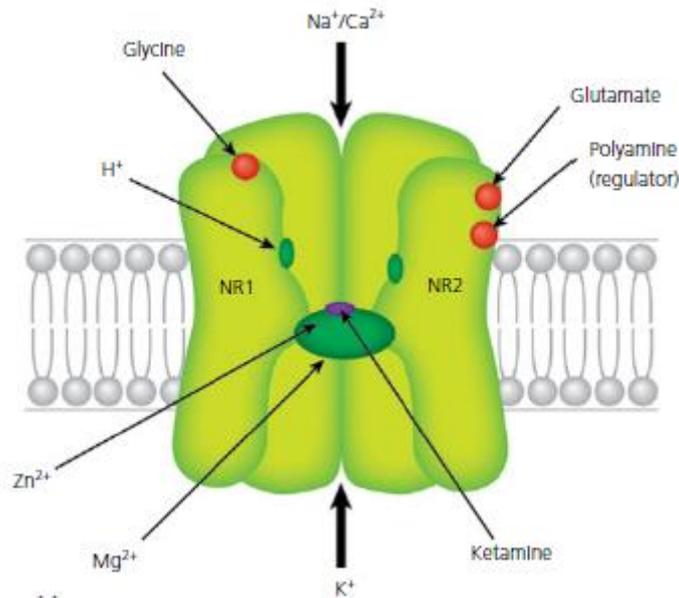
2. Les récepteurs NMDA

Ce sont également des récepteurs ionotropes du système nerveux central dont les principaux agonistes sont le glutamate et l'aspartate.

Ils sont constitués de quatre sous-unités organisées en canal à cations permettant la sortie de potassium et l'entrée de calcium et de sodium dans la cellule post-synaptique lors de la fixation du neurotransmetteur provoquant un potentiel post-synaptique excitateur. En anesthésie, l'effet recherché est une inhibition de la production de ces potentiels post-synaptiques excitateurs. Par conséquent, les molécules utilisées ont un effet antagoniste.

En médecine vétérinaire, les principaux antagonistes des récepteurs NMDA sont la kétamine et la tilétamine qui appartiennent à la famille des dissociatifs. L'usage de la tilétamine est aujourd'hui relativement anecdotique en médecine vétérinaire et seule la kétamine sera détaillée ici. Cette molécule est un antagoniste non compétitif des récepteurs NMDA qui empêche la fixation du glutamate à son site d'action. Ceci résulte en l'absence de dépolarisation de la cellule et une dépression des systèmes thalamo-cortical et limbique responsable de l'effet dissociatif. La structure du récepteur ainsi que ses différents sites de fixation sont présentés sur la **Figure 5**. Il est à noter que la méthadone possède également une action antagoniste des récepteurs NMDA (Grimm *et al.*, 2015).

Figure 5. Structure et sites de fixation du récepteur NMDA (Grimm *et al.*, 2015)



3. Les récepteurs adrénergiques

Les récepteurs adrénergiques sont des récepteurs métabotropes couplés à une protéine G qui conduit à l'activation ou à l'inhibition de seconds messagers intracellulaires. On distingue plusieurs sous-types de récepteurs adrénergiques suivant la nature de la protéine G couplée. La localisation des récepteurs adrénergiques est spécifique des différents sous-types.

a. Les récepteurs $\alpha 1$

Ils sont localisés dans la plupart des cellules musculaires lisses des vaisseaux. Il en existe aussi sur le muscle dilatateur pupillaire, sur les cardiomyocytes, sur la capsule splénique et les muscles lisses de l'urètre. Ils sont aussi présents au niveau des synapses noradrénergiques impliquées notamment dans le baroréflexe. Dans le contexte de la modélisation, seul l'effet vasculaire des récepteurs $\alpha 1$ sera pris en compte.

Ces récepteurs sont couplés à une protéine G_q et leur activation stimule notamment la libération de calcium dans le cytosol de la cellule par action de l'inositol tri-phosphate (IP3) sur le réticulum endoplasmique. Au niveau des vaisseaux, l'augmentation de la concentration en calcium entraîne une contraction de cellules musculaires endothéliales et le principal effet biologique des récepteurs $\alpha 1$ est donc une vasoconstriction (Strosberg, 1993 ; Grimm *et al.*, 2015).

L'adrénaline et la noradrénaline possèdent une action agoniste $\alpha 1$ importante et la dexmédétomidine ou la médétomidine possèdent une faible action agoniste $\alpha 1$. L'éphédrine possède également une action agoniste directe $\alpha 1$, plus faible que son action indirecte par la stimulation de la libération de noradrénaline. À l'inverse, l'acépromazine a un effet antagoniste $\alpha 1$ en plus de son action anti-dopaminergique (Grimm *et al.*, 2015). Il est à noter que la kétamine possède aussi un effet indirect sur les récepteurs $\alpha 1$ qui s'exprime au travers d'une inhibition de la recapture de la noradrénaline.

b. Les récepteurs α_2

Ils sont localisés sur les terminaisons présynaptiques nerveuses adrénérgiques post-ganglionnaires du système nerveux central. On les retrouve également sur certains vaisseaux sanguins, les sphincters urinaires et les îlots du pancréas (Grimm *et al.*, 2015).

Ils sont couplés à une protéine G_i de type inhibiteur dont l'activation entraîne une baisse de la concentration cellulaire en AMPc par inhibition de l'adénylate cyclase (AC). Au niveau des neurones adrénérgiques post-ganglionnaire, leur stimulation entraîne une diminution de la concentration cellulaire en AMPc qui réduit la concentration intracellulaire de calcium et empêche la libération du neurotransmetteur par le neurone. Leur action est donc une action inhibitrice de la libération de noradrénaline au niveau des synapses noradrénérgiques. Au niveau central, ils s'opposent donc à l'activité des récepteurs α_1 . Au niveau vasculaire, la stimulation des récepteurs α_2 est à l'origine d'une diminution de l'activation de la phosphokinase A (PKA), engendrant une vasoconstriction (Wikberg, 1982 ; Strosberg, 1993).

La dexmédétomidine et la médétomidine sont des agonistes quasiment spécifiques des récepteurs α_2 et l'adrénaline et la noradrénaline possèdent une action agoniste aussi important que leur action α_1 agoniste. L'atipamézole, utilisé pour réverser la médétomidine et la dexmédétomidine est un antagoniste primaire α_2 (Grimm *et al.*, 2015).

c. Les récepteurs β_1

Ils sont localisés sur les sarcolemmes des fibres musculaires cardiaques et dans les cellules sinusales. Ils sont couplés à une protéine G_s excitatrice, entraînant une activation de l'AC et une augmentation de la concentration cellulaire en AMPc. L'activation de ces récepteurs entraîne une augmentation de la fréquence et de la contractilité cardiaques avec une augmentation de la relaxation, elle a donc un effet chronotrope, inotrope et lusitrope positif (Wikberg, 1982 ; Strosberg, 1993).

L'adrénaline, la noradrénaline ainsi que la dobutamine sont des agonistes β_1 . L'éphédrine possède aussi un effet agoniste direct sur les récepteurs β_1 .

d. Les récepteurs β_2

Les récepteurs β_2 sont quant à eux situés sur les vaisseaux (notamment les coronaires), les bronches, le système digestif et l'utérus. Leur mode d'action est semblable à celui des récepteurs β_1 avec une cascade de réactions aboutissant à l'augmentation de la concentration cellulaire d'AMPc, vasodilatatrice. Il en résulte donc une relaxation des muscles lisses et une vasodilatation (Strosberg, 1993 ; Grimm *et al.*, 2015).

Parmi les molécules couramment utilisées en anesthésie, seule l'adrénaline possède des effets β_2 agonistes significatifs (Grimm *et al.*, 2015). Néanmoins, compte tenu de la

4. Les récepteurs dopaminergiques

Ce sont des récepteurs métabotropes à la dopamine. Ils sont couplés à des protéines G, inhibitrices ou excitatrices, localisés dans le système nerveux central. Seul le récepteur D2 est évoqué ici car l'acépromazine y exerce une action antagoniste. La protéine G_i à laquelle il est couplé est inhibitrice

de l'adénylate cyclase et aboutit à une diminution de la concentration cellulaire en AMPc (Grimm *et al.*, 2015).

5. Les récepteurs cholinergiques

On distingue deux types de récepteurs cholinergiques, les nicotiniques et muscariniques, dont le neurotransmetteur est l'acétylcholine.

a. Les récepteurs nicotiniques

Ils sont localisés dans le système nerveux central et dans le système nerveux végétatif, sur les synapses pré- et post-ganglionnaires pour le système parasympathique et uniquement sur les synapses préganglionnaires pour le système orthosympathique.

Ce sont des récepteurs métabotropes organisés en cinq sous-unités autour d'un pore central. Lorsqu'ils sont activés, le canal s'ouvre et laisse passer les cations de manière non sélective. Leur activation provoque donc une dépolarisation cellulaire et la transmission du message nerveux (Romanelli et Gualtieri, 2003 ; Grimm *et al.*, 2015 ; Riviere et Papich, s. d.).

Les seules molécules antinicotiniques utilisées en anesthésie sont les curares ou dépolarisants. Ce sont des antagonistes compétitifs de l'acétylcholine qui produisent une paralysie. Néanmoins, la contraction musculaire n'est pas modélisée dans notre logiciel donc nous ne détaillerons pas cette famille de molécules par la suite.

b. Les récepteurs muscariniques

Ce sont des récepteurs métabotropes localisés dans les organes effecteurs du système parasympathique. On distingue 5 sous-types selon leur localisation. Ils sont couplés à une protéine G et impliquent des seconds messagers qui diffèrent selon leur sous-type (Romanelli et Gualtieri, 2003). Les récepteurs muscariniques sont impliqués dans la régulation cardiovasculaire et produisent essentiellement une bradycardie au niveau cardiaque et une vasodilatation sur les vaisseaux.

En anesthésie, la plupart des anticholinergiques utilisés sont des antimuscariniques. On distingue l'atropine et le glycopyrrolate, qui sont tous les deux des antagonistes compétitifs non spécifiques des récepteurs muscariniques. Leur fixation empêche l'action de l'acétylcholine et inhibe le système parasympathique (Grimm *et al.*, 2015 ; Riviere et Papich, s. d.).

6. Récepteurs aux opiacés

Les récepteurs aux opiacés sont une famille de récepteurs impliqués dans le contrôle et l'inhibition de la douleur. On retrouve ces récepteurs à trois niveaux. Des récepteurs périphériques sont présents au niveau des terminaisons nerveuses libres, sur le tractus gastro-intestinal, sur la cornée ou dans les articulations par exemple. Ils sont impliqués dans l'inhibition de la transduction de la douleur, notamment de type inflammatoire. Des récepteurs médullaires sont situés majoritairement sur les cellules pré-synaptiques des neurones de la corne dorsale. Ils sont responsables d'une inhibition de la transmission de la douleur au niveau médullaire. Enfin, on trouve également des récepteurs supra-spinaux, localisés dans le cortex frontal, le centre du vomissement, les amygdales, les colliculi et le cervelet. Ces derniers jouent un rôle dans le contrôle central de la douleur. La vaste

distribution de ces récepteurs dans l'organisme explique les nombreux effets systémiques de leur activation (Grimm *et al.*, 2015 ; Stein, 2016).

Les récepteurs aux opiacés sont couplés à des protéines G inhibitrices qui conduisent, entre autres, à la diminution de la concentration cellulaire d'AMPc, une inhibition des canaux calciques pré-synaptiques et une stimulation des canaux potassiques post-synaptiques entraînant un flux sortant de sodium important. Ces modifications entraînent une diminution de la libération de neurotransmetteurs tels que le glutamate et la substance P, ainsi qu'une hyperpolarisation de la cellule post-synaptique qui limitent la transmission de la douleur (Stein, 2016).

Il existe trois types principaux de récepteurs notés μ , κ et δ . Les récepteurs κ et μ sont impliqués dans la modulation de la nociception. Le récepteur δ n'a pas démontré d'effet dans l'analgésie de douleur aiguë (Grimm *et al.*, 2015). Les récepteurs μ et κ sont aussi responsable d'une dépression respiratoire ainsi que d'e

La morphine, la méthadone et le fentanyl sont des agonistes purs μ et la morphine est également agoniste κ et δ . Le butorphanol est un agoniste pur pour le récepteur κ et antagoniste μ . La buprénorphine est un agoniste partiel μ et un antagoniste κ . Enfin, la naloxone est un antagoniste principalement μ mais possède également un effet antagoniste sur les récepteurs κ et δ . Leurs effets sont regroupés dans le **Tableau 1**.

Tableau 1. Les effets des dérivés morphiniques sur les différents récepteurs opioïdes. + : agoniste, (+) agoniste partiel, - : antagoniste (Riviere et Papich, s. d.)

	μ	δ	κ
Morphine	+++	+	+
Méthadone	+++		
Fentanyl	+++		
Buprénorphine	(+++)		--
Butorphanol	-		+++
Naloxone	---	-	--

B. Les molécules utilisées en anesthésie vétérinaire

1. Les phénothiazines

a. Généralités

Parmi les phénothiazines existantes, l'acépromazine est la plus couramment utilisée en médecine vétérinaire. C'est un neuroleptique possédant une action antidopaminergique spécifique des récepteurs D2 et alpha-1 antagoniste (Baldessarini, 1995). Elle inhibe donc la libération de dopamine

et provoque une diminution du métabolisme basal, provoquant une sédation, sans effet analgésique associé (Plumb, 2008).

b. Paramètres pharmacocinétiques

L'acépromazine, administrée par voie intra-musculaire en prémédication, a un délai d'action de 30 à 40 minutes. Il est important de laisser l'animal au calme le temps que la molécule agisse. Elle se distribue largement dans les tissus avec un volume de distribution de 6.6 L/kg. Par ailleurs, l'acépromazine présente un fort taux de liaison aux protéines plasmatiques (99 %) (Plumb, 2008).

En utilisant le modèle pharmacocinétique précédent associé aux valeurs trouvées dans la littérature, il a été possible d'obtenir une courbe modélisant l'évolution de la concentration plasmatique d'acépromazine au cours du temps. Par soucis de modélisation, le délai d'action a été diminué afin que le pic de concentration survienne dans les 5 minutes après l'administration, tout en conservant la cinétique d'élimination similaire à celle par voie intramusculaire. Le k_a a donc été choisi afin que l'absorption soit à peine plus lente que celle des molécules administrées par voie intraveineuse.

$$C(t) = C_0 \times \frac{k_a}{k_a - k_e} \times (e^{k_e \times t} - e^{-k_a \times t})$$

Avec :

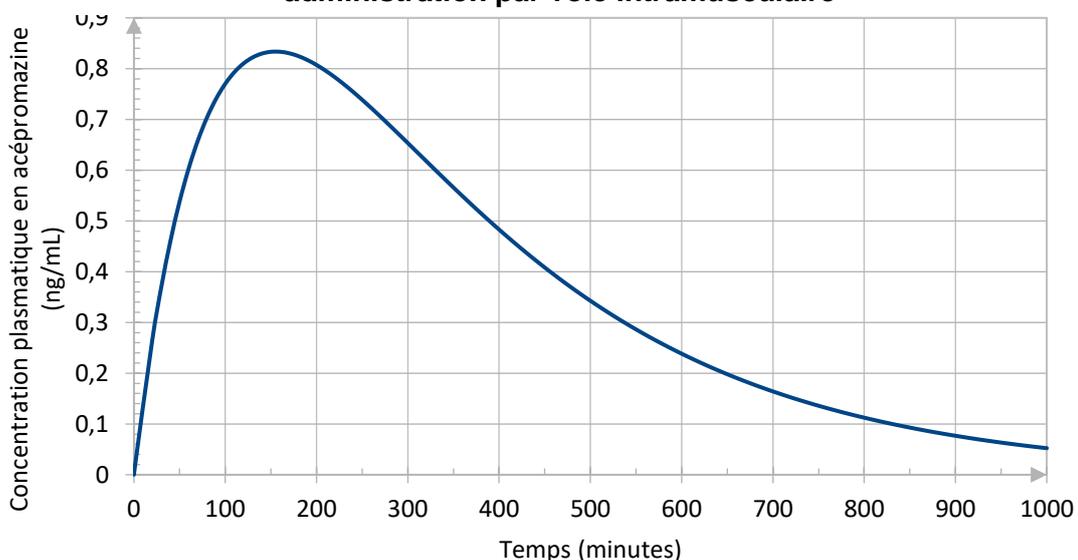
$$k_e = \frac{\ln(2)}{t_{1/2}} = \frac{\ln(2)}{180} \approx 0.004 \text{ min}^{-1}$$

$$C_0 = \text{dose}/V_d \text{ en } \mu\frac{\text{g}}{\text{mL}} \text{ et } V_d = 6.6 \text{ L/kg}$$

$$k_a = 0.01$$

Le profil pharmacocinétique de l'acépromazine après administration par voie intramusculaire dont l'absorption a été accélérée par soucis de modélisation a été modélisé dans la **Figure 6** à l'aide des données précédemment citées.

Figure 6. Évolution de la concentration plasmatique en acépromazine après une administration par voie intramusculaire



c. Effets sur les paramètres physiologiques

Du fait de sa classification de neuroleptique, l'acépromazine provoque une suppression des mouvements volontaires (Baldessarini, 1995), c'est-à-dire une sédation, qui est dose-dépendante pour des doses allant de 0.01 mg/kg à 0.05 mg/kg (Duke-Novakovski *et al.*, 2016). La nociception est préservée car l'acépromazine ne possède pas de propriété analgésique. Les réflexes sont également conservés (Baldessarini, 1995).

L'acépromazine possède également une action antagoniste des récepteurs alpha-1 adrénergiques. Cela provoque une vasodilatation des vaisseaux périphériques et donc une diminution de la pression artérielle. Il convient donc de prévenir l'hypotension et de ne pas l'administrer à des patients en choc ou présentant des anomalies cardiovasculaires.

Par ailleurs, son action antagoniste sur les récepteurs alpha-1 adrénergiques du cœur lui confère des propriétés antiarythmiques. Enfin, la vasodilatation provoque une perte de chaleur corporelle, accompagnée d'une inhibition des mécanismes thermorégulateurs entraîne une diminution de la température (Grimm *et al.*, 2015 ; Duke-Novakovski *et al.*, 2016).

Une étude a également mis en évidence une action anti-émétique de l'acépromazine lorsque celle-ci est administrée 15 minutes avant les opioïdes (Valverde *et al.*, 2003). Cet effet résulte d'une action antihistaminique, antagoniste des récepteurs H1.

Du fait de son action hypotensive, l'acépromazine est contre-indiquée chez les patients présentant des anomalies cardiovasculaires ou en état de choc, présentant des pathologies ou insuffisances cardiaques ou hépatiques.

Par ailleurs, l'acépromazine pourrait être associée à une hypersensibilité chez certaines lignées Boxers, entraînant une bradycardie et les prédisposant aux syncopes vagales. Aucune étude n'a été réalisée et aucun lien n'a été établi avec certitude mais cette molécule reste à utiliser avec précaution et à très petites doses (< 0.01 mg/kg) chez cette race-là (Grimm *et al.*, 2015). De même, chez les chiens possédant la mutation MDR1, il convient d'utiliser de faibles doses, les effets sédatifs pouvant être plus longs que chez les autres races. (Plumb, 2008)

d. Modélisation pharmacodynamique

Afin de modéliser les effets de l'acépromazine, nous avons choisi de modéliser simplement ses effets vasodilatateurs. Pour cela, nous avons modélisé ses effets sur les résistances périphériques en utilisant une valeur d' EC_{50} de 0.0015 mg/L et un E_{max} de 0.45.

Les effets alpha1 antagoniste au niveau central ont aussi été modélisés en simulant une inhibition de l'hystérésis du baroréflexe avec une EC_{50} de 0.0001 mg/L et un E_{max} de 1.

L'effet sur la narcose a été modélisé avec une EC_{50} de 0.005 mg/L et un E_{max} de 20.

2. Les α_2 -agonistes.

a. Généralités

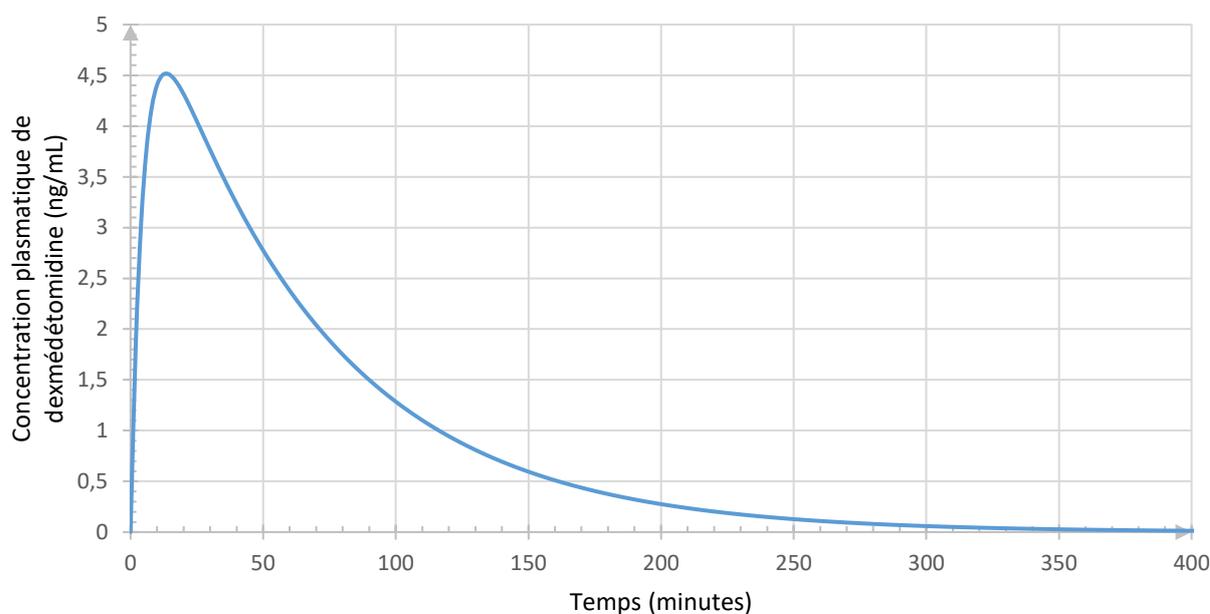
Les α_2 -agonistes sont largement utilisés en médecine vétérinaire en tant qu'agents de prémédication ou de sédatifs. Comme leur nom l'indiquent, ils agissent sur les différents récepteurs adrénergiques α_2 du système nerveux orthosympathique. Leur action sur les récepteurs localisés

dans le cortex cervical est responsable de l'effet sédatif et analgésique. Ils possèdent également, dans une moindre mesure, une affinité pour les récepteurs adrénergiques α_1 , pouvant provoquer une excitation paradoxale. La médétomidine et la dexmédétomidine sont les molécules principales utilisées en médecine vétérinaire. Elles ont une affinité plus de 1000 fois supérieure pour les récepteurs α_2 en comparaison avec les α_1 (1620 : 1).

b. Paramètres pharmacocinétiques

Les α_2 -agonistes, administrés par voie intramusculaire comme prémédication, possèdent un délai d'action plus court que l'acépromazine. En effet, la dexmédétomidine et la médétomidine possèdent des propriétés pharmacocinétiques similaires, avec un délai d'action d'environ 10 à 15 minutes lorsqu'elles sont administrées par voie intramusculaire. Leur volume de distribution est de 0.9 L/kg et leur demi-vie d'élimination d'environ 45 minutes. Elles sont métabolisées par le foie et excrétées principalement dans les urines (Plumb, 2008). La modélisation de la pharmacocinétique de la dexmédétomidine est représentée à la **Figure 7**.

Figure 7. Évolution de la concentration plasmatique en dexmédétomidine après une administration par voie intramusculaire



c. Effets sur les paramètres physiologiques

L'effet des α_2 -agonistes sur le système cardio-vasculaire se décompose en deux phases. Dans un premier temps, les récepteurs α_2 localisés en périphérie (vaisseaux sanguins) sont activés, produisant une vasoconstriction périphérique et une augmentation de la pression sanguine. Il en résulte une diminution de la fréquence cardiaque *via* la mise en place du baroréflexe. Cette bradycardie réflexe peut-être à l'origine de blocs atrio-ventriculaires de degrés 1 et 2, particulièrement chez le chien (Grimm *et al.*, 2015).

Les α_2 -agonistes ont une action sur de multiples autres organes. Ils agissent notamment sur la fonction rénale, en provoquant une augmentation de la production d'urine, via l'inhibition de sécrétion de l'ADH et de rénine. Ils peuvent mener à une augmentation transitoire de la glycémie par diminution de la sécrétion d'insuline endogène. De plus, des vomissements sont fréquemment

observés lors d'administration intra-musculaire du fait de leur action sur les récepteurs α_2 centraux (Duke-Novakovski *et al.*, 2016).

Enfin, il est à noter que les α_2 -agonistes possèdent une bonne action analgésique.

d. Contre-indications et précautions d'utilisation

Leur administration par voie intramusculaire n'est pas recommandée lors d'une suspicion de corps étranger œsophagien du fait de leur action émétique.

Elles ne constituent pas des molécules de choix pour des patients pour lesquels la fonction cardio-vasculaire est altérée. En effet, la diminution du débit cardiaque peut engendrer un défaut d'oxygénation tissulaire, notamment pour les reins, le foie ou encore le système nerveux central. (Duke-Novakovski *et al.*, 2016)

e. Modélisation pharmacodynamique

Afin de modéliser les effets des α_2 -agonistes, nous avons modélisé l'effet sur les résistances périphériques avec une EC_{50} de 0.05 mg/L et un E_{max} de 0.2, ainsi qu'un effet modéré sur la fréquence cardiaque avec EC_{50} de 0.0004 mg/L et un E_{max} de 0.45.

L'effet sédatif a été modélisé avec un EC_{50} de 0.005 mg/L et un E_{max} de 25. L'effet sur la douleur a été modélisé avec une EC_{50} de 0.39 et un E_{max} de 0.003.

3. Les benzodiazépines

a. Généralités

Les benzodiazépines sont couramment utilisées en médecine vétérinaire en tant que co-agents d'induction. Elles agissent sur les récepteurs $GABA_A$, en augmentant leur affinité pour le neurotransmetteur GABA. Il en résulte une inhibition marquée du système nerveux central induisant une sédation et une relaxation musculaire. En revanche, elles n'ont pas d'action analgésique. Les principales molécules utilisées en médecine vétérinaire sont les suivantes :

- Diazépam
- Midazolam
- Zolazépam (uniquement en association avec de la tilétamine, Zolétil ®)

Seuls le midazolam et le diazépam seront abordés ici.

b. Paramètres pharmacocinétiques

Le midazolam présente des propriétés physico-chimiques avec une solubilité optimale pour son utilisation en anesthésie. En effet, il est hydrosoluble à pH acide, permettant son injection par voie intraveineuse ou intramusculaire et liposoluble au pH physiologique, ce qui lui permet de franchir rapidement la barrière hémato-méningée. Le diazépam, quant à lui, est liposoluble et doit être mis en suspension avec des composants organiques tels que le propylène glycol pour être injecté. Cela contre-indique alors une administration par la voie intramusculaire, il doit être administré uniquement par voie intraveineuse, lentement.

Le midazolam, administré par voie intraveineuse, présente un temps de demi-vie d'élimination de 77 minutes contre environ 2.26 heures pour le diazépam (Plumb, 2008 ; Probst *et al.*, 2013 ; Grimm *et al.*, 2015). Ceci lui confère un délai et un temps d'action plus courts que le diazépam. Les benzodiazépines étant liposolubles au pH physiologique, elles passent rapidement la barrière hémato-méningée et se distribuent très largement dans les tissus. En effet, leur volume de distribution à l'équilibre (V_{ss}) est important, de 3L/kg et de 0.9 L/kg pour le midazolam et diazépam respectivement. De plus, à la différence du midazolam, les métabolites du diazépam sont également actifs (nordiazepam, oxazepam, temazepam), ce qui prolonge considérablement sa durée d'action lors d'administrations répétées (Duke-Novakovski *et al.*, 2016).

Les études pharmacocinétiques réalisées chez le chien sur l'administration du diazépam (Probst *et al.*, 2013) et du midazolam (Court et Greenblatt, 1992) ont permis d'obtenir un modèle le plus proche des situations physiologiques. En effet, en reprenant les paramètres pharmacocinétiques obtenus lors de l'étude ainsi que les concentrations plasmatiques mesurées mises en relation avec l'équation obtenue précédemment, il a été possible de construire une courbe reflétant l'évolution de la concentration de ces molécules dans le plasma.

$$C(t) = C_0 \times \frac{k_a}{k_a - k_e} \times (e^{k_e \times t} - e^{-k_a \times t})$$

Avec :

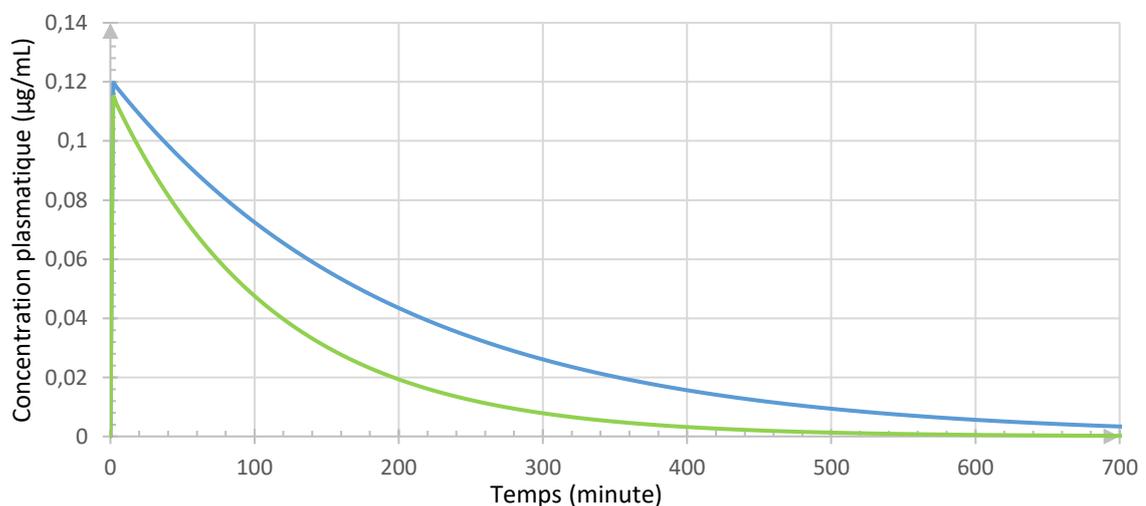
$$k_e = \frac{\ln(2)}{t_{1/2}} = \begin{cases} \frac{\ln(2)}{77} \approx 0.009 \text{ min}^{-1} \text{ pour le midazolam} \\ \frac{\ln(2)}{135.6} \approx 0.005 \text{ min}^{-1} \text{ pour le diazépam} \end{cases}$$

$$C_0 = \text{dose}/V_d \text{ en } \mu\text{g/mL} \text{ et } V_d = \begin{cases} 0.7 \text{ L/kg pour le midazolam} \\ 0.83 \text{ L/kg pour le diazépam} \end{cases}$$

$k_a = 4$, cette valeur a été choisie arbitrairement afin de traduire une phase d'absorption rapide correspondant à l'administration par voie intraveineuse des deux molécules.

Elles sont administrées à des doses allant de 0.25 à 0.5 mg/kg par voie intraveineuse. Les profils pharmacocinétiques du diazépam et du midazolam après administration par voie intraveineuse ont été modélisés dans la **Figure 8** à l'aide des données précédemment citées.

Figure 8. Évolution de la concentration plasmatique en diazépam (—) et en midazolam (—) après une administration par voie intraveineuse à 0.1 mg/kg chez le chien



c. Effets sur les paramètres physiologiques

Du fait de leur action inhibitrice du système nerveux central, les benzodiazépines possèdent une action myorelaxante, anxiolytique et anti-convulsivante (Plumb, 2008).

Les benzodiazépines ont un très faible effet sur le système cardio-respiratoire ce qui en fait des molécules de choix pour des patients chez lesquels on souhaite éviter une dépression cardio-respiratoire. En effet, aux doses utilisées lors de l'anesthésie, la fréquence cardiaque est stable voire augmente légèrement avec l'administration de midazolam. En revanche, lorsqu'elles sont utilisées à plus hautes doses, une tachycardie accompagnée d'une hausse du débit cardiaque (Jones *et al.*, 1979). Administrées conjointement avec d'autres molécules telles que des morphiniques, les benzodiazépines peuvent accentuer la dépression respiratoire (Duke-Novakovski *et al.*, 2016).

Ce sont également des molécules de choix pour les animaux épileptiques du fait de leur action anti-convulsivante. Elles peuvent alors être administrées à des doses plus importantes qu'en tant qu'agent de sédation (0.5 à 2 mg/kg). Le diazépam peut également être administré par voie rectale (Duke-Novakovski *et al.*, 2016).

d. Contre-indications et précautions d'utilisation

Le diazépam requiert des précautions d'utilisation plus importantes que le midazolam. Il doit être injecté lentement par voie intraveineuse afin d'éviter l'apparition de thrombophlébites. Sa formulation avec du propylène glycol implique également une administration lente, particulièrement chez les nouveau-nés ou les petits animaux où il peut causer une hypotension lorsque l'administration est trop rapide.

Lorsqu'elles sont utilisées en tant qu'agent de prémédication, les benzodiazépines produisent des effets peu prédictibles et variables d'un animal à l'autre. En effet, des effets paradoxaux se traduisant par une excitation, des vocalisations ou de la dysphorie peuvent survenir après leur administration. Il est donc conseillé de les administrer conjointement à d'autres molécules ou de les utiliser en tant que co-inducteurs pour pallier ces effets paradoxaux (Plumb, 2008 ; Grimm *et al.*, 2015 ; Riviere et Papich, s. d.).

Les benzodiazépines doivent être utilisées avec précaution chez les animaux avec une altération de la fonction rénale ou hépatique, ainsi que les patients en choc (Plumb, 2008).

Chez l'Homme, des études ont montré l'existence de troubles congénitaux, de naissances prématurées ou de risque d'avortement spontané lié à l'utilisation des benzodiazépines lors du premier tiers de la gestation (Sheehy *et al.*, 2019), ces effets sont encore mal connus en médecine vétérinaire et nécessitent des précautions d'utilisation.

e. Modélisation pharmacodynamique

Nous avons modélisé de légers effets bradycardisants associés aux benzodiazépines avec un EC_{50} de 0.0004 mg/L et un E_{max} de 0.45 pour le midazolam. Une EC_{50} de 0.2 mg/L et un E_{max} de 20 ont été utilisés pour modéliser la narcose légère pour le diazépam et le midazolam.

3. Les dissociatifs

a. Généralités

L'action des dissociatifs est caractérisée par un changement de l'état de conscience dû à une dissociation entre le thalamus et le système limbique. Ils agissent sur les récepteurs NMDA en tant qu'antagonistes non-compétiteurs, empêchant la fixation du glutamate, neurotransmetteur excitateur. Il en résulte alors une dépression du système thalamo-néocortical ainsi qu'une activation du système limbique, induisant un état cataleptique. Les principaux agents dissociatifs utilisés en médecine vétérinaire sont la kétamine et la tilétamine (en association avec le zolazépam, Zolétil®) (Plumb, 2008 ; Grimm *et al.*, 2015).

b. Paramètres pharmacocinétiques

La kétamine se distribue rapidement dans les tissus (cerveau, foie, poumons et la graisse) dû à sa forte liposolubilité permettant le passage de la barrière hémato-méningée. Sa demi-vie d'élimination est de 88,2 min et son volume de distribution est 2.8 L/kg (Vlerick *et al.*, 2020). (Kaka et Hayton, 1980)

De la même manière que précédemment, il a été possible de modéliser l'évolution de la concentration plasmatique de kétamine au cours du temps. Les constantes ont été adaptées de façon à ce que les concentrations plasmatiques soient du même ordre de grandeur que celui des études réalisées (Romagnoli *et al.*, 2017 ; Vlerick *et al.*, 2020).

$$C(t) = C_0 \times \frac{k_a}{k_a - k_e} \times (e^{k_e \times t} - e^{-k_a \times t})$$

Avec :

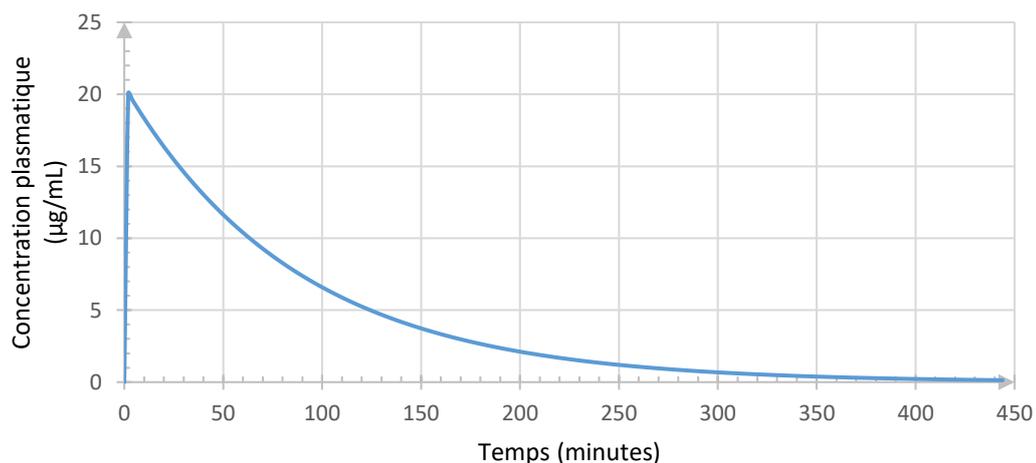
$$k_e = \frac{\ln(2)}{t_{1/2}} = \frac{\ln(2)}{88.2} \approx 0.008 \text{ min}^{-1}$$

$$V_d = 2.8 \text{ L/kg et } C_0 = \frac{\text{Dose}}{V_d} \text{ mg/L}$$

$k_a = 10$, cette valeur a été choisie arbitrairement afin de traduire une phase d'absorption rapide correspondant à l'administration par voie intraveineuse de la kétamine.

Chez le chien, elle est administrée par voie intraveineuse à la dose de 2 à 5 mg/kg en association avec d'autres molécules (Plumb, 2008 ; Grimm *et al.*, 2015). Les résultats sont représentés sur la **Figure 9**.

Figure 9. Évolution de la concentration plasmatique en kétamine après une administration par voie intraveineuse à 5 mg/kg chez le chien



c. Effets sur les paramètres physiologiques

Les dissociatifs agissent principalement sur le système nerveux central. Ils engendrent une vasodilatation des vaisseaux cérébraux et une augmentation de la pression sanguine, aboutissant à l'augmentation de la pression intracrânienne. Par ailleurs, le réveil après l'admission de ces agents peut être mouvementé pour l'animal, ce dernier réagissant de façon augmentée aux stimuli extérieurs, pouvant se traduire par de l'ataxie, de l'hyperkinésie ou une augmentation de l'activité motrice par exemple. (Duke-Novakovski *et al.*, 2016).

La kétamine ne produit pas de relaxation des muscles striés. Au contraire, le tonus musculaire peut être augmenté et les réflexes laryngés, photomoteurs, pharyngés ou cornéens sont préservés. L'administration concomitante de benzodiazépines ou d' α 2-agonistes permet d'obtenir une myorelaxation. En revanche, elle diminue le tonus des muscles lisses, résultant en une bronchodilatation et une résistance moindre au passage de l'air dans les voies respiratoires (Grimm *et al.*, 2015).

Elle possède également un effet inotrope négatif direct, mais ce dernier est masqué par la stimulation orthosympathique provoquant une augmentation de la pression artérielle ainsi que de la fréquence, du débit et du travail cardiaque.

Enfin, la kétamine a montré un pouvoir analgésique dont le mécanisme n'est pas totalement élucidé. L'inhibition du glutamate joue très probablement un rôle dans l'atténuation de la sensibilité centrale.

d. Contre-indications et précautions d'utilisation

Du fait de son action hypertensive, la kétamine est contre-indiquée lors de situation à risque d'hypertension intracrânienne comme lors de traumatisme crânien ou chez des patients présentant une hypertension artérielle. Elle est également déconseillée dans le cas de pression intra-oculaire élevée et est à utiliser avec précaution chez les patients présentant une cardiopathie (Plumb, 2008 ; Duke-Novakovski *et al.*, 2016 ; Riviere et Papich, s. d.).

e. Modélisation pharmacodynamique

Les effets de la kétamine sur la stimulation des centres respiratoires ont été modélisés en utilisant une EC_{50} de 4.5 mg/L et un E_{max} de 0.5.

Ses effets vasoconstricteurs, tachycardisants et stimulateur du baroréflexe ont été modélisés en utilisant une EC_{50} de 1 mg/L et un E_{max} de 0.2.

Enfin un modèle linéaire de narcose a été réalisé correspondant à un effet sur la narcose égal à 20% de la concentration de kétamine.

4. Les opiacés

a. Généralités

Les opioïdes au sens large regroupent les molécules ayant une action similaire à celle de la morphine. Ils agissent sur les récepteurs morphiniques μ , δ et κ et leur mode d'action

permet de les classer selon leurs effets. En effet, on distingue les agonistes purs tels que la méthadone ou le fentanyl des agonistes partiels tels que le butorphanol et la buprénorphine.

La méthadone possède également une action antagoniste sur les récepteurs NMDA et inhibe la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline ce qui la rend efficace pour des douleurs chroniques ou neurologiques pour lesquelles les autres morphiniques présentent peu d'effets (Codd *et al.*, 1995 ; Foley, 2003).

b. Paramètres pharmacocinétiques

Les opioïdes sont des bases faibles lipophiles qui diffusent aisément dans les tissus. Ils diminuent la libération de neurotransmetteurs et diminuent la polarisation des nocicepteurs, atténuant la transmission au sein de la moelle épinière.

- Morphine

Elle possède un temps de demi-vie autour d'une heure, (72 minutes (Grimm *et al.*, 2015), 50 minutes (Karna *et al.*, 2019)). L'étude des paramètres pharmacocinétiques de la morphine révèle un volume de distribution moyen de 13.66 L/kg (Karna *et al.*, 2019). En choisissant une valeur à 5 L/kg pour le modèle, (Lötsch, 2005).

La morphine étant peu liposoluble, un délai d'environ 45 minutes existe entre l'administration par voie intraveineuse et ses effets maximaux sur le système nerveux central. Toutefois, un effet analgésique cliniquement relevant survient dans les 5 à 15 minutes (Riviere et Papich, s. d.).

L'équation du modèle a ensuite été ajustée afin que la concentration plasmatique soit du même ordre de grandeur que celle obtenue dans l'étude, lors de l'administration de 0.3 mg/mL par voie intraveineuse (Karna *et al.*, 2019).

On obtient donc l'équation suivante :

$$C(t) = C_0 \times \frac{k_a}{k_a - k_e} \times (e^{k_e \times t} - e^{-k_a \times t})$$

Avec :

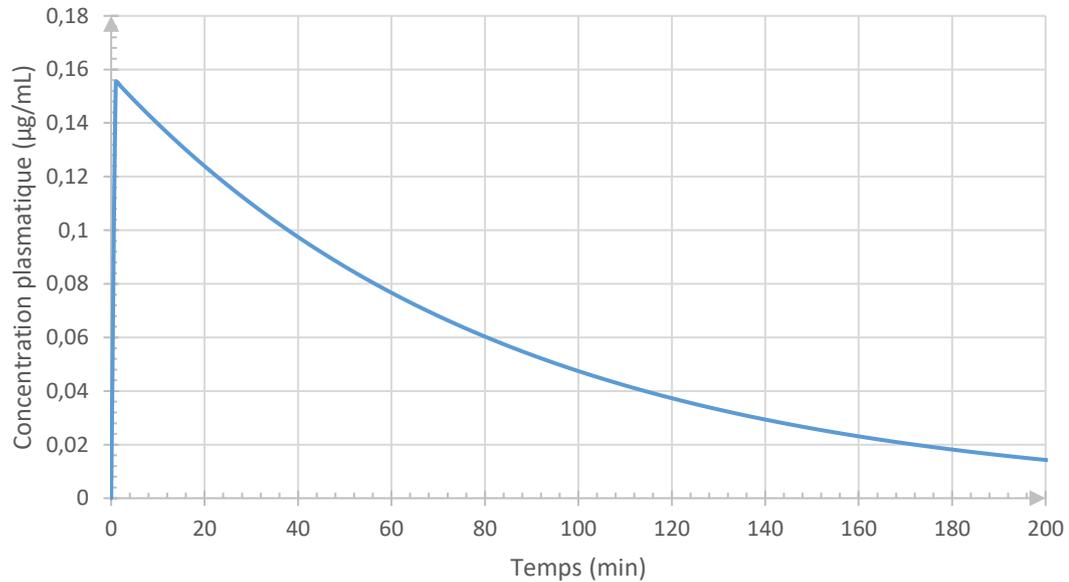
$$k_e = \frac{\ln(2)}{t_{1/2} \times 60} = \frac{\ln(2)}{57.7 \times 60} \approx 2.0 \times 10^{-4} \text{ min}^{-1}$$

$$C_0 = \text{dose} / V_d \text{ en } \mu\text{g/mL} \text{ et } V_d = 1.9 \text{ L/kg}$$

$k_a = 0.1$, bien que l'absorption soit immédiate lors d'administration par voie intraveineuse, cette constante a été adaptée pour correspondre à l'effet maximal de la morphine environ 40 minutes après son administration.

Elle s'administre à des doses allant de 0.2 à 0.6 mg/kg par voie intraveineuse chez le chien. L'évolution de la concentration plasmatique est représentée à la **Figure 10**.

Figure 10. Évolution de la concentration plasmatique en morphine après une administration par voie intraveineuse à 0.3 mg/kg chez le chien



- Méthadone

Elle possède une demi-vie d'élimination supérieure à celle de la morphine, entre 1.75 heures (Kukanich *et al.*, 2005) et 3 heures (Ingvast-Larsson *et al.*, 2010 ; Grimm *et al.*, 2015) ainsi qu'un volume de distribution entre 3.5 L/kg (Kukanich *et al.*, 2005) et 9 L/kg (Ingvast-Larsson *et al.*, 2010). Les constantes utilisées dans le modèle sont représentées ci-dessous.

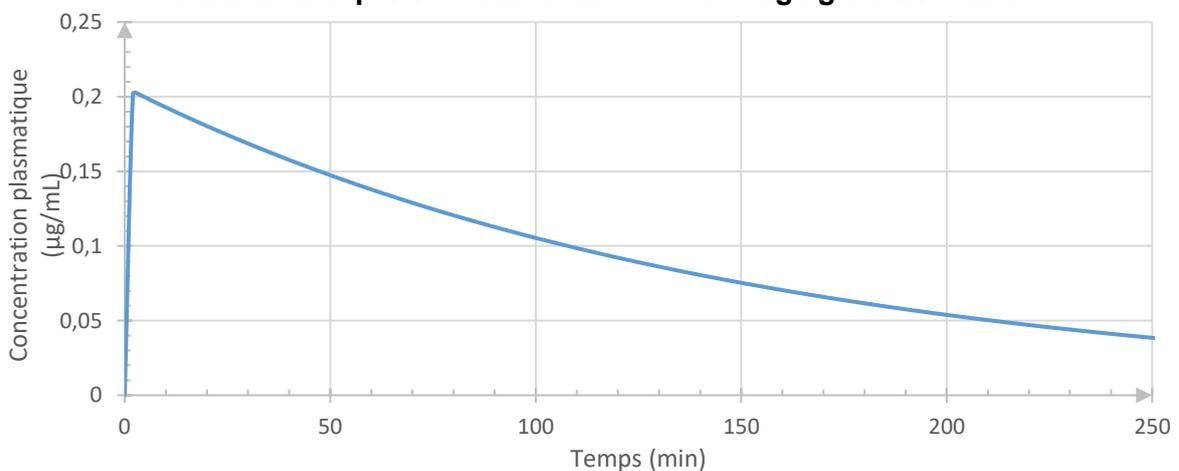
$$k_e = \frac{\ln(2)}{t_{1/2} \times 60} = \frac{\ln(2)}{103.2 \times 60} \approx 1.1 \times 10^{-4} \text{ min}^{-1}$$

$$C_0 = \text{dose} \times V_d \text{ en } \mu\text{g/mL} \text{ et } V_d = 1.9 \text{ L/kg}$$

$$k_a = 0.04$$

La méthadone est administrée à des doses comprises entre 0.1 et 0.4 mg/kg toutes les quatre heures par voie intraveineuse chez le chien. L'évolution de sa concentration plasmatique au cours du temps est représentée **Figure 11**.

Figure 11. Évolution de la concentration plasmatique en méthadone après une administration par voie intraveineuse à 0.4 mg/kg chez le chien



- Fentanyl

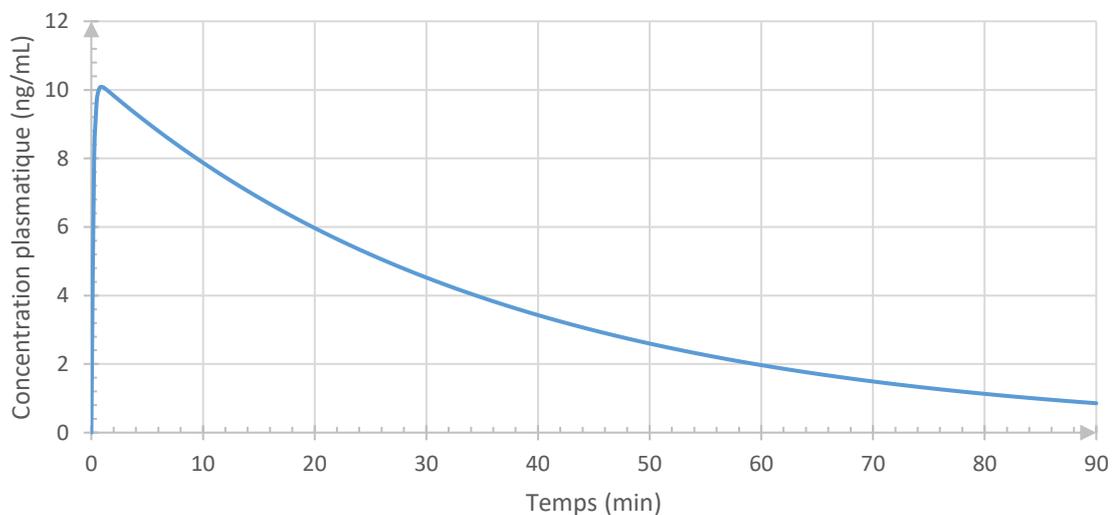
La pharmacocinétique du fentanyl étant complexe et peu représentée dans la littérature, les constantes ont été choisies afin d'obtenir un effet de 20 à 30 min. La demi-vie d'élimination, très courte en réalité, a été rallongée pour pallier le fait que le fentanyl suit en réalité un modèle avec un plus grand nombre de compartiments. Les constantes suivantes ont permis d'obtenir la courbe représentée à la **Figure 12**.

$$k_e = \frac{\ln(2)}{t_{1/2} \times 60} = \frac{\ln(2)}{25 \times 60} \approx 4.6 \times 10^{-4} \text{ min}^{-1}$$

$$C_0 = \text{dose} \times V_d \text{ en } \mu\text{g/mL} \text{ et } V_d = 0.9 \text{ L/kg}$$

$$k_a = 0.1$$

Figure 12. Évolution de la concentration plasmatique en fentanyl après une administration par voie intraveineuse à 10 µg/kg chez le chien



- Buprénorphine

La buprénorphine possède une demi-vie d'élimination de 4 heures et un volume de distribution de 3.5 L/kg (KuKanich et Allen, 2014). Les constantes choisies sont proches de celles obtenues dans l'étude.

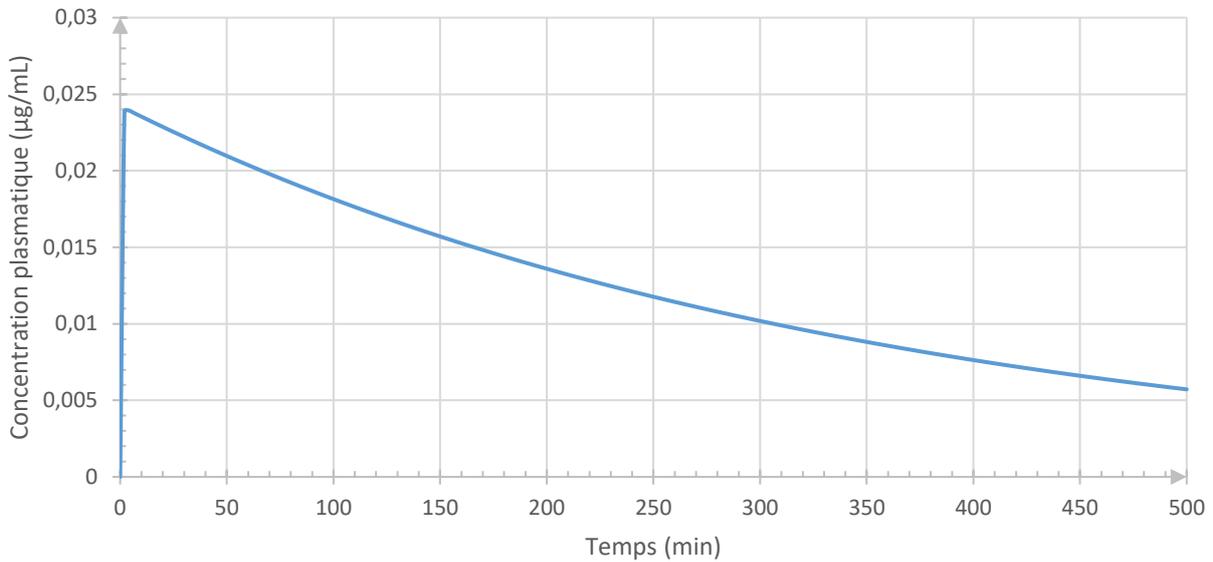
$$k_e = \frac{\ln(2)}{t_{1/2} \times 60} = \frac{\ln(2)}{240 \times 60} \approx 4.8 \times 10^{-5} \text{ min}^{-1}$$

$$C_0 = \text{dose} \times V_d \text{ en } \mu\text{g/mL} \text{ et } V_d = 0.4 \text{ L/kg}$$

$$k_a = 0.04$$

Elle s'administre à des doses comprises entre 5 et 20 µg/kg toutes les 6 à 12 heures par voie intraveineuse chez le chien (Plumb, 2008). La modélisation de l'évolution de la concentration plasmatique est représentée **Figure 13**.

Figure 13. Évolution de la concentration plasmatique en buprénorphine après une administration par voie intraveineuse à 10 µg/kg chez le chien



- Butorphanol

Peu de données étant disponibles concernant la pharmacocinétique du butorphanol, les paramètres utilisés sont ceux établis dans le cas d'une administration par voie intra-musculaire. La demi-vie est donc de 1.6 heures, le volume de distribution de 8 L/kg et la clairance de 57 mL/kg/min (Riviere et Papich, s. d.). Il est administré à des doses comprises entre 0.1 et 0.4 mg/kg.

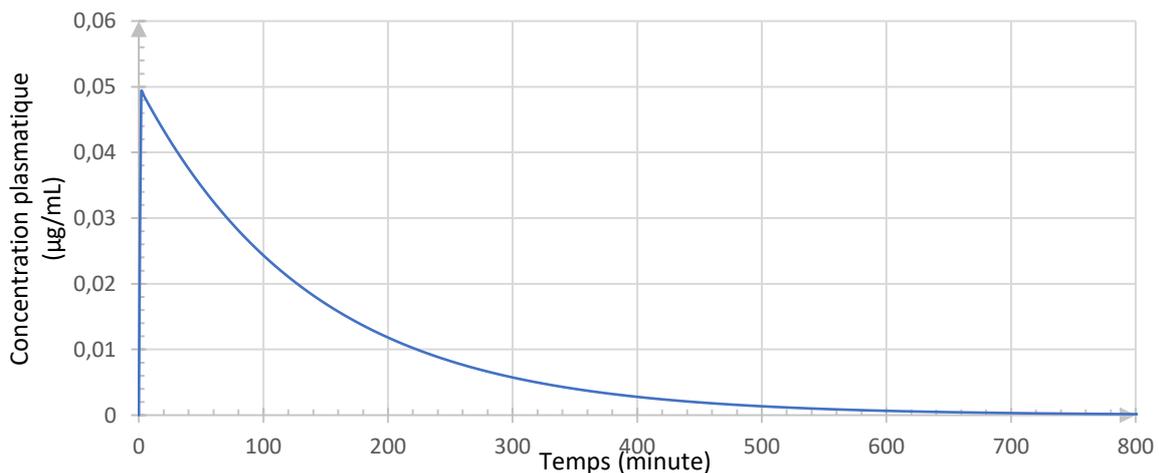
$$k_e = \frac{\ln(2)}{t_{1/2}} = \frac{\ln(2)}{96} \approx 0.007 \text{ min}^{-1}$$

$$C_0 = \text{dose} \times V_d \text{ en } \mu\text{g/mL} \text{ et } V_d = 4 \text{ L/kg}$$

$$k_a = 4$$

L'évolution de la concentration plasmatique en butorphanol au cours du temps sont représentées à la **Figure 14** ci-dessous.

Figure 14. Évolution de la concentration plasmatique en butorphanol à 0.2 mg/kg après une administration par voie intraveineuse chez le chien



c. Effets sur les paramètres physiologiques

La gestion de l'analgésie est l'indication principale des opioïdes. En effet, ils permettent une analgésie durable et profonde se traduisant par une absence de réaction lors de stimulation nociceptive.

Associés à d'autres agents lors de l'anesthésie, ils sont responsables d'une dépression du système respiratoire se traduisant par une augmentation de la pression partielle en CO₂ pouvant s'accompagner d'une diminution de la fréquence respiratoire (Slingsby *et al.*, 2011 ; Grimm *et al.*, 2015).

Leur effet sur le système cardiovasculaire est faible aux doses usuelles, mais des bradycardies peuvent survenir par stimulation parasympathique centrale (Grimm *et al.*, 2015 ; Liu *et al.*, 2019). La méthadone est un dépresseur cardiovasculaire plus important que les autres morphiniques en entraînant une bradycardie plus marquée. En revanche, dans le cas de la méthadone, une augmentation des résistances vasculaires systémiques permet de contrebalancer la baisse de la fréquence cardiaque et la pression artérielle moyenne reste stable voire augmente discrètement (Stanley *et al.*, 1980 ; Maiente *et al.*, 2009).

L'effet émétisant est un de leurs principaux effets secondaires. Il résulte principalement de la stimulation de la CTZ et diffère selon les opioïdes. Dans le cas de la morphine, cet effet est d'autant plus marqué qu'elle s'accompagne également d'une stimulation de la libération d'histamine (Guedes *et al.*, 2007) et de dopamine (Mitchelson, 1992). Certains types de récepteurs aux opioïdes présenteraient une action émétisante plus marquée. En effet, les récepteurs delta auraient une action émétisante et à l'inverse, les récepteurs mu et kappa auraient une action anti-émétique (Blancquaert *et al.*, 1986).

d. Contre-indications et précautions d'utilisation

Les opioïdes sont à utiliser avec précaution lors de traumatisme crânien. En effet, la dépression respiratoire pouvant survenir entraîne une augmentation de la concentration sanguine en dioxyde de carbone, ce qui produit une vasodilatation et peut contribuer à empirer l'œdème cérébral (Plumb, 2008 ; Riviere et Papich, s. d.).

e. Modélisation pharmacodynamique

L'ensemble de paramètres pharmacodynamiques modélisés pour chacun des opiacés utilisés est résumé dans le **Tableau 2** ci-dessous.

Tableau 2. Récapitulatif des constantes EC₅₀ et E_{max} utilisées lors de la modélisation des divers effets pharmacodynamiques des opiacés

Molécule	Effet modélisé	EC ₅₀	E _{max}
Morphine	Dépression respiratoire	0.124	1
	Analgésie	0.25	1
	Sédation	0.07	20
	Bradycardie	0.8	0.5
Méthadone	Dépression respiratoire	0.314	1
	Analgésie	1.2	1
	Sédation*	-	100
	Vasoconstriction	0.1	0.4
	Bradycardie	0.1	0.3
Fentanyl	Dépression respiratoire	1	0.01
	Analgésie	0.0015	1
Buprénorphine	Dépression respiratoire	0.04	0.3
	Analgésie	0.02	0.38
	Sédation	0.01	5
Butorphanol	Bradycardie	0.01	0.2
	Baisse du VES	0.01	0.15
	Sédation	0.06	30

* , modélisation linéaire sans utilisation du modèle de Hill.

5. Les agents d'induction

a. Généralités

Le propofol et l'alfaxalone sont deux molécules utilisées principalement pour l'induction et le maintien de la narcose chez l'animal. Un relais avec un anesthésique volatil tel que l'isoflurane peut également être réalisé.

Le propofol est un isopropylphénol substitué, utilisable sous forme d'émulsion lipidique par voie injectable. Son action anesthésique résulte de la stimulation des récepteurs GABA_A en

allongeant le temps de dissociation du neurotransmetteur GABA à son récepteur. Ceci provoque l'ouverture prolongée des canaux calciques chlorure-dépendant entraînant une hyperpolarisation de la membrane des cellules post-synaptiques et donc une inhibition du neurone post-synaptique (Cattai *et al.*, 2018 ; Riviere et Papich, s. d.).

L'alfaxalone quant à lui, est un stéroïde dérivé de la progestérone à action neuronale. Il agit, à l'instar du propofol, en potentialisant les effets du neurotransmetteur GABA sur ses récepteurs par l'augmentation de la conductance transmembranaire de l'ion chlorure, aboutissant à l'inhibition du neurone post-synaptique (Grimm *et al.*, 2015 ; Duke-Novakovski *et al.*, 2016 ; Riviere et Papich, s. d.).

b. Paramètres pharmacocinétiques

La demi-vie du propofol est de l'ordre de 90 minutes (Reid et Nolan, 1996 ; Plumb, 2008 ; Duke-Novakovski *et al.*, 2016) et son volume de distribution important en lien avec sa liposolubilité, d'environ 5.5 L/kg (Duke-Novakovski *et al.*, 2016). L'utilisation de ces valeurs dans le modèle donne une valeur de clairance plasmatique de 42.3mL/kg/min, compatible avec les valeurs des différentes études (Reid et Nolan, 1996 ; Plumb, 2008 ; Duke-Novakovski *et al.*, 2016). Il s'administre par titration à des doses comprises entre 1 et 4 mg/kg après une prémédication chez le chien.

Concernant l'alfaxalone, sa demi-vie d'élimination est plus courte que celle du propofol, de l'ordre de 30 minutes et son volume de distribution de l'ordre de 2.5 L/kg (Ferré *et al.*, 2006). Ces valeurs s'appliquent bien au modèle avec une valeur de clairance de 57 mL/kg/min, compatible avec celle de l'étude.

On obtient alors les paramètres de l'équation suivants, dont les courbes sont représentées dans la **Figure 15** :

$$C(t) = C_0 \times \frac{k_a}{k_a - k_e} \times (e^{k_e \times t} - e^{-k_a \times t})$$

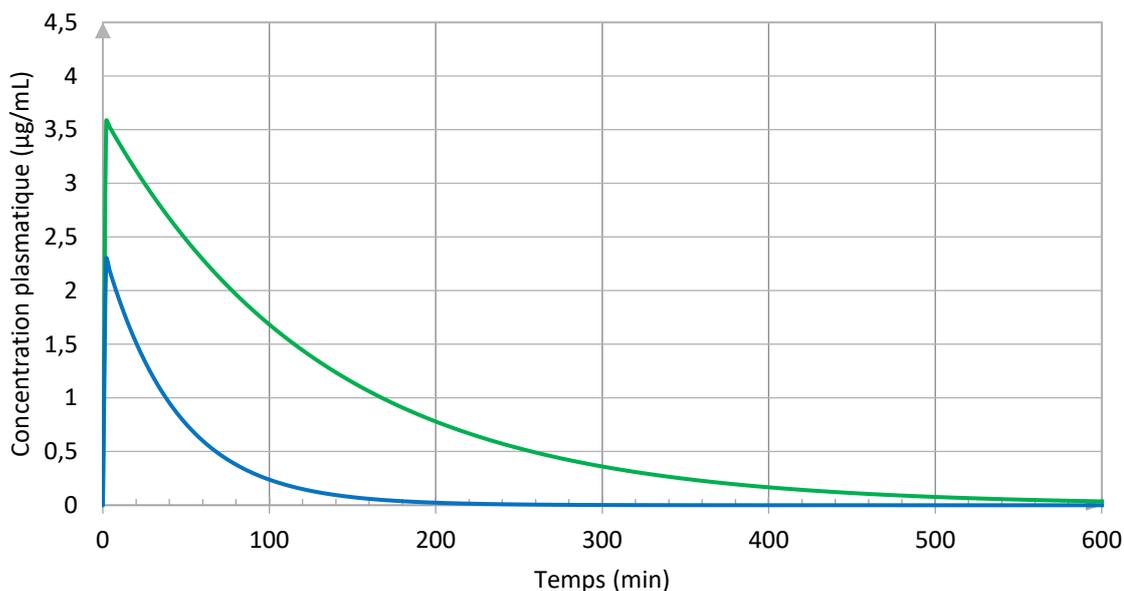
Avec :

$$k_e = \frac{\ln(2)}{t_{1/2}} = \begin{cases} \frac{\ln(2)}{90} \approx 0.008 \text{ min}^{-1} \text{ pour le propofol} \\ \frac{\ln(2)}{30} \approx 0.02 \text{ min}^{-1} \text{ pour l'alfaxalone} \end{cases}$$

$$C_0 = \text{dose}/V_d \text{ en } \mu\text{g/mL} \text{ et } V_d = \begin{cases} 0.55 \text{ L/kg pour le propofol} \\ 0.83 \text{ L/kg pour l'alfaxalone} \end{cases}$$

$k_a = 15$, cette valeur a été choisie arbitrairement afin de traduire une phase d'absorption rapide correspondant à l'administration par voie intraveineuse des deux molécules.

Figure 15. Évolution de la concentration plasmatique en propofol (—) et en alfaxalone (—) après une administration par voie intraveineuse à 0.1 mg/kg chez le chien



c. Effets sur les paramètres physiologiques

Le propofol et l'alfaxalone entraînent une altération de l'état de conscience résultant de leur stimulation GABA. Ils diminuent la perfusion cérébrale, la pression intracrânienne ainsi que le métabolisme neuronal (Rasmussen *et al.*, 1978 ; Pinaud *et al.*, 1991).

Concernant le système cardiovasculaire, le propofol entraîne une diminution des résistances vasculaires systémiques qui est dose-dépendante accompagnée par une baisse du débit cardiaque. Son administration entraîne donc une baisse de la pression artérielle moyenne modérée dans la minute suivant l'injection. La fréquence cardiaque, quant à elle, peut rester inchangée, diminuer, notamment lors d'association avec des morphiniques (Grimm *et al.*, 2015 ; Duke-Novakovski *et al.*, 2016 ; Riviere et Papich, s. d.) ou bien augmenter dans certains cas afin de réaugmenter le débit cardiaque (Cattai *et al.*, 2018). L'alfaxalone présente moins d'effets sur le système cardiocirculatoire se traduisant par une faible diminution des résistances périphériques et une baisse des pressions artérielles moyenne et systolique associées à une tachycardie (Rodríguez *et al.*, 2012 ; Grimm *et al.*, 2015).

Le propofol et l'alfaxalone entraînent également une dépression dose-dépendante du système respiratoire pouvant entraîner la survenue d'apnées, notamment après une administration trop rapide (Grimm *et al.*, 2015 ; Riviere et Papich, s. d.).

d. Contre-indications et précautions d'utilisation

Le propofol et l'alfaxalone présentent peu de contre-indications. Cependant, à l'instar de la majorité des agents anesthésiques, il convient de les utiliser avec précautions chez les patients en état de choc, plus sensibles aux dépressions respiratoire et cardiovasculaire pouvant survenir (Plumb, 2008 ; Grimm *et al.*, 2015).

e. Modélisation pharmacodynamique

Les effets du propofol sur la dépression des centres respiratoires ont été modélisés en utilisant une EC_{50} de 1 mg/L et un E_{max} de 0.5. Pour l'alfaxalone, les constantes sont de 1 mg/L pour l' EC_{50} et un E_{max} de 0.25.

Leurs effets vasodilatateurs ont été modélisés en utilisant une EC_{50} de 2 mg/L pour le propofol et de 3 mg/L pour l'alfaxalone et un E_{max} de 0.2 pour le propofol et 0.25 pour l'alfaxalone.

Leurs effets sur la fréquence cardiaque ont été modélisés en utilisant un E_{max} de 0.05 pour les deux molécules, traduisant une discrète diminution de la fréquence lors d'administration de propofol ou une discrète augmentation lors d'administration d'alfaxalone.

Enfin la modélisation de la narcose a été réalisée en utilisant une EC_{50} de 3 mg/L pour le propofol et 4 mg/L pour l'alfaxalone ainsi qu'un E_{max} de 90 pour le propofol et de 80 pour l'alfaxalone.

6. Les anti-cholinergiques

a. Généralités

Les anti-cholinergiques sont utilisés en anesthésie vétérinaire pour contrebalancer l'effet des anesthésiques et diminuer l'action du système parasympathique. En effet, ce sont des antagonistes compétitifs des récepteurs muscariniques de la synapse post-ganglionnaire et empêchent la fixation d'acétylcholine sur son site d'action, comme évoqué au paragraphe **I.B.1.d.** (Grimm *et al.*, 2015 ; Riviere et Papich, s. d.). L'atropine et le glycopyrrolate sont les antimuscariniques les plus couramment utilisés.

b. Paramètres pharmacocinétiques

L'atropine est une molécule lipophile, ce qui lui permet de franchir la barrière hémato-méningée rapidement et lui confère un volume de distribution important, de 3.2 L/kg. Son délai d'action est donc très rapide et son temps d'action d'approximativement 20 à 40 minutes. Sa demi-vie d'élimination est de 2 heures (Smallridge *et al.*, 1989). Elle s'utilise en bolus de 0.02 à 0.04 mg/kg par voie intraveineuse.

Le glycopyrrolate quant à lui, est moins liposoluble et ne franchit pas la barrière hémato-méningée. Administré par voie intraveineuse, son délai d'action est de l'ordre d'une minute et ses effets sont visibles pendant environ une heure après son administration. Son élimination plasmatique est très rapide et il n'est plus dosable dans le sang 30 minutes après administration intraveineuse (Plumb, 2008). Il s'utilise à des doses de 5 à 10 μ g/kg. Compte tenu du peu de données pharmacocinétiques sur cette molécule, les valeurs des paramètres ont été attribués arbitrairement. Le volume de distribution est considéré équivalent à 1 L/kg, correspondant à une molécule faiblement lipophile et ne diffusant pas énormément en dehors du compartiment plasmatique et la demi-vie d'élimination faiblement supérieure à celle de l'atropine à 150 min. Ces valeurs peuvent donc être utilisées dans l'équation de la concentration d'une molécule au cours du temps :

$$C(t) = C_0 \times \frac{k_a}{k_a - k_e} \times (e^{k_e \times t} - e^{-k_a \times t})$$

Avec :

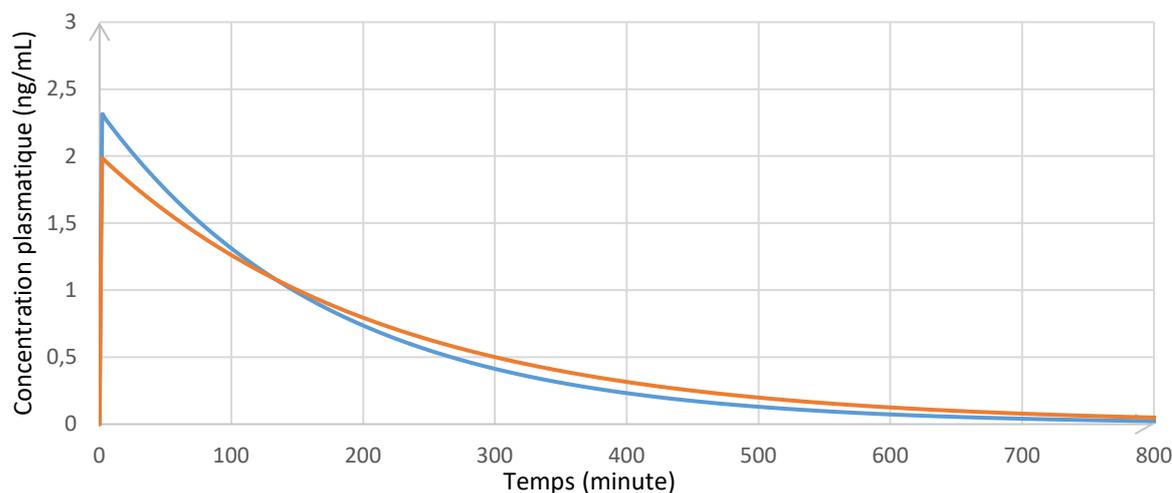
$$k_e = \frac{\ln(2)}{t_{1/2}} = \begin{cases} \frac{\ln(2)}{120} \approx 0.006 \text{ min}^{-1} \text{ pour l'atropine} \\ \frac{\ln(2)}{150} \approx 0.005 \text{ min}^{-1} \text{ pour le glycopyrrolate} \end{cases}$$

$$C_0 = \text{dose}/V_d \text{ en } \mu\text{g/mL} \text{ et } V_d = \begin{cases} 0.32 \text{ L/kg pour l'atropine} \\ 0.3 \text{ L/kg pour le glycopyrrolate} \end{cases}$$

$k_a = \begin{cases} 10 \text{ pour l'atropine} \\ 3 \text{ pour le glycopyrrolate} \end{cases}$, ces valeurs ont été choisies arbitrairement afin de traduire une phase d'absorption rapide correspondant à l'administration par voie intraveineuse des deux molécules mais plus rapide pour l'atropine

Les profils pharmacocinétiques de l'atropine et du glycopyrrolate après administration par voie intraveineuse ont été modélisés dans la **Figure 16** à l'aide des données précédemment citées.

Figure 16. Évolution de la concentration plasmatique en atropine à 0.03 mg/kg (—) et en glycopyrrolate à 5 µg/kg (—) après une administration par voie intraveineuse chez le chien



c. Effets sur les paramètres physiologiques

Les effets physiologiques de l'atropine et du glycopyrrolate sont similaires. Le blocage des récepteurs muscariniques entraîne une augmentation de la vitesse de conduction et de la fréquence cardiaque en interrompant la transmission des impulsions vagales. La tachycardie en résultant est donc dépendante du tonus vagal de base de l'animal. Elle s'accompagne donc d'une augmentation du débit cardiaque de laquelle peut résulter une discrète augmentation de la pression artérielle (Riviere et Papich, s. d.). En effet, une augmentation de la fréquence cardiaque de 15% (Smallridge *et al.*, 1989) à 50 % (Hendrix et Robinson, 1997) est observée et d'autant plus marquée que la fréquence cardiaque avant administration est faible.

L'administration d'antimuscarinique entraîne également une relaxation des muscles lisses intestinaux et du tractus urinaire, ainsi qu'une diminution des sécrétions des glandes salivaires et sudoripares. Ils ont également un effet bronchodilatateur par relaxation des muscles lisses s'accompagnant d'une diminution de sécrétion de mucus (Riviere et Papich, s. d.).

d. Contre-indications et précautions d'utilisation

Les anticholinergiques doivent être utilisés précautionneusement chez les animaux présentant une cardiomyopathie hypertrophique ou restrictive, ces derniers ne tolérant pas forcément une tachycardie transitoire due à l'administration d'atropine ou de glycopyrrolate (Duke-Novakovski *et al.*, 2016).

Leur administration n'est pas conseillée lors d'infections du tractus digestif. En effet, ils diminuent la motilité intestinale et engendrent une persistance des symptômes plus longue par défaut d'élimination de la toxine ou de l'agent infectieux (Riviere et Papich, s. d.).

e. Modélisation pharmacodynamique

Les effets de l'atropine et du glycopyrrolate sur la vasomotricité ont été modélisés en utilisant une EC_{50} de 2.8 $\mu\text{g/L}$ pour le glycopyrrolate et de 2.2 $\mu\text{g/L}$ pour l'atropine ainsi qu'un E_{max} de 0.15 pour le glycopyrrolate et 0.2 pour l'atropine.

Leurs effets tachycardisants ont été modélisés en utilisant une EC_{50} de 2.8 $\mu\text{g/L}$ pour le glycopyrrolate et de 3 $\mu\text{g/L}$ pour l'atropine et un E_{max} de 0.3 pour le glycopyrrolate et 0.45 pour l'atropine.

7. Les agonistes adrénérgiques

a. Généralités

Les agonistes adrénérgiques regroupent un grand nombre de molécules ayant des effets directs ou indirects sympathomimétiques. Les catécholamines ont une action agoniste directe sur les récepteurs adrénérgiques et leur affinité pour les récepteurs adrénérgiques est dose-dépendante, ce qui se traduit par de effets variables selon leur concentration.

L'adrénaline et la noradrénaline sont des catécholamines endogènes peu sélectives pour les récepteurs adrénérgiques. L'adrénaline peut se fixer à la fois sur les récepteurs α_1 , α_2 , β_1 et β_2 et la noradrénaline, quant à elle, se fixe préférentiellement sur les récepteurs α_1 et α_2 aux doses usuelles mais possède également une action β_1 -agoniste.

La dobutamine est une catécholamine de synthèse principalement β_1 -agoniste.

Enfin, l'éphédrine est une amine qui possède une action à la fois directe en stimulant les récepteurs α_1 , α_2 , β_1 et β_2 et indirecte en empêchant la dégradation de la noradrénaline.

b. Paramètres pharmacocinétiques

L'adrénaline et la noradrénaline possèdent des demi-vies d'élimination très courtes, de l'ordre de quelques minutes. L'adrénaline s'utilise en bolus de 10 $\mu\text{g/kg}$ lors de réanimation cardiovasculaire. Afin de modéliser son action rapide, sa demi-vie d'élimination a été fixée à 5 minutes, son volume de distribution moyen à l'équilibre 0.8 L/kg et sa constante d'absorption K_a très grande traduisant son action immédiate après administration. Son évolution plasmatique est décrite selon l'équation ci-dessous et représentée à la **Figure 17**. Les valeurs ont été choisies de sorte que les concentrations obtenues soient de l'ordre de 200 ng/mL comme rapporté chez des porcs après une administration intraveineuse d'adrénaline à 10 $\mu\text{g/kg}$ (Hähnel *et al.*, 1989).

$$C(t) = C_0 \times \frac{k_a}{k_a - k_e} \times (e^{k_e \times t} - e^{-k_a \times t})$$

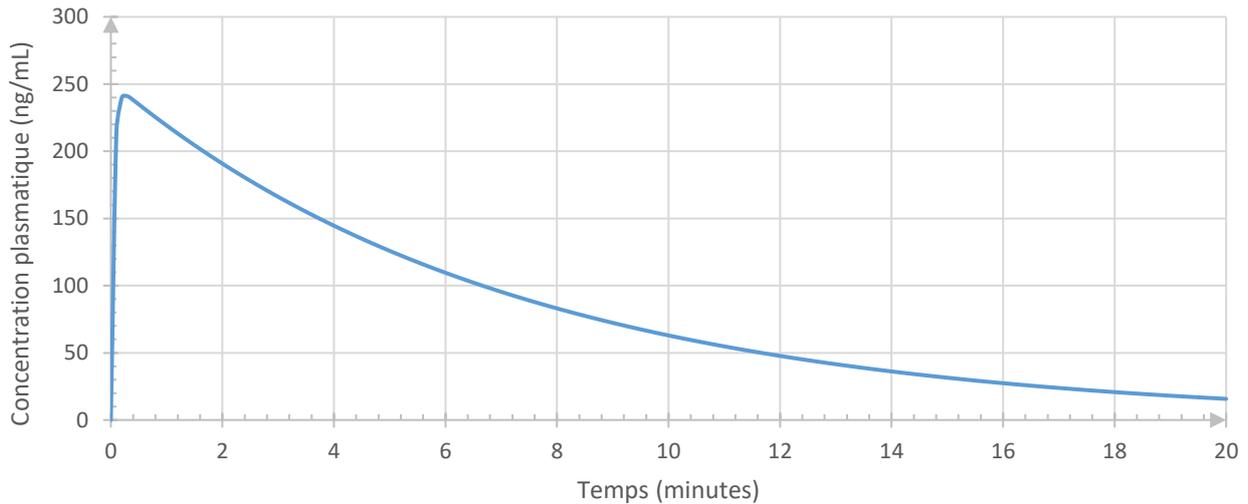
Avec :

$$k_e = \frac{\ln(2)}{t_{1/2}} = \frac{\ln(2)}{5} \approx 0.14 \text{ min}^{-1}$$

$$C_0 = \text{dose} / V_d \text{ en } \mu\text{g/mL} \text{ et } V_d = 0.04 \text{ L/kg}$$

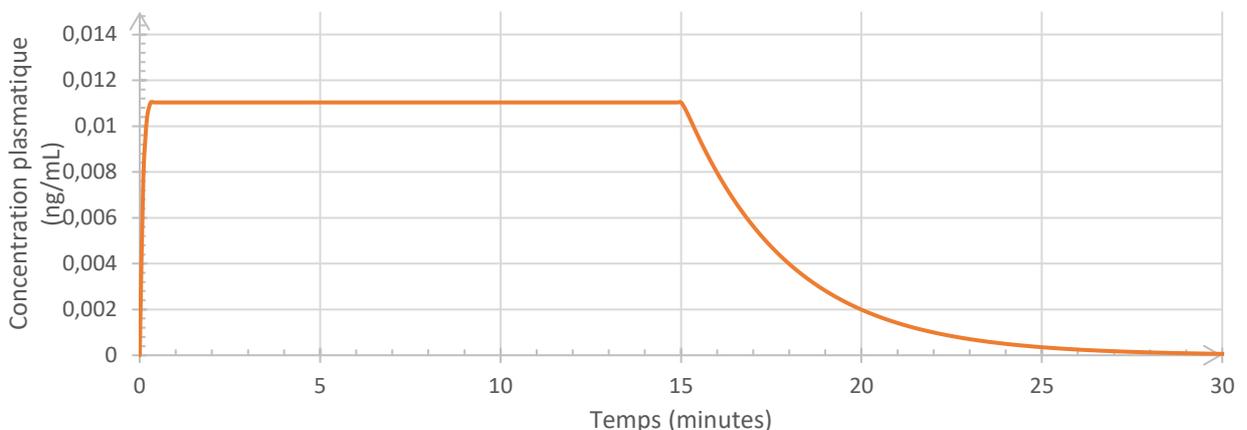
$$k_a = 20 \text{ min}^{-1},$$

Figure 17. Évolution de la concentration plasmatique en adrénaline à 10 µg/kg après une administration par voie intraveineuse chez le chien



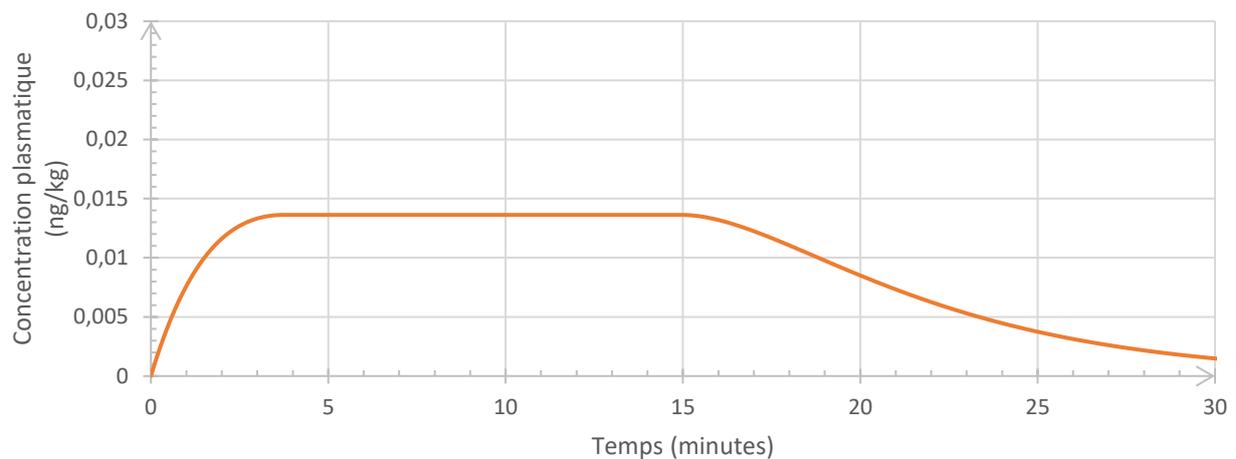
La noradrénaline, quant à elle ne s'administre que par infusion continue car sa demi-vie d'élimination est trop courte pour qu'une seule administration soit efficace. Afin de simplifier sa modélisation, sa concentration est considérée constante au cours du temps et décroît à l'arrêt de la perfusion, bien que ce ne soit pas le cas *in vivo*. Elle s'administre à des doses entre 0.1 et 1 µg/kg/min et sa cinétique d'évolution est représentée **Figure 18**.

Figure 18. Modélisation de la concentration plasmatique de noradrénaline lors d'une administration en perfusion continue à 0.5 µg/kg/min par voie intraveineuse chez le



La pharmacocinétique de la dobutamine chez l'animal est mal connue, mais sa demi-vie très courte de l'ordre de 2 minutes impose de l'administrer uniquement en perfusion continue par voie intraveineuse. Son délai d'action peut aller jusqu'à quelques minutes après le début de la perfusion. Sa concentration a été modélisée de la même façon que la noradrénaline et représentée **Figure 19**, à l'exception de la dose administrée qui est comprise entre 2 et 10 µg/kg/min (Grimm *et al.*, 2015 ; Riviere et Papich, s. d.).

Figure 19. Modélisation de la concentration plasmatique de dobutamine lors d'une administration en perfusion continue à 2 µg/kg/min par voie intraveineuse chez le chien pendant 15 minutes



Enfin, peu de données pharmacocinétiques sur l'administration intraveineuse d'éphédrine sont disponibles, mais sa durée d'action est plus longue que celle des autres agonistes adrénergiques, ce qui permet son administration en bolus (Grimm *et al.*, 2015 ; Duke-Novakovski *et al.*, 2016). Les paramètres pharmacocinétiques ont donc été déterminés de façon à correspondre à une absorption rapide, une demi-vie supérieure à celle des catécholamines précédemment abordées mais restant inférieure à 30 minutes traduisant une action relativement brève et sont modélisés à la **Figure 20**.

$$C(t) = C_0 \times \frac{k_a}{k_a - k_e} \times (e^{k_e \times t} - e^{-k_a \times t})$$

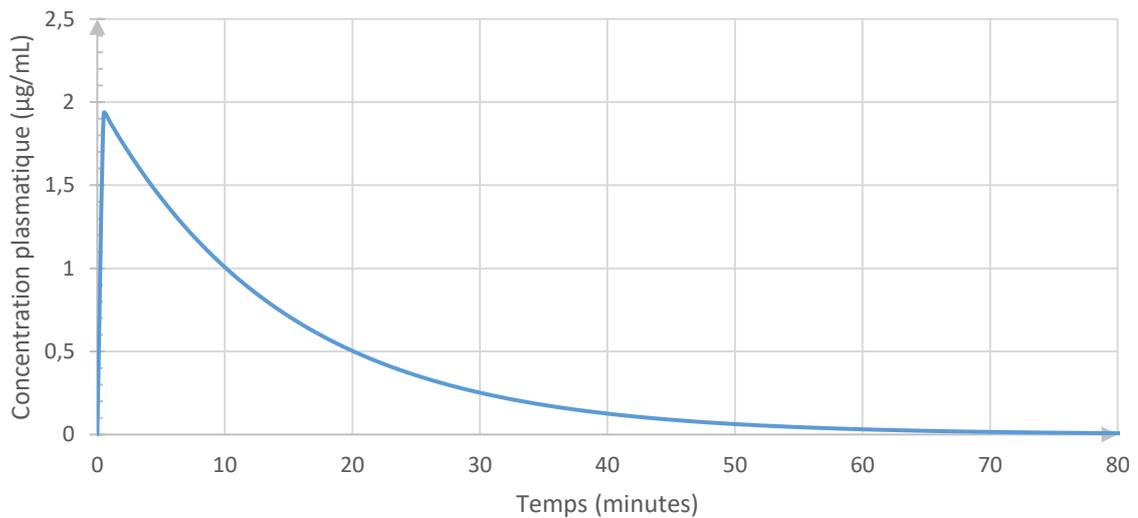
Avec :

$$k_e = \frac{\ln(2)}{t_{1/2}} = \frac{\ln(2)}{10} \approx 0.07 \text{ min}^{-1}$$

$$C_0 = \text{dose} \times V_d \text{ en } \mu\text{g/mL} \text{ et } V_d = 0.05 \text{ L/kg}$$

$$k_a = 10 \text{ min}^{-1}$$

Figure 20. Évolution de la concentration plasmatique en éphédrine à 0.1 mg/kg après une administration par voie intraveineuse chez le chien



c. Effets sur les paramètres physiologiques

Administrée à dose faible (10 µg/kg), les effets β_1 et β_2 de l'adrénaline prédominent. Cela se traduit par une augmentation du débit cardiaque, une dilatation des artères coronaires ainsi que l'abaissement du seuil d'arythmies imputables à la stimulation des récepteurs β_1 et une diminution de la pression artérielle diastolique et des résistances vasculaires périphériques résultant de la stimulation des récepteurs β_2 .

Par ailleurs, elle entraîne également une bronchodilatation via les récepteurs β_2 et produit une augmentation du métabolisme basal, se traduisant par une discrète élévation de la température (Grimm *et al.*, 2015).

La noradrénaline possède un effet inotrope positif dû à la stimulation des récepteurs β_1 . Contrairement à l'adrénaline, elle engendre une augmentation des résistances vasculaires même à faibles doses du fait de son action sur les récepteurs α_1 et donc une vasoconstriction importante, cette dernière pouvant alors entraîner une hypoxie tissulaire par défaut de perfusion sanguine. Il est donc important de ne pas laisser trop longtemps en place la perfusion continue de noradrénaline (Grimm *et al.*, 2015).

La dobutamine, administrée à 2 µg/kg/min entraîne une augmentation de la fréquence cardiaque, du volume d'éjection systolique ainsi qu'une discrète augmentation de la pression artérielle diastolique, moyenne et systolique, associés à une diminution des résistances vasculaires. Ces effets sont liés à l'action agoniste β_1 qui prédomine largement à cette dose là (Rosati *et al.*, 2007).

Enfin, l'utilisation d'éphédrine en bolus de 0.1 mg/kg entraîne une augmentation du débit cardiaque principalement par augmentation du volume d'éjection systolique, associée à une diminution des résistances périphériques résultant en une augmentation discrète de la pression artérielle moyenne. À plus fortes doses (0.2 mg/kg), les résistances vasculaires périphériques sont également augmentées, entraînant une augmentation de la pression artérielle plus importante et plus durable (Chen *et al.*, 2007 ; Riviere et Papich, s. d.).

d. Contre-indications et précautions d'utilisation

La dobutamine est indiquée lors d'hypotension réfractaire au remplissage vasculaire. Son administration implique donc un remplissage vasculaire adéquat et la correction de l'hypovolémie. Étant donné qu'elle entraîne une augmentation du travail cardiaque, elle est contre-indiquée lors de sténose subaortique. De plus, la consommation du myocarde en oxygène augmente également, son administration après un infarctus du myocarde doit donc être précautionneuse (Grimm *et al.*, 2015).

L'éphédrine, quant à elle, est contre-indiquée lors de pathologies cardiaques importantes, notamment lors de la présence d'arythmies (Plumb, 2008).

Enfin, l'adrénaline, telle que décrite précédemment, est utilisée lors de réanimation cardiopulmonaire.

e. Modélisation pharmacodynamique

L'ensemble de paramètres pharmacodynamiques modélisés pour chacun des agonistes adrénergiques utilisés est résumé dans le **Tableau 3** ci-dessous.

Tableau 3. Récapitulatif des constantes EC₅₀ et E_{max} utilisées lors de la modélisation des divers effets pharmacodynamiques des agonistes adrénergiques

Molécule	Effet modélisé	EC₅₀ (mg/L)	E_{max}
Adrénaline	Vasoconstriction	0.5	0.6
	Tachycardie	0.01	1
Noradrénaline	Vasoconstriction	0.02	0.5
	Tachycardie	0.002	0.3
	Augmentation du VES	0.02	0.3
Dobutamine	Vasodilatation	0.02	0.15
	Tachycardie	0.02	0.1
	Augmentation du VES	0.02	0.4
Éphédrine	Vasoconstriction	2.5	0.2
	Tachycardie	2.5	0.2
	Augmentation du VES	2	0.2

8. Les antidotes

a. Généralités

L'atipamézole, le flumazénil et la naloxone sont des molécules appartenant à des familles pharmacologiques distinctes et agissant sur des récepteurs différents mais leur indication est semblable ; ils sont utilisés afin d'antagoniser les effets de certaines molécules utilisées lors de l'anesthésie.

L'atipamézole est un α_2 -antagoniste utilisé pour réduire les effets des α_2 -agonistes tels que la médétomidine et la dexmédétomidine en agissant en tant qu'inhibiteur compétitif (Plumb, 2008).

Le flumazénil, quant à lui, est un inhibiteur compétitif du site de liaison des benzodiazépines au récepteur GABA_A. Il n'a donc aucun effet sur les autres agonistes GABA tels que le propofol ou l'alfaxalone (Riviere et Papich, s. d.).

Enfin, la naloxone est un antagoniste des récepteurs μ opioïdes. Elle possède également des effets antagonistes sur les récepteurs δ et κ dans une moindre mesure. Elle est utilisée lors de détresse respiratoire imputable à un surdosage de morphinique.

b. Paramètres pharmacocinétiques

Peu de données pharmacocinétiques sont disponibles concernant la pharmacocinétique de l'atipamézole chez le chien. Sa demi-vie d'élimination plasmatique de 2-3 heures associée à un pic de concentration 10 minutes après son administration par voie intramusculaire (Plumb, 2008). Pour la modélisation de cette molécule, le volume de distribution a été approximé à 2.5 L/kg témoignant d'une distribution rapide et vaste, celle valeur étant proche de celle chez les ruminants (Ranheim *et al.*, 1998 ; Riviere et Papich, s. d.).

Il est administré chez le chien par voie intramusculaire à une dose correspondant à 5 fois la dose de dexmédétomidine ou 2.5 fois la dose de médétomidine administrée, correspondant à 25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ en moyenne (Plumb, 2008). À défaut de valeurs expérimentales de concentration plasmatique et afin de simplifier le modèle, la concentration plasmatique en atipamézole correspond à 5 fois celle obtenue pour la dexmédétomidine et sa cinétique d'évolution est représentée à la **Figure 21** avec les paramètres d'équation suivants :

$$C(t) = C_0 \times \frac{k_a}{k_a - k_e} \times (e^{k_e \times t} - e^{-k_a \times t})$$

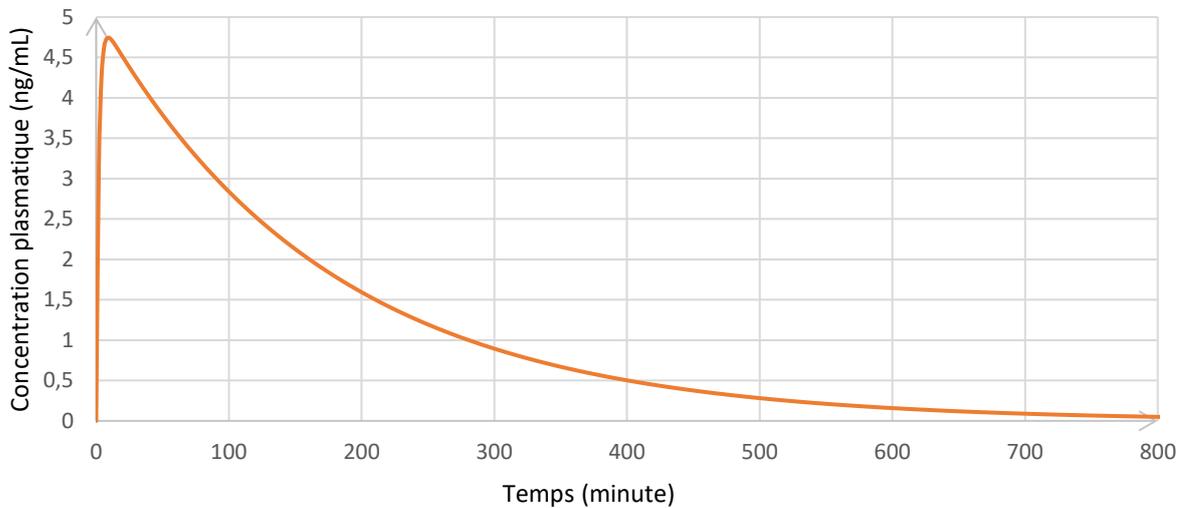
Avec :

$$k_e = \frac{\ln(2)}{t_{1/2}} = \frac{\ln(2)}{120} \approx 0.006 \text{ min}^{-1},$$

$$C_0 = \text{dose}/V_d \text{ en } \mu\text{g}/\text{mL} \text{ et } V_d = 1\text{L}/\text{kg},$$

$$k_a = 0.5, \text{ traduisant une administration par voie intramusculaire,}$$

Figure 21. Évolution de la concentration plasmatique en atipamézole à 0.025 mg/kg (→) après une administration par voie intramusculaire chez le chien



Concernant le flumazénil, peu de données pharmacocinétiques chez le chien sont disponibles, mais il est rapidement distribué et métabolisé après une administration par voie intraveineuse et son pic d'action survient 2 minutes après l'injection (Plumb, 2008). Chez l'homme, sa demi-vie d'élimination est d'environ 1 heure et son volume de distribution de 0.63 L/kg (Klotz et Kanto, 1988).

Le modèle a donc été basé sur les données obtenues en humaine et une administration à 0.01 mg/kg par voie intraveineuse et des concentrations plasmatiques du même ordre de grandeur que les benzodiazépines. Les données sont représentées dans la **Figure 22**.

$$C(t) = C_0 \times \frac{k_a}{k_a - k_e} \times (e^{k_e \times t} - e^{-k_a \times t})$$

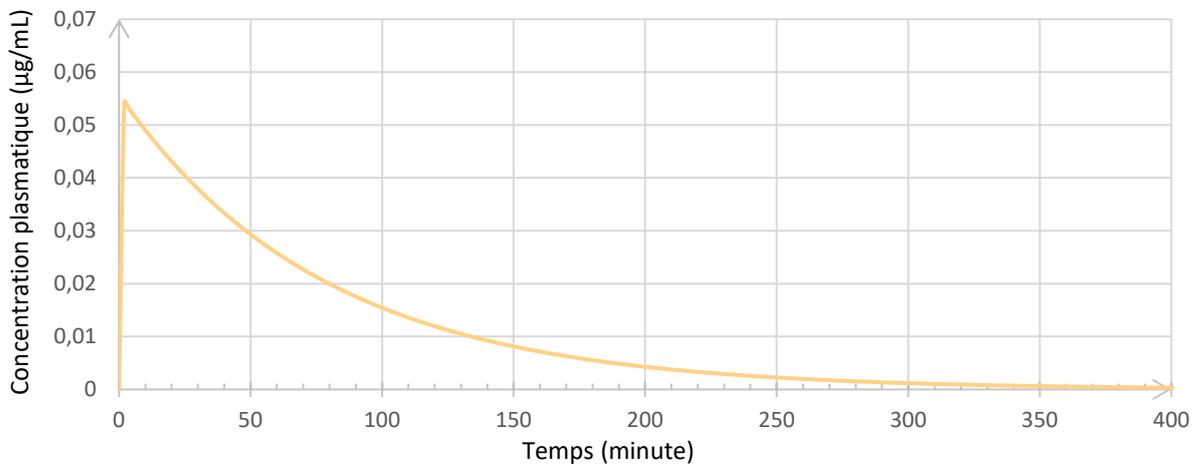
Avec :

$$k_e = \frac{\ln(2)}{t_{1/2}} = \frac{\ln(2)}{54} \approx 0.013 \text{ min}^{-1},$$

$$C_0 = \text{dose}/V_d \text{ en } \mu\text{g}/\text{mL} \text{ et } V_d = 0.18\text{L}/\text{kg},$$

$k_a = 4$, traduisant une administration par voie intraveineuse un passage rapide au compartiment d'effet.

Figure 22. Évolution de la concentration plasmatique en flumazénil à 0.01 mg/kg (—) après une administration par voie intraveineuse chez le chien

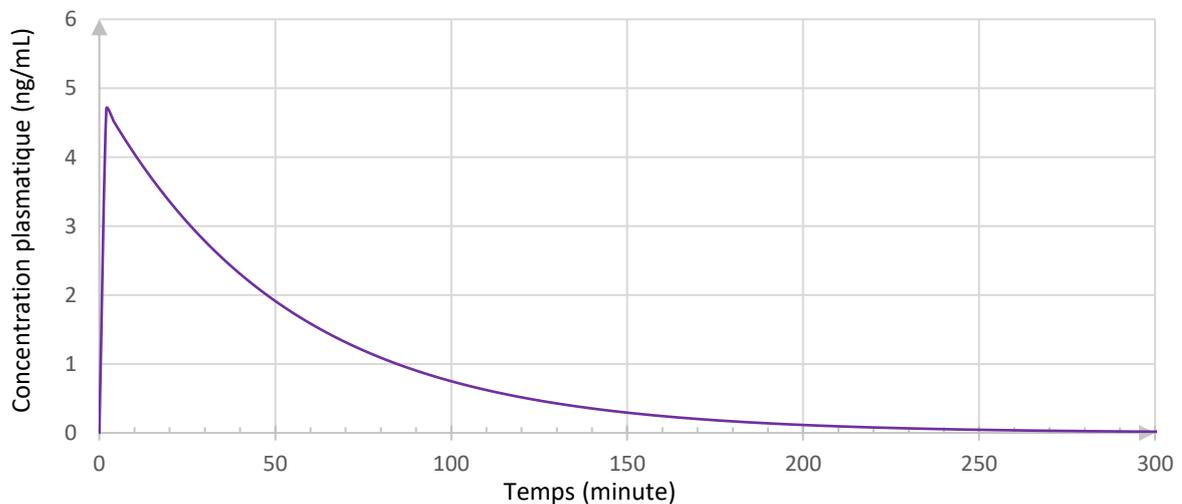


Chez le chien et administrée par voie intraveineuse, la naloxone possède une demi-vie d'élimination de 37 min et un volume de distribution de 3 L/kg (Wahler *et al.*, 2019). Appliquées dans le modèle, ces valeurs donnent une clairance de 65.6 mL/kg/min, semblable à celle obtenue dans l'étude, égale à 65 mL/kg/min.

Elle s'administre par titration à des doses comprises entre 0.001 mg/kg à 0.04 mg /kg (Plumb, 2008 ; Grimm *et al.*, 2015 ; Duke-Novakovski *et al.*, 2016 ; Riviere et Papich, s. d.) jusqu'à rétablissement d'une fonction respiratoire adéquate.

La concentration plasmatique maximale mesurée de 18.8 ng/mL lors d'une administration par voie intraveineuse de 0.04 mg/kg de naloxone hydrochloride a permis de construire la courbe de l'évolution de la concentration plasmatique de naloxone au cours du temps pour une dose de 0.01 mg/kg, présentée à la **Figure 23** ci-dessous (Wahler *et al.*, 2019).

Figure 23. Évolution de la concentration plasmatique en naloxone à 0.01 mg/kg (—) après une administration par voie intraveineuse chez le chien



c. Effets sur les paramètres physiologiques

Le flumazénil est utilisé pour antagoniser les dépressions respiratoires trop importantes lors de l'administration de benzodiazépines ou pour limiter les effets secondaires et les effets paradoxaux tels que l'hyperexcitabilité.

La naloxone est indiquée lors de dépression respiratoire imputable aux morphiniques. Ses effets sur les paramètres physiologiques résultent donc de l'inhibition des effets de la morphine et de la méthadone. En l'occurrence, une hausse de la fréquence respiratoire est attendue ainsi qu'une diminution de la pression partielle en CO₂.

d. Contre-indications et précautions d'utilisation

Utilisée à des doses trop importantes, la naloxone réverse également les effets centraux responsables de l'analgésie, pouvant rendre l'animal très douloureux ainsi que les complications associées à la stimulation orthosympathique qui en résultent (Grimm *et al.*, 2015 ; Duke-Novakovski *et al.*, 2016).

9. Les anesthésiques volatils

a. Généralités

Les anesthésiques volatils sont très largement utilisés en médecine vétérinaire car ils présentent de nombreux avantages. En effet, leur administration est facile pour les animaux recevant de l'oxygène par sonde trachéale et ils permettent un ajustement rapide de la profondeur de l'anesthésie. Parmi les divers agents existant, l'isoflurane est le plus répandu et le plus utilisé en médecine vétérinaire.

La molécule est inhalée sous forme de vapeur et est absorbée dans la circulation sanguine via les alvéoles pulmonaires avant d'exercer son action dans le système nerveux central.

Les agents anesthésiques volatils regroupent des molécules ayant des effets similaires avec tout en possédant des structures moléculaires très différentes dont les mécanismes d'action ne sont pas encore élucidés. Ceci est donc peu compatible avec un site d'action de type récepteur et pourrait traduire un effet plus indirect en agissant sur les membranes cellulaires (Plumb, 2008 ; Grimm *et al.*, 2015).

b. Paramètres pharmacocinétiques

Lors d'une anesthésie, l'isoflurane est administré de manière continue de l'induction au réveil et l'étude de l'évolution de la quantité présente dans l'animal est donc différente de celles des molécules administrées en bolus.

La quantité d'isoflurane inhalée dépend des échanges entre l'air et le sang qui se réalisent dans les alvéoles pulmonaires et donc de la pression partielle alvéolaire en isoflurane. Cette pression dépend de plusieurs facteurs.

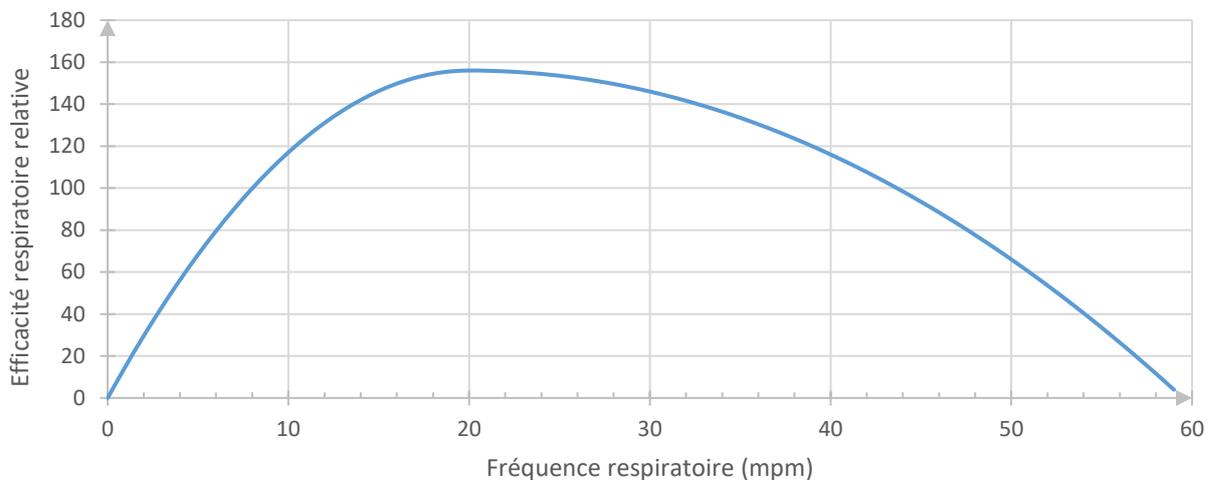
D'une part, elle dépend des apports en isoflurane par la machine anesthésique, donc du débit de gaz frais et du pourcentage d'isoflurane qu'il contient.

D'autre part, elle dépend de sa consommation par l'organisme et donc de sa facilité à diffuser de l'air vers le sang donc de son coefficient de partition, du débit cardiaque et de la différence de pression partielle entre le sang et l'alvéole.

Enfin, elle va dépendre de la respiration de l'animal. Ainsi, un animal en apnée ne va pas renouveler l'air contenu dans ses alvéoles et n'aura pas d'apport d'isoflurane. De même, un animal en polypnée n'aura pas un volume courant suffisant pour assurer le renouvellement des gaz. L'efficacité respiratoire en fonction de la fréquence respiratoire a donc été modélisée par une fonction f définie ci-dessous et représentée **Figure 24**, composée de deux fonctions polynomiales atteignant leur valeur maximale lorsque la fréquence respiratoire est égale à 20 mouvements par minute.

$$\forall x \in [0, 60], \quad f(x) = \begin{cases} x(15.6 - 0.39x), & x < 20 \\ x(4 - 0.1x) + 116, & x \geq 20 \end{cases}$$

Figure 24. Modélisation de l'efficacité respiratoire selon la fréquence respiratoire



La modélisation de l'évolution de la pression partielle en isoflurane s'est ensuite faite en deux temps ; d'une part l'administration se traduisant par une augmentation exponentielle jusqu'à un plateau et d'autre part une décroissance exponentielle une fois le vaporisateur éteint. L'équation a été conçue de sorte que la pression partielle en isoflurane dépende des paramètres précédemment cités, puis ajustée afin que la pression partielle en isoflurane obtenue chez un animal en bonne santé avec un débit de gaz frais à 1.5 L/min et 1.63 % à 11.6 mmHg soit la MAC de l'isoflurane, c'est-à-dire la concentration pour laquelle 50% des animaux ne produisent plus de réponse aux divers stimuli.

L'augmentation de certains paramètres tels que le débit de gaz frais ou le pourcentage d'isoflurane vont augmenter la quantité d'isoflurane dans les alvéoles, tandis que l'augmentation du débit sanguin va avoir tendance à la diminuer en la transportant plus rapidement dans le sang (Grimm *et al.*, 2015).

$$P_{iso}(t) = 46.5 \times (FR) \times \frac{\%_{iso} \times \text{débit } O_2}{Q \times CP} \times \frac{K_a}{K_a - K_e} \times \frac{\Delta P}{P_{atm}} (1 - e^{-K_a \times t})$$

Avec :

$\%_{iso}$ compris entre 0 et 1

débit O_2 , en L/min

Q , le débit cardiaque en L/kg/min

$CP = 1.4$, le coefficient de partition air/sang de l'isoflurane.

$K_a = 0.245 \text{ min}^{-1}$

$K_e = 0.224 \text{ min}^{-1}$

P_{atm} , correspondant à la pression atmosphérique au niveau de la mer de 760 mmHg

ΔP , la différence de pression partielle en isoflurane entre les alvéoles et le sang approximée à 1.4 mmHg.

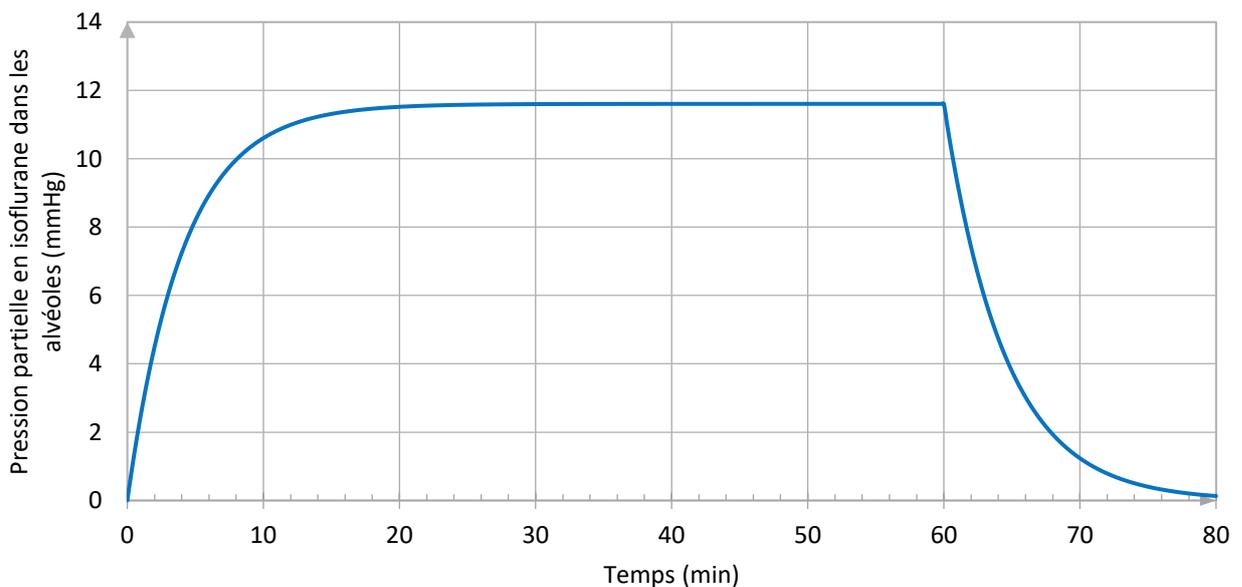
La deuxième partie de la modélisation repose sur l'élimination de l'isoflurane une fois le vaporisateur éteint. Les constantes restent les mêmes car cette deuxième phase dépend de la première et de la pression partielle en isoflurane précédemment atteintes.

$$P_{iso}(t) = 46.5 \times (FR) \times \frac{\%_{iso} \times \text{débit } O_2}{Q \times CP} \times \frac{K_a}{K_a - K_e} \times \frac{\Delta P}{P_{atm}} (e^{-K_e \times t})$$

$\%_{iso}$ correspondant à la valeur du vaporisateur avant l'arrêt de l'isoflurane.

La courbe ainsi obtenue est représentée à la **Figure 25** ci-dessous.

Figure 25. Évolution de la pression partielle en isoflurane dans les alvéoles lors d'une administration continue d'isoflurane à 1.63% du débit de gaz frais et après arrêt de



c. Effets sur les paramètres physiologiques

L'inhalation d'isoflurane entraîne des modifications du système cardiovasculaire se traduisant par une baisse du débit cardiaque. Cette baisse résulte de la diminution de la pression artérielle moyenne, par une diminution conjointe de la contractilité cardiaque, et donc du volume d'éjection systolique, et des résistances périphériques. À l'inverse, la fréquence cardiaque tend à augmenter et les agents volatils pourraient également favoriser la survenue de rythmes ectopiques par augmentation de l'automatisme du myocarde en accentuant l'effet arythmogène des catécholamines (Merin *et al.*, 1991 ; Pagel *et al.*, 1993 ; Duke-Novakovski *et al.*, 2016).

L'isoflurane est également un dépresseur du système respiratoire. En effet, il diminue dans un premier temps le volume respiratoire courant, puis la fréquence respiratoire. Il en résulte une diminution de la ventilation alvéolaire et donc une augmentation de la pression partielle en dioxyde de carbone. De plus, il inhibe la réponse respiratoire hypoxique, ce qui contribue à aggraver la dépression respiratoire (Sjögren *et al.*, 1998 ; Plumb, 2008 ; Duke-Novakovski *et al.*, 2016).

Enfin, il entraîne également une dépression du système nerveux central dose-dépendante associée à une diminution du métabolisme cérébral. La pression de perfusion cérébrale, définie comme la différence entre la pression artérielle moyenne et la pression intracrânienne, diminue du fait de la diminution de la pression artérielle moyenne et malgré l'augmentation de la pression intracrânienne. D'autre part, l'isoflurane entraîne également une vasodilatation cérébrale. Le débit sanguin cérébral étant le rapport de la pression de perfusion cérébrale et des résistances vasculaires cérébrales résulte donc de l'équilibre entre ces deux paramètres et est majoritairement inchangé ou tend à augmenter (Scheller *et al.*, 1990 ; Duke-Novakovski *et al.*, 2016).

d. Contre-indications et précautions d'utilisation

L'isoflurane est contre-indiqué chez les animaux susceptibles de développer une hyperthermie maligne. Il est également à utiliser avec précaution chez les animaux présentant des traumatismes crâniens ou susceptibles de présenter une pression intracrânienne augmentée (Brunson et Hogan, 2004 ; Plumb, 2008).

e. Modélisation pharmacodynamique

Dans le cas de l'isoflurane, la constante EC_{50} est égale à la MAC de l'isoflurane définie précédemment. Les effets respiratoires de l'isoflurane ont été modélisés en utilisant un E_{max} de 0.5.

Ses effets vasodilatateurs ont été modélisés en utilisant un E_{max} de 0.4, ses effets tachycardisants avec un E_{max} de 0.2 et son effet sur la narcose avec un E_{max} de 60.

Troisième partie – Réalisation d'un modèle interactif

L'élaboration du modèle interactif a nécessité de coupler deux logiciels de programmation. D'une part, un programme rédigé en langage Python, qui permet de modéliser l'interface de monitoring de l'animal, les régulations physiologiques cardiorespiratoires et l'influence des molécules sur les différents paramètres. D'autre part, la programmation d'un microcontrôleur de type Arduino®, en communication permanente avec le programme Python et permettant une interaction physique de l'utilisateur avec le logiciel.

A. Principe du modèle physiologique

Afin de disposer d'un modèle physiologique permettant d'afficher les courbes classiquement visibles en monitoring de l'anesthésie, nous avons choisi de modéliser d'une part la physiologie cardiovasculaire et d'autre part, la physiologie respiratoire. Nous avons aussi développé une simulation simple de la douleur et de la narcose.

1. Appareil cardiovasculaire

La fonction cardiaque permet la circulation du sang dans l'organisme en ainsi d'apporter l'oxygène aux cellules tout en assurant l'élimination des déchets du métabolisme. La surveillance de son bon fonctionnement chez un patient anesthésié est donc indispensable.

En clinique, les paramètres monitorés le plus souvent sont la fréquence cardiaque et la pression artérielle systémique, qui sont le reflet de cette fonction et facilement accessibles de manière non invasive. La pression artérielle systémique (PA_M) est une valeur qui dépend de la fréquence cardiaque (FC), du volume d'éjection systolique (VES) et des résistances périphériques (R) selon la formule suivante :

$$PA_M = FC \times VES \times R$$

On notera que le produit $FC \times VES$ représente le produit du volume de sang éjecté par battement cardiaque par le nombre de battements cardiaques par minute. Ce produit représente donc le volume de sang éjecté par le cœur chaque minute, c'est-à-dire, le débit cardiaque (DC).

Comme vu précédemment, les effets cardiovasculaires des molécules anesthésiques concernent les résistances périphériques (*via* des effets vasoconstricteurs ou vasodilatateurs), la fréquence cardiaque (effet bradycardisants ou tachycardisants) et/ou le volume d'éjection systolique (*via* une augmentation de celui-ci). Nous avons donc décidé de modéliser ces trois paramètres pour obtenir une modélisation globale simplifiée de la fonction cardiovasculaire.

a. La fréquence cardiaque

Le cœur reçoit le sang de la circulation pulmonaire et le met en circulation dans le réseau systémique. Son action est la résultante de la fréquence cardiaque et du volume d'éjection systolique (VES).

La fréquence cardiaque correspond au nombre de contractions cardiaques par minute et s'exprime en battements par minute (bpm). Elle dépend de la température corporelle et d'une régulation extrinsèque par le système nerveux et hormonal. En effet, une stimulation du système parasympathique va avoir un effet chronotrope négatif via la stimulation du nerf vague droit et du nœud sino-atrial ainsi qu'un effet dromotrope négatif via stimulation du nerf vague gauche et du nœud atrio-ventriculaire. À l'inverse, une stimulation du système orthosympathique aura des effets chronotrope, inotrope et dromotrope positifs via l'activation des récepteurs α_1 et β_1 .

Chez le chien, les valeurs usuelles de fréquence cardiaque peuvent être comprises de façon physiologique entre 70 et 120 battements par minute selon la race et l'activité physique de l'animal. Pour le modèle, une valeur de 87 battements par minute a été choisie comme paramètre basal.

b. Le volume d'éjection systolique

Le volume d'éjection systolique, quant à lui, dépend de la capacité de remplissage des ventricules, donc de la compliance cardiaque et de la contractilité, définis par la loi de Franck-Starling ; tout étirement des fibres myocardiques entraîne une augmentation de leur contractilité, ainsi que de la résistance périphérique. Il s'exprime en mL/kg et sa valeur moyenne des chiens sains au repos est de 1.9 mL/kg (Haskins *et al.*, 2005), arrondie à 2 mL/kg dans le programme.

c. Le débit cardiaque

Le débit cardiaque est le produit de la fréquence cardiaque et du volume d'éjection systolique. Il est exprimé en mL/kg/min dans le modèle et sa valeur moyenne au repos est autour de 165 mL/min/kg (Haskins *et al.*, 2005).

d. Les résistances périphériques

Les résistances périphériques représentent l'ensemble du réseau résistif et prennent en compte la viscosité sanguine et le tonus vasculaire. La modélisation de ce paramètre nécessite donc de considérer une viscosité constante et de supposer que la résistance repose uniquement sur le diamètre vasculaire et donc sur la vasomotricité des artéioles. C'est en effet un paramètre sur lequel les molécules anesthésiques engendrent le plus souvent une vasodilatation qui doit être prise en charge pour limiter l'hypotension per-opératoire. La valeur initiale utilisée pour le modèle est de 0.6 mmHg/mL, arrondi compatible avec la valeur moyenne des résistances chez des chiens adultes en bonne santé, de 0.641 mmHg/mL/kg/min (Haskins *et al.*, 2005).

e. La pression artérielle systémique

La pression artérielle est surveillée lors de l'anesthésie de manière plus ou moins invasive. En pratique, elle est mesurée directement ou calculée à l'aide des mesures de pressions artérielles diastolique et systolique à l'aide de la formule suivante :

$$PA_M = \frac{PA_s + 2 \times PA_D}{3}$$

Avec PA_M , la pression artérielle moyenne, PA_S , la pression artérielle systolique et PA_D la pression artérielle diastolique.

Dans notre modèle, nous avons calculé la valeur de PA_M selon la formule suivante :

$$PA_M = DC \times R$$

Avec DC , le débit cardiaque et R , les résistances périphériques.

Afin de simplifier les calculs, l'expression des pressions artérielles diastoliques et systoliques n'ont pas été modélisées mais simplement approximées selon les formules suivantes :

$$\begin{cases} PA_S = PA_M \times 1.2 \\ PA_D = PA_M \times 0.7 \end{cases}$$

Ainsi définies, on retrouve bien : $PA_M \approx \frac{1}{3} \times PA_S + \frac{2}{3} \times PA_D$.

f. La régulation intrinsèque par le baroréflexe

- *Influence directe de la pression sur les résistances périphériques et sur la fréquence cardiaque*

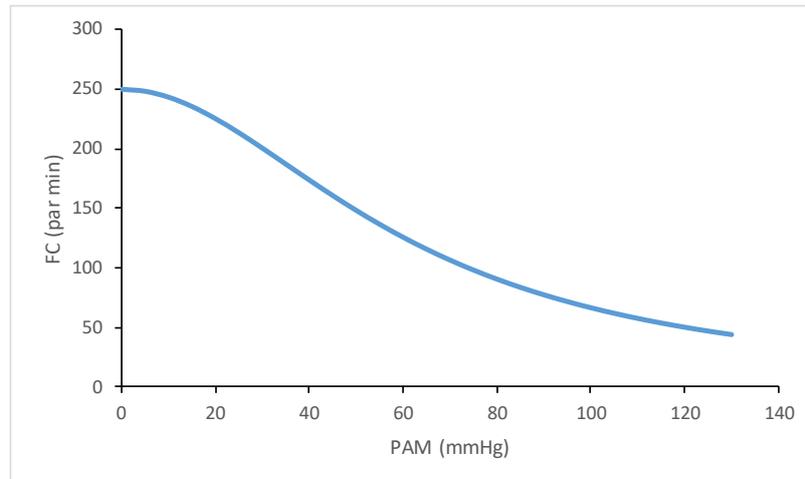
Physiologiquement, tous les paramètres cardiovasculaires décrits précédemment sont modulés en grande partie par le baroréflexe. Des variations de pression artérielle entraînent de fait une modification des résistances périphériques ainsi que de la fréquence cardiaque grâce à la mise en jeu des systèmes ortho et parasympatiques. Afin de traduire l'influence de la pression artérielle sur ces paramètres, nous avons utilisé les équations suivantes :

$$\begin{cases} R = 0.7 \times \left(1 - \frac{PA_{M_t}^{0.5}}{PA_{M_t}^{0.5} + 60^{0.5}}\right) + 0.3 \\ FC = 250 \times \left(1 - \frac{PA_{M_t}^2}{PA_{M_t}^2 + 60.5^2}\right) \end{cases}$$

Ainsi, l'influence de la pression artérielle est donc modélisée par une fonction sinusoïde décroissante allant entre 0.7 et 0.3 pour les résistances périphériques et entre 250 et 0 pour la fréquence artérielle.

Cette fonction est illustrée pour la fréquence cardiaque par la **Figure 26** suivante :

Figure 26. Modélisation de la régulation de la fréquence cardiaque en fonction de la PAM



- *Fonction inertielle et hystérésis*

Afin d'accroître la pertinence de ce modèle, nous avons modélisé le phénomène d'inertie du baroréflexe à l'origine d'une hystérésis. L'hystérésis correspond en effet à asymétrie du baroréflexe qui entraîne une différence de valeur de la fréquence cardiaque pour une même valeur de PAM suivante que celle-ci augmente ou descend. Afin de modéliser cette hystérésis, au niveau des résistances périphériques et fréquences cardiaques à l'aide des formules suivantes :

$$\begin{cases} R_{n+1} = (R_{target} - R_n) \times 0.05 + R_n \\ FC_{n+1} = (FC_{target} - FC_n) \times 0.3 + FC_n \end{cases}$$

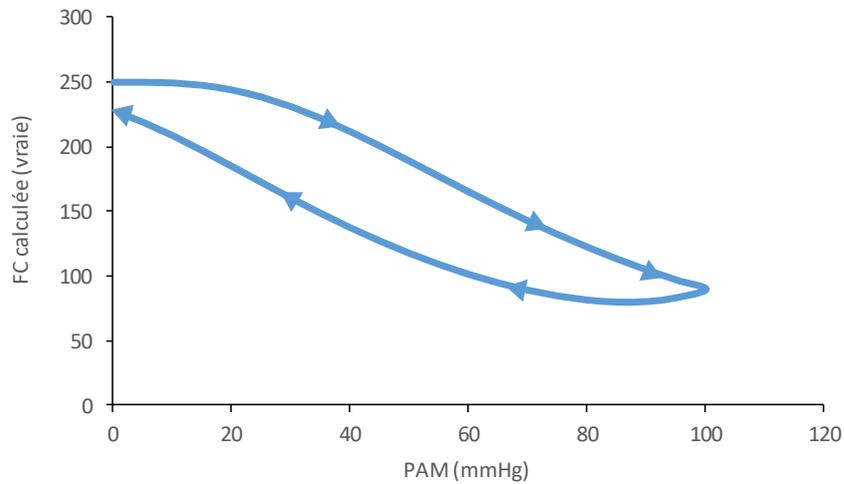
Ainsi, à chaque itération du modèle, la valeur du paramètre sera égale à la valeur précédente du paramètre à laquelle sera ajoutée un pourcentage de la différence entre cette valeur précédente et la valeur cible.

De la même façon, les variations du VES ont une inertie modélisée par la fonction suivante

$$VES_{n+1} = (VES_{target} - VES_n) \times 0.3 + VES_n$$

L'inertie du modèle permet ainsi d'aboutir à une hystérésis comme l'illustre la **Figure 27** suivante montrant les valeurs de FC au cours d'une augmentation progressive de la PAM de 0 mmHg à 100 mmHg puis d'une diminution de 100 mmHg à 0 mmHG :

Figure 27. Représentation graphique de l'hystérésis



Comme vu précédemment, certaines molécules peuvent influencer le baroréflexe. Afin de modéliser cet effet, nous avons appliqué une pondération de cette fonction d'inertie pour les molécules telles que l'acépromazine, la kétamine et l'atropine afin de traduire une stimulation ou inhibition du baroréflexe.

g. Influence des molécules sur la fonction cardiovasculaire

En plus de la régulation par le baroréflexe, les paramètres cardiovasculaires sont modulés par la concentration de certaines molécules dont les effets sont modélisés par l'équation de Hill dont les constantes E_{max} et EC_{50} , ainsi que le coefficient de Hill n ont été choisis de sorte que les effets soient compatibles avec les réponses observées cliniquement. Ils s'expriment de la façon suivante.

- $R = \text{régul}_{PAM} \times (1 + E_{méth} - E_{glyco} - E_{atrop} + E_{adré} + E_{Nadré} - E_{acp} - E_{prop} - E_{alfax} - E_{dobu} + E_{éphé} + E_{kéta} + E_{dex} - E_{iso})$

Avec :

R , les résistances périphériques

régul_{PAM} , la régulation des résistances selon la PAM, définie au paragraphe précédent.

$$E_{méth} = \frac{0.4 \times C_{méthadone}}{C_{méthadone} + 0.1}$$

$$E_{alfax} = \frac{0.25 \times C_{alfaxalone}^2}{C_{alfaxalone}^2 + 3^2}$$

$$E_{glyco} = \frac{0.15 \times C_{glycopyrrolate}}{C_{glycopyrrolate} + 2.8 \times 10^{-3}}$$

$$E_{dobu} = \frac{0.15 \times C_{dobutamine}}{C_{dobutamine} + 0.02}$$

$$E_{atrop} = \frac{0.2 \times C_{atropine}}{C_{atropine} + 2.2 \times 10^{-3}}$$

$$E_{éphé} = \frac{0.2 \times C_{éphédrine}^2}{C_{éphédrine}^2 + 2.5^2}$$

$$E_{adré} = \frac{0.6 \times C_{adrénaline}}{C_{adrénaline} + 0.5}$$

$$E_{kéta} = \frac{0.2 \times C_{kétamine}}{C_{kétamine} + 1}$$

$$E_{Nadré} = \frac{0.5 \times C_{noradrénaline}}{C_{noradrénaline} + 0.02}$$

$$E_{dex} = \frac{0.2 \times C_{dexmédétomidine}^2}{C_{dexmédétomidine}^2 + 0.05}$$

$$E_{acp} = \frac{C_{acépromazine}}{C_{acépromazine} + 0.0015},$$

$$E_{iso} = \frac{0.4 \times P_{isoflurane}^2}{P_{isoflurane}^2 + MAC^2},$$

$$E_{propofol} = \frac{0.2 \times C_{propofol}^2}{C_{propofol}^2 + 2^2},$$

- $FC = (régul_{PAM} + 0.2 \times douleur) \times (1 - E_{méth} + E_{mida} - E_{dex} - E_{butor} + E_{kéta} - E_{bupré} + E_{adré} + E_{Nadré} + E_{dobu} + E_{éphé} - E_{morph} - E_{propofol} + E_{alfax} + E_{atrop} + E_{glyco} + E_{iso})$

Avec :

$régul_{PAM}$, la régulation de la fréquence selon la PAM, définie au paragraphe précédent,
 $douleur$, une variable entre 0 et 100, correspondant à la douleur de l'animal,

$$E_{méth} = \frac{0.3 \times C_{méthadone}}{C_{méthadone} + 0.1},$$

$$E_{dobu} = \frac{0.1 \times C_{dobutamine}}{C_{dobutamine} + 0.02},$$

$$E_{mida} = \frac{0.05 \times C_{midazolam}^3}{C_{midazolam}^3 + 0.2^3},$$

$$E_{éphé} = \frac{0.2 \times C_{éphédrine}}{C_{éphédrine} + 2.5},$$

$$E_{dex} = \frac{0.45 \times C_{dexmédétomidine}}{C_{dexmédétomidine} + 0.004},$$

$$E_{morph} = \frac{0.5 \times C_{morphine}^3}{C_{morphine}^3 + 0.8^3},$$

$$E_{butor} = \frac{0.2 \times C_{butorphanol}}{C_{butorphanol} + 0.01},$$

$$E_{propofol} = \frac{0.05 \times C_{propofol}^2}{C_{propofol}^2 + 1.7^2},$$

$$E_{kéta} = \frac{0.2 \times C_{kétamine}}{C_{kétamine} + 1},$$

$$E_{alfax} = \frac{0.05 \times C_{alfaxalone}^2}{C_{alfaxalone}^2 + 3^2},$$

$$E_{bupré} = \frac{0.1 \times C_{buprénorphine}}{C_{buprénorphine} + 0.01},$$

$$E_{atrop} = \frac{0.45 \times C_{atropine}}{C_{atropine} + 3 \times 10^{-3}},$$

$$E_{adré} = \frac{C_{adrénaline}}{C_{adrénaline} + 0.01},$$

$$E_{glyco} = \frac{0.3 \times C_{glycopyrrolate}}{C_{glycopyrrolate} + 2.8 \times 10^{-3}},$$

$$E_{Nadré} = \frac{0.3 \times C_{noradrénaline}}{C_{noradrénaline} + 0.02},$$

$$E_{iso} = \frac{0.2 \times P_{isoflurane}^2}{P_{isoflurane}^2 + MAC^2},$$

- $VES = (1 - E_{acp} + E_{butor} - E_{kéta} + E_{Nadré} + E_{dobu} + E_{éphé})$

Avec :

VES , le volume d'éjection systolique,

$$E_{acp} = \frac{0.15 \times C_{acépromazine}}{C_{acépromazine} + 0.002},$$

$$E_{Nadré} = \frac{0.3 \times C_{noradrénaline}}{C_{noradrénaline} + 0.02},$$

$$E_{butor} = \frac{0.15 \times C_{butorphanol}}{C_{butorphanol} + 0.01},$$

$$E_{dobu} = \frac{0.4 \times C_{dobutamine}}{C_{dobutamine} + 0.02},$$

$$E_{kéta} = \frac{0.15 \times C_{kétamine}}{C_{kétamine} + 1},$$

$$E_{éphé} = \frac{0.2 \times C_{éphédrine}}{C_{éphédrine} + 2},$$

h. Modélisation de l'interface

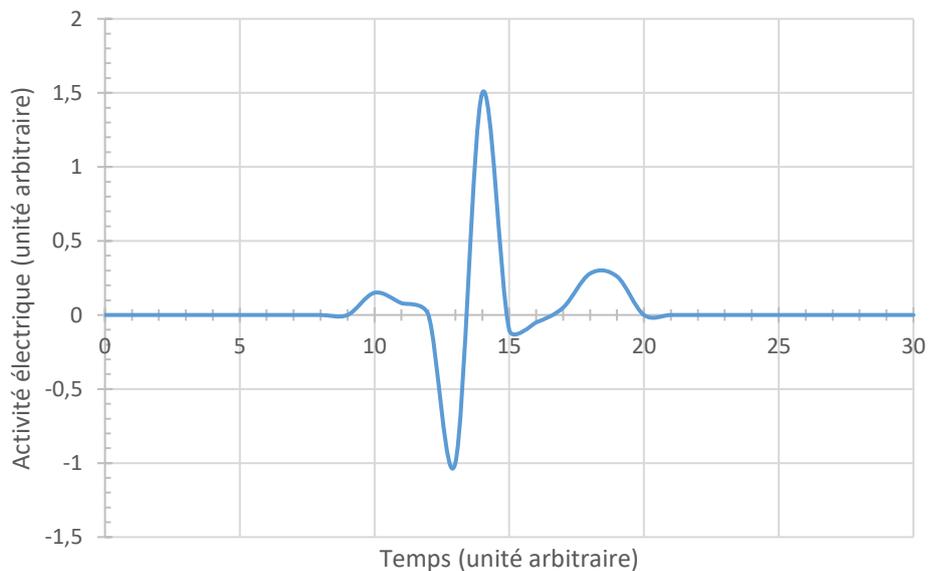
- *Électrocardiogramme*

La représentation graphique du tracé électrocardiographique a nécessité la définition d'une fonction périodique dépendant de la fréquence respiratoire.

Chaque cycle cardiaque est défini par une fonction dont l'expression diffère selon le moment du cycle et dont le tracé est représenté à la **Figure 28**.

$$\forall x \in [0; 10], \quad f(x) = \begin{cases} 0.15, & x = 1 \\ 0.08, & x = 2 \\ -1, & x = 4 \\ 1.5, & x = 5 \\ -0.1, & x = 6 \\ -0.05, & x = 7 \\ 0.05, & x = 8 \\ 0.28, & x = 9 \\ 0.26, & x = 10 \\ 0, & \text{sinon} \end{cases}$$

Figure 28. Modélisation du tracé ECG selon l'équation précédente



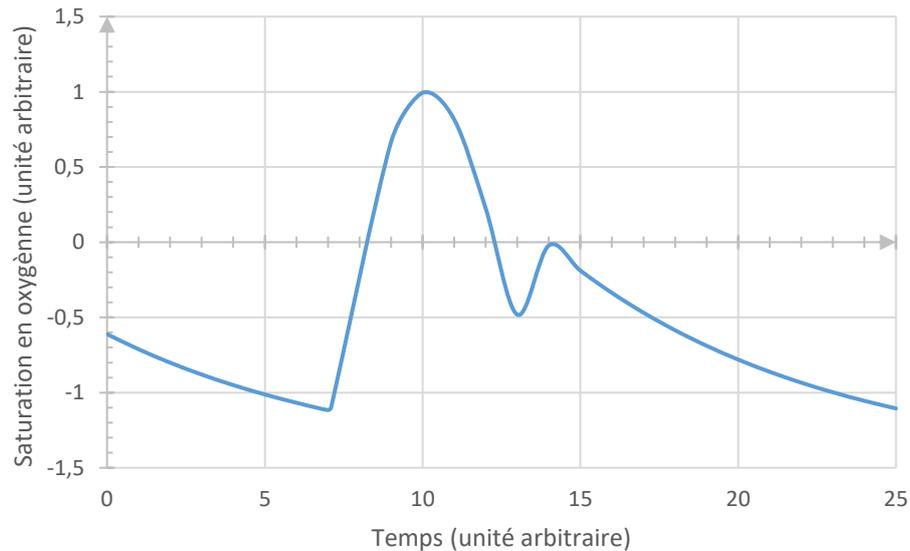
- *Courbe de saturation de l'hémoglobine en oxygène*

La modélisation de la courbe de saturation repose sur les mêmes abscisses que pour le tracé d'ECG, dépendant de la fréquence cardiaque. Les ordonnées sont définies selon la fonction :

$$\forall x \in [0; d], \quad f(x) = \begin{cases} e^{(0.3 \times (d-8) \times \frac{40}{1000} + 1 - 3 \times (d-(7-x)) \times \frac{40}{1000})} - 1.5, & \text{si } x < 8 \\ \sin\left(\frac{4 \times \pi \times (x - 8)}{d}\right), & \text{si } 8 \leq x \leq 0.3d + 8 \\ e^{(0.3 \times (d-8) \times \frac{40}{1000} + 1 - 3 \times (x-8) \times \frac{40}{1000})} - 1.5, & \text{sinon} \end{cases}$$

La courbe obtenue est représentée à la **Figure 29**.

Figure 29. Modélisation de la courbe de saturation selon l'équation précédente



2. Appareil respiratoire

La fonction respiratoire est l'une des grandes fonctions qu'il convient de monitorer rigoureusement lors de l'anesthésie afin d'assurer un apport constant d'oxygène et d'agent volatil au patient en prévenant et limitant les dépressions respiratoires engendrées par l'administration de certaines molécules.

a. La fréquence respiratoire

La fréquence respiratoire correspond au nombre de respirations de l'animal par minute. Sa valeur physiologique dépend de la pression partielle en CO_2 selon l'équation suivante :

$$FR = 80 \times \frac{Pa_{\text{CO}_2t}^6}{Pa_{\text{CO}_2t}^6 + 50^6} + 5$$

De la même façon que la fonction inertielle cardiovasculaire, nous avons modélisé l'hystérésis de la FC selon la formule suivante :

$$FR_{n+1} = (FR_{target} - FR_n) \times 0.3 + FR_n$$

b. La pression partielle en CO₂

La pression partielle en CO₂ à l'entrée des voies respiratoires est modélisée en prenant en compte la production par le métabolisme ainsi que l'élimination par voie respiratoire de CO₂ à chaque instant. Ceci se traduit par l'expression suivante :

$$Pa_{CO_2t+1} = Pa_{CO_2t} \times \frac{\text{Production } CO_2 - Pa_{CO_2t} \times FR_t \times VT}{60 \times Vd_{CO_2}}$$

Avec la production de CO₂ égale à 3200 mmHg/min, le volume de distribution du CO₂, Vd_{CO_2} , égal à 188 mL/kg et le volume tidal, VT , égal à 4 mL/kg.

La valeur de la pression partielle en CO₂ à la fin de l'expiration, $EtCO_2$, est exprimée de la manière suivante :

$$EtCO_2 = Pa_{CO_2t} \times \frac{Pa_{CO_2t} - 10}{\frac{Q}{FR \times VT}}$$

c. Influence des molécules sur la fonction respiratoire

En plus de la régulation intrinsèque en fonction de la pression partielle en CO₂, la fréquence respiratoire dépend de la concentration de certaines molécules selon la formule suivante :

$$FR = \text{régul} \times \left(1 - E_{morph} - E_{méth} - E_{bupré} - E_{fenta} - E_{butor} + E_{kéta} - E_{prop} - E_{alfax}\right) \times \left(1 + c_{diaz} + 0.5 \times c_{mida} + \frac{1}{20} \times c_{kéta}\right) + E_{iso} + 0.5 \times coma$$

Avec :

FR, la fréquence respiratoire

coma, prenant comme valeur 0 si la profondeur de l'anesthésie est trop grande ou 1 si cette dernière est correcte,

$$E_{morph} = \frac{C_{morphine}}{C_{morphine} + 0.124^4}$$

$$E_{kéta} = \frac{0.5 \times C_{kétamine}}{C_{kétamine} + 4.5}$$

$$E_{métha} = \frac{C_{méthadone}^{3.7}}{C_{méthadone}^{3.7} + 0.314^{3.7}}$$

$$E_{prop} = \frac{0.5 \times C_{propofol}}{C_{propofol} + 1}$$

$$E_{bupré} = \frac{0.3 \times C_{buprénorphine}^4}{C_{buprénorphine}^4 + 0.04^4}$$

$$E_{alfax} = \frac{0.25 \times C_{alfaxalone}}{C_{alfaxalone} + 1}$$

$$E_{fenta} = \frac{C_{fentanyl}^{15}}{C_{fentanyl}^{15} + 0.01^{15}}$$

$$E_{iso} = \frac{0.5 \times P_{isoflurane}^2}{P_{isoflurane}^2 + MAC^2}$$

$$E_{butor} = \frac{0.15 \times C_{butorphanol}}{C_{butorphanol} + 0.07}$$

Les constantes E_{max} de la morphine, de la méthadone et du fentanyl sont égales à 1 tandis que celle de la buprénorphine est à 0.3 (Lutfy et Cowan, 2004). Des valeurs similaires à celles obtenues chez le rat, (Mégarbane *et al.*, 2007 ; Chevillard *et al.*, 2013) ont été utilisées pour les paramètres pharmacodynamiques de la méthadone. Celles des autres molécules ont été définies arbitrairement, afin d'être proches des effets obtenus en clinique.

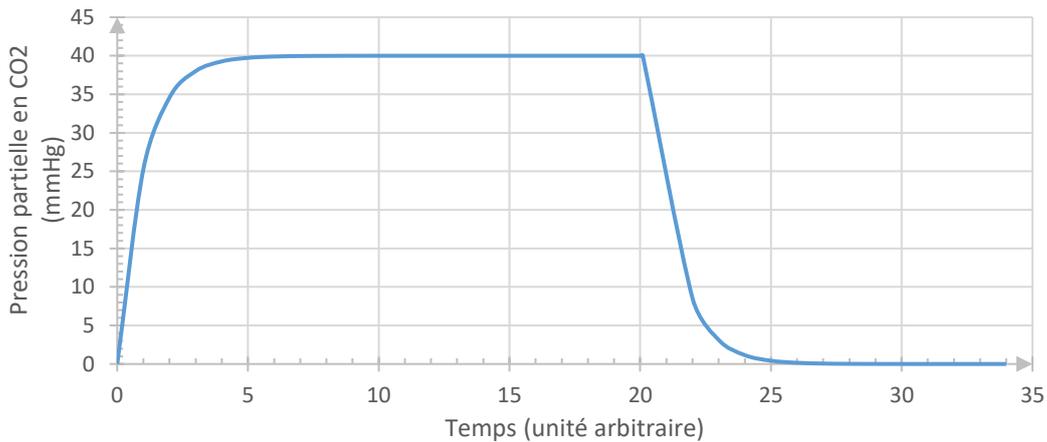
d. Modélisation du tracé de capnogramme

À l'instar du tracé ECG, le capnogramme a été défini par des fonctions selon le cycle respiratoire :

$$\forall x \in [0; d], \quad f(x) = \begin{cases} ETCO_2 \times (1 - e^{-x}), & \text{si } x < 0.6 \times d \\ ETCO_2 \times e^{-(x-0.6 \times d)}, & \text{si } 0.6 \times d < x < d \end{cases}$$

Avec d , la durée du cycle respiratoire, dépendant de la fréquence respiratoire. La courbe alors obtenue est représentée à la **Figure 30**.

Figure 30. Représentation graphique de la modélisation de la courbe du capnogramme



3. La profondeur de l'anesthésie

a. La vigilance

La vigilance est modélisée par une variable allant de 0 à 50 qui rend compte que la narcose de l'animal. Elle est modifiée par l'ajout de certaines molécules selon la formule suivante :

$$\begin{aligned} narcose = & E_{morph} + E_{iso} + 100 \times C_{méthadone} + 10 \times C_{kétamine} + E_{propop} + E_{alfax} + E_{dex} + E_{acp} \\ & + E_{diaz} + E_{mida} + E_{bupré} + E_{butor} \end{aligned}$$

Avec :

$$E_{morph} = \frac{20 \times C_{morphine}}{C_{morphine} + 0.07},$$

$$E_{dex} = \frac{25 \times C_{dexmédtomidine}}{C_{dexmédtomidine} + 0.005},$$

$$E_{bupré} = \frac{5 \times C_{buprénorphine}}{C_{buprénorphine} + 0.01},$$

$$E_{iso} = \frac{60 \times P_{isoflurane}^2}{P_{isoflurane}^2 + MAC^2},$$

$$E_{acp} = \frac{20 \times C_{acépromazine}}{C_{acépromazine} + 0.005},$$

$$E_{butor} = \frac{30 \times C_{butorphanol}}{C_{butorphanol} + 0.06},$$

$$E_{propop} = \frac{90 \times C_{propofol}}{C_{propofol} + 3},$$

$$E_{diaz} = \frac{20 \times C_{diazépam}}{C_{diazépam} + 0.2},$$

$$E_{alfax} = \frac{80 \times C_{alfaxalone}^2}{C_{alfaxalone}^2 + 4^2},$$

$$E_{mida} = \frac{20 \times C_{midazolam}}{C_{midazolam} + 0.2},$$

Enfin, une variable Booléenne *Vigilance* prend la valeur *True* lorsque l'animal dort et *False* lorsqu'il est éveillé, selon les valeurs de la variable *narcose*.

b. La douleur

La douleur de l'animal est exprimée selon l'équation suivante :

$$douleur_{t+1} = douleur_t \times (1 - E_{morph} - E_{métha} - E_{bupré} - E_{fenta})$$

Avec :

$$E_{morph} = \frac{C_{morphine}^{2.6}}{C_{méthadone}^{2.6} + 0.25^{2.6}}$$

$$E_{bupré} = \frac{0.38 \times C_{buprénorphine}}{C_{buprénorphine} + 0.02}$$

$$E_{métha} = \frac{C_{méthadone}}{C_{méthadone} + 1.2}$$

$$E_{fenta} = \frac{C_{fentanyl}^8}{C_{fentanyl}^8 + 0.0015^8}$$

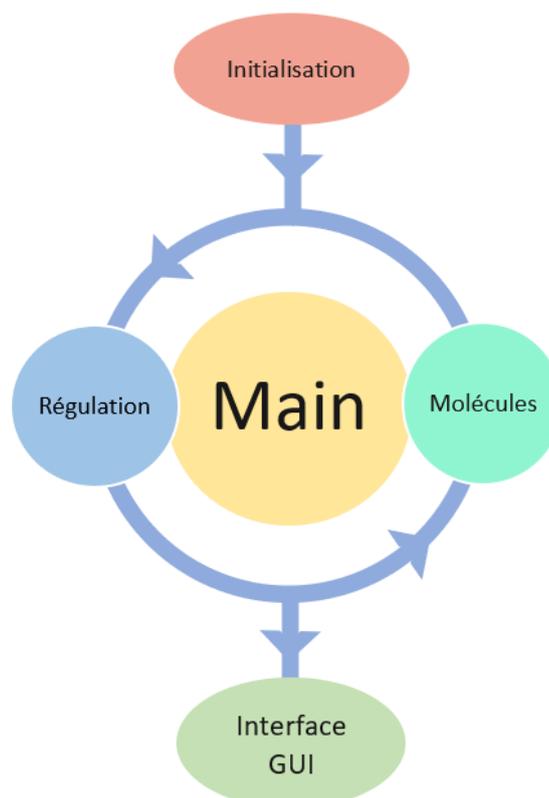
B. Réalisation du modèle en langage Python

Le choix du langage de programmation s'est rapidement porté sur le langage Python. En effet, ce langage a été introduit dans notre cursus scolaire dès le lycée, il possède une syntaxe claire, est relativement simple à utiliser et permet de réaliser une interface graphique ainsi que de le relier à un microcontrôleur de type Arduino ® tel que décrit plus tard. L'environnement de développement Spyder ® a été utilisé afin de rédiger le programme.

1. Fonctionnement général du programme

Le programme s'articule en 6 fichiers différents faisant appel les uns aux autres. Il fonctionne selon le schéma explicatif illustré à la **Figure 31** et est orchestré par un fichier contenant un programme central qui coordonne les autres.

Figure 31. Schéma explicatif du fonctionnement général du programme et des relations entre les différents fichiers



2. L'initialisation

- *Définition des variables*

L'initialisation permet d'introduire les différentes variables ainsi que les valeurs qu'elles vont prendre initialement, tel qu'illustré à la **Figure 32** ci-dessous.

Figure 32. Initialisation des variables. Capture d'écran de l'environnement de développement Spyder ®

```
##Molécules
running=0
List_Iso=[]
Dose_Iso=[]
Pisoflurane = [0]
Cadrenaline = []
Cnoradrenaline = []
Cephedrine = []
Cdobutamine=[]
Catropine = []
Cglycopyrrolate = []
Cacepromazine = []
Cdexmedetomidine = []
Catipamezole = []
Cketamine = []
Cdiazepam = []
Cmidazolam = []
Cflumazenil = []
Cmorphine = []
Cmethadone =[]
Cbuprenorphine = []
Cfentanyl = []
Cbutorphanol = []
Cnaloxone= []
Cpropofol = []
Calfaxalone = []
CRInoradrenaline = False
CRIdobutamine = False

##Agents volatils##
ISO = False
vaporisateuriso = 0
doseprec = vaporisateuriso #en %
MAC = 11.6 #mmHg correspond à 1.63% en volume
debitoxy = 2 #L/min
```

Les variables correspondent aux paramètres présentés dans le « **A. Principe du modèle physiologique** ». La fréquence cardiaque de base, appelée *baseline*, est définie par un entier égal à 87. Le volume d'éjection systolique, *VES*, est défini de sorte que la pression artérielle moyenne soit comprise entre 90 et 110 mmHg et est donc inversement proportionnel à la fréquence cardiaque de base.

Concernant l'appareil respiratoire, la fréquence respiratoire et la pression partielle en CO₂ à la fin de l'expiration (ETCO₂) sont définis tels que présentés précédemment.

Enfin, l'initialisation de l'état d'éveil repose sur la douleur de l'animal ainsi que la profondeur de la narcose. La variable *vigilance* a été définie comme une variable Booléenne, c'est-à-dire une variable binaire n'acceptant que « True » ou « False » comme valeur. Cette variable varie selon la douleur et la narcose de l'animal.

La variable *ISO* est une Booléenne qui prend la valeur « True » lorsque l'isoflurane est ouvert et « False » lorsque celui-ci est fermé. La variable *vaporisateuriso* quant à elle, correspond à la valeur du vaporisateur à chaque instant.

La concentration de chaque molécule est initialisée par une liste vide, telle que présentée à la **Figure 33**, correspondant à une concentration nulle avant les éventuelles administrations. Les CRI de noradrénaline et de dobutamine nécessitent également des variables Booléennes dont les valeurs correspondent à la mise en place ou à l'arrêt de la perfusion.

Figure 33. Initialisation des variables contenant la concentration de leur molécule respective. Capture d'écran de l'environnement de développement Spyder ®

```
## Appareil cardiovasculaire ##
baseline = 87
FC = baseline #Fréquence cardiaque
Rinit = 0.6 #Résistances périphériques en mmHg/mL/min/kg
R = Rinit
VESinit = 2 #Volume d'éjection systolique en mL/kg
VES = VESinit
Q = round(VESinit*FC) #Débit cardiaque mL/kg/min
PAM = round(Q*Rinit) #Pression artérielle moyenne en mmHg
PAMinit = PAM

## Appareil respiratoire ##
PaCO2 = 40 #Pression partielle en CO2
SAT = 97 #Saturation en oxygène
FR = round(80*(PaCO2**6/(PaCO2**6+50**6))+5) #Fréquence respiratoire
VT = 4 #Volume tidal en mL/kg
ratioQV = round(Q/(FR*VT),3)
ETCO2 = int(PaCO2-10/ratioQV) #Pression partielle en CO2 à la fin de l'expiration
apnee = False
dureeapnee = 0

## État d'éveil ##
douleur = 50 #sur une échelle de 0 à 100
narcose = 0 #sur une échelle de 0 à 50
vigilance = False #variable binaire qui prend False comme valeur lorsque l'animal est réveillé et True lorsqu'il dort
coma = False
```

Ces variables sont définies comme des variables dites « globales », c'est-à-dire qu'elles sont accessibles et utilisables directement par les autres fichiers.

3. L'interface graphique

La réalisation de l'interface graphique est répartie dans deux fichiers. D'une part, le fichier « gui.py », pour Graphic User Interface, qui permet la mise en page de l'écran de monitoring et d'autre part, le fichier « interface.py » contenant les tracés graphiques des variables modélisées.

a. Graphic User Interface

Le fichier « gui.py » contient un objet appelé classe, contenant deux fonctions. La première définit tous les paramètres d'affichage de chaque objet graphique appelé « widget ». Elle contient, entre autres, la disposition des différents encadrements visibles sur la **Figure 34**, la couleur de police ainsi que la taille des caractères.

La deuxième fonction permet de renommer les différentes étiquettes et de placer le texte aux emplacements prédéfinis à la fonction précédente, tel qu'illustré à la **Figure 35**.

Figure 34. Écran de monitoring réalisé grâce aux fichiers gui.py et interface.py



Figure 35. Extrait de la fonction retranslateUi du fichier gui.py

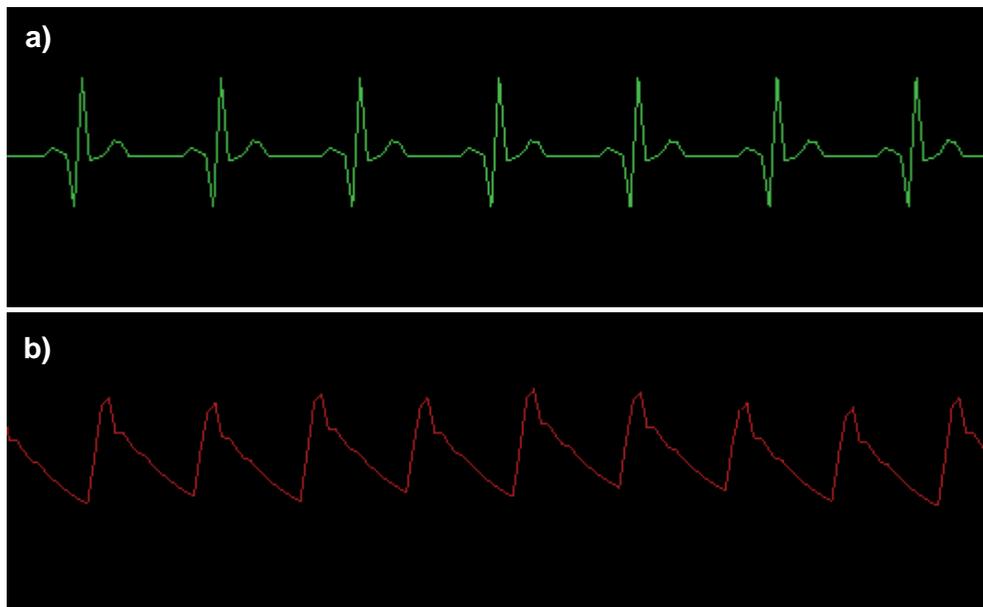
```
def retranslateUi(self, Monitoring):
    _translate = QtCore.QCoreApplication.translate
    Monitoring.setWindowTitle(_translate("Monitoring", "MainWindow"))
    self.valeurFC.setText(_translate("Monitoring", "--"))
    self.label_6.setText(_translate("Monitoring", "ECG"))
    self.label_9.setText(_translate("Monitoring", "<html><head/><body><p>/min</p></body></html>"))
    self.label_10.setText(_translate("Monitoring", "SpO2"))
    self.label_11.setText(_translate("Monitoring", "%"))
    self.valeurSAT.setText(_translate("Monitoring", "--"))
    self.label_15.setText(_translate("Monitoring", "systolique"))
    self.label_7.setText(_translate("Monitoring", "Pression artérielle"))
    self.label_17.setText(_translate("Monitoring", "diastolique"))
    self.label_27.setText(_translate("Monitoring", "mmHg"))
```

b. Interface

Le fichier « interface.py » permet de définir les courbes de l'électrocardiogramme, de la saturation en dioxygène et du capnographe.

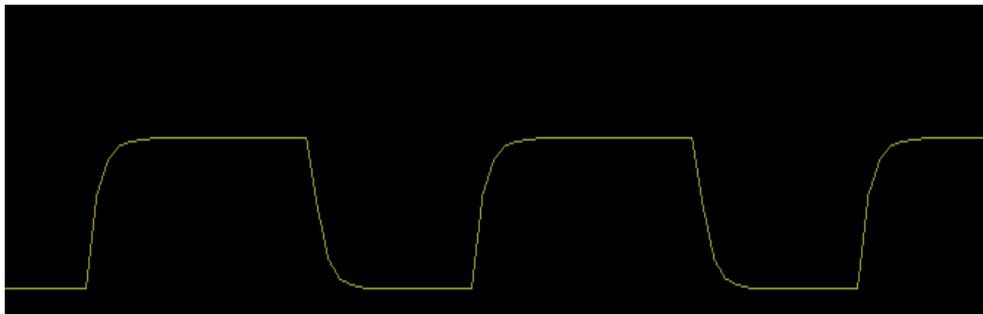
Une fonction **UpdateCardio()** permet de tracer le tracé de l'ECG et la valeur de la saturation selon les fonctions définies précédemment et la fréquence cardiaque. Les valeurs en ordonnée de l'ECG et de la saturation sont définies selon le moment du cycle cardiaque, ce qui permet d'obtenir un tracé tel que représenté aux **Figure 36 a et b**.

Figure 36. Tracés ECG (a) et de la saturation (b). Capture d'écran de l'interface



De façon similaire, la fonction **UpdateCO2()** permet de représenter le tracé du capnographe selon la fréquence respiratoire et d'obtenir le tracé de la **Figure 37**.

Figure 37. Tracer du capnographe. Capture d'écran de l'interface



4. Les molécules

Les molécules sont regroupées dans un même fichier et chacune est définie par une fonction. La quasi-totalité des molécules est construite sur le même modèle, à l'exception des deux molécules administrées en perfusion continue, la dobutamine et la noradrénaline, ainsi que de l'isoflurane.

a. Le modèle d'administration simple

Les administrations simples ont été modélisées tel que présenté à la **Figure 38** pour l'adrénaline.

Figure 38. Fonction adrenaline() modélisant l'évolution de la concentration au cours du temps. Capture d'écran de la console d'édition.

```
def adrenaline(dose = 10) :
    Cadrenaline = init.Cadrenaline
    dose=dose/1000
    demivie = 5 #5 minutes
    vd = 0.88
    ka = 0.7
    ke = log(2)/demivie
    duree = 7*demivie*60+7*log(2)/ka
    Cst = (dose/vd)*(ka/(ka-ke))

    i=0.5
    Cadrenaline.append(0)
    x = len(Cadrenaline)-1

    while i < duree:
        Cadrenaline[x] = Cst*(20*exp(-ke*i/60)-20*exp(-ka*i/60))
        time.sleep(0.5)
        i+=0.5
    if len(Cadrenaline)==x+1:
        Cadrenaline.clear()

    else:
        Cadrenaline[x]=0
```

La variable contenant la concentration en adrénaline étant une variable globale, elle est déclarée au début de la fonction afin d'y faire appel.

Les paramètres pharmacocinétiques de la molécule modélisée sont introduits et définis ; la demi-vie, les constantes d'absorption K_a et d'élimination K_e . Une dose unitaire a été définie pour chaque molécule selon les posologies usuellement utilisées. La durée d'action de chaque molécule a été définie selon sa demi-vie d'absorption et d'élimination :

$$Durée = 7 \times (T_{1/2el} + T_{1/2ab}) = 7 \times \left(\frac{\ln(2)}{K_e} + \frac{\ln(2)}{K_a} \right)$$

Cette durée a été choisie arbitrairement en considérant qu'à partir de 7 fois la demi-vie, la concentration de la molécule était négligeable et pouvait être considérée comme nulle, afin de ne pas surcharger le programme.

La concentration en une molécule donnée est calculée à chaque seconde selon l'équation évoquée précédemment :

$$C(t) = C_0 \times \frac{k_a}{k_a - k_e} \times (e^{k_e \times t} - e^{-k_a \times t})$$

Dans un premier temps, l'élément nul est ajouté à la suite de la liste, la valeur de la variable Cadrenaline est alors :

$$Cadrenaline = [0]$$

Cet élément va ensuite être remplacé toutes les demi-secondes par la concentration à l'instant t, définie par l'équation précédente. À la fin de l'injection, s'il n'y a pas eu d'autre injection de la même molécule, la liste est réinitialisée.

Dans le cas où une seconde injection est détectée, la fonction va permettre de stocker la valeur de cette deuxième concentration indépendamment, en créant un deuxième élément à la liste et en le remplaçant directement. La structure du programme permet ainsi de détecter un nombre très important d'injections rapprochées.

b. Les administrations par perfusion continue par voie intraveineuse

Deux molécules parmi celles modélisées nécessitent une administration continue car leur demi-vie ne permet pas de les administrer en bolus. Afin de modéliser une administration continue, deux fonctions ont été nécessaires. La première (**Figure 39a**), est une fonction exponentielle qui stabilise la concentration à un plateau dose-dépendant. La deuxième (**Figure 39b**), correspond à la décroissance progressive et est enclenchée lorsque la perfusion est coupée.

Figure 39. Programmation des fonctions simulant l'administration d'une perfusion continue. Capture d'écran de l'environnement de développement.

```

a) def noradrenaline(dose = 5) :
    Cnoradrenaline = init.Cnoradrenaline
    demivie= 2 #2 minutes
    vd = 0.8
    ka = 0.35
    ke = log(2)/demivie
    dose = dose/10000
    Cst = (dose/vd)*(ka/(ka-ke))
    i=0.5

    while Cnoradrenaline == [] or Cst*(20*exp(-ke*(i+1)/60)-20*exp(-ka*(i+1)/60)) > Cnoradrenaline[-1] :
        if Cnoradrenaline == [] :
            Cnoradrenaline.append(0)
        Cnoradrenaline[0] = Cst*(20*exp(-ke*i/60)-20*exp(-ka*i/60))
        time.sleep(1)
        i+=1

b) def noradrenalinefin(dose = 5) :
    Cnoradrenaline = init.Cnoradrenaline
    demivie= 2 #2 minutes
    vd = 0.8
    ka = 0.35
    ke = log(2)/demivie
    dose = dose/10000
    duree = 7*demivie*60+7*log(2)/ka
    Cst = (dose/vd)*(ka/(ka-ke))
    i= 12.5
    if Cnoradrenaline != [] :
        for k in range(int(duree)):

            Cnoradrenaline[0] = Cst*(20*exp(-ke*i/60)-20*exp(-ka*i/60))
            print("D", Cnoradrenaline)
            time.sleep(1)
            i+=1

    Cnoradrenaline = []

```

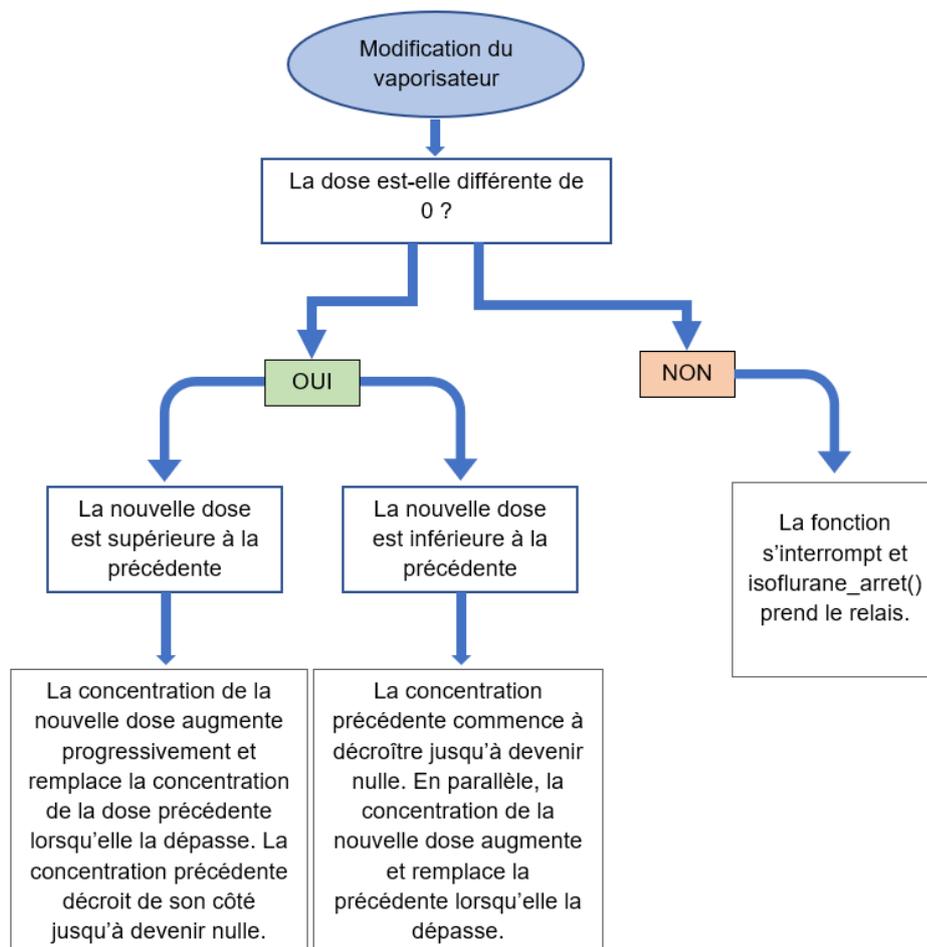
La structure de ces fonctions est similaire à celle des injections simples. La première se lance donc lorsque le lecteur détecte pour la première fois la molécule « noradrénaline » et que la variable Booléenne *CRInoradrenaline*, présentée dans l'initialisation, prend la valeur « True ». La concentration de noradrénaline augmente alors jusqu'à un palier. Lorsque le lecteur détecte une deuxième fois cette molécule, la variable passe « False », entraînant l'interruption de la fonction **noradrenaline()** et l'exécution de **noradrenalinefin()**.

c. L'anesthésie volatile

La modélisation de l'administration d'isoflurane, en continu et selon la valeur du vaporisateur, a également nécessité l'écriture de deux fonctions distinctes. La première concerne la mise en place et le maintien de l'isoflurane et la seconde correspond à l'arrêt total d'apport volatil.

Contrairement aux perfusions continues présentées précédemment où la dose administrée ne varie pas, la quantité d'isoflurane est constamment modifiée lors d'une anesthésie. À chaque modification du vaporisateur, la fonction est relancée. Afin d'éviter que les nouvelles données remplacent les anciennes, elles sont stockées dans différents indices de la liste, de manière similaire aux autres molécules. La différence réside dans le fait que ces différentes concentrations ne s'additionnent pas et que le programme doit choisir l'une des valeurs. Pour cela, il suit un algorithme présenté à la **Figure 40**.

Figure 40. Schéma explicatif du fonctionnement de la fonction isoflurane()



Lors de l'arrêt du vaporisateur, la fonction `isoflurane_arret()` (Figure 41) est donc lancée et la pression partielle en isoflurane décroît progressivement.

Figure 41. Programmation de la fonction `isoflurane_arret()`. Capture d'écran de l'environnement de développement

```
def isoflurane_arret(dose = 1):
    Ka = 0.245
    Ke = 0.224
    Cp = 1.4
    i = 0.5

    FR = init.FR
    Q = init.Q/1000

    if FR < 20 :
        efficaciterespi = FR * (15.6 - 0.39*FR)/156*100
    elif FR >= 20 :
        efficaciterespi = (FR * (4 - 0.1*FR)+116)/156*100
    if init.Pisoflurane != [0] :
        init.running=1
        for k in range(int(7/(Ke))):
            for y in range (len(init.List_Iso)):
                if init.Pisoflurane[y]!=0:
                    init.Pisoflurane[y] = 46.5*efficaciterespi * init.Dose_Iso[y]/100 * init.debitoxy/(Q*Cp) * Ka /((Ka-Ke)*1.4/760*(exp(-Ke * i))

            time.sleep(1)
            i+=1

    init.Pisoflurane = [0]
    init.List_Iso = []
    init.Dose_Iso = []
    init.running=0
```

5. Les fichiers de calcul

Le fichier « `regulation.py` » permet de convertir les données pharmacocinétiques des molécules en effets pharmacodynamiques. En effet, ce fichier est composé de trois fonctions, `capnie()`, `cardiovasculaire()` et `veille()` qui fonctionnent de façon similaire.

Dans un premier temps, la concentration de chacune des molécules est récupérée en additionnant les éléments de la liste qui la représente.

Les interactions entre les molécules figurent dans cette partie et sont représentées à la Figure 42.

Figure 42. Modélisation des interactions entre les molécules. Capture d'écran de l'environnement de développement

```
if Cflumazenil_sum != 0 and (Cdiazepam_sum/Cflumazenil_sum > 0.9 or Cmidazolam_sum/(7*Cflumazenil_sum) > 0.9) :
    Cdiazepam_sum, Cmidazolam_sum = 0,0

if Catipamezole_sum != 0 and Cdexmedetomidine_sum/Catipamezole_sum > 0.9 :
    Cdexmedetomidine_sum = 0

if Cbuprenorphine_sum != 0 and Cmorphine_sum - 25*Cbuprenorphine_sum > 0 :
    Cmorphine_sum = Cmorphine_sum - 25*Cbuprenorphine_sum

elif Cbuprenorphine_sum != 0 and Cmethadone_sum - 10*Cbuprenorphine_sum > 0 :
    Cmethadone_sum = Cmethadone_sum - 10*Cbuprenorphine_sum

elif Cbuprenorphine_sum != 0 :
    Cmorphine_sum, Cmethadone_sum = 0, 0

if Cnaloxone_sum != 0 and Cmorphine_sum != 0 and (37.5*Cnaloxone_sum)/Cmorphine_sum > 0.9 :
    Cmorphine_sum = 0
```

Par la suite, les variables telles que la fréquence respiratoire, les résistances périphériques *etc.* sont recalculées selon les expressions définies à la partie « **A. Paramètres à modéliser** » et dépendent des régulations intrinsèques ainsi que de la concentration des différentes molécules. Ces variables sont ensuite utilisables par le programme pour actualiser l'interface.

6. Le « main »

L'ensemble des fichiers précédents est lancé à partir du fichier « main.py » qui les appelle et les coordonne en définissant des fils d'exécution ou « Thread » permettant d'exécuter en parallèles plusieurs programmes. Ces fils d'exécution sont définis par des classes, qui sont un ensemble de fonctions qui appartiennent à un objet.

La communication avec le microcontrôleur Arduino® s'effectue également dans ce fichier via la classe **lecture()** et consiste en la récupération et le décodage des données reçues par le port USB de l'ordinateur. Selon la chaîne de caractère reçue, les différentes fonctions des molécules peuvent être lancées. Le programme envoie également des informations au microcontrôleur avec la classe **écriture()**, notamment sur l'état de conscience de l'animal, permettant une interaction plus réaliste avec le mannequin.

En d'autres termes, l'exécution du fichier « main.py » entraîne le lancement de l'interface avec les valeurs initiales puis la transmission à chaque instant des instructions provenant du mannequin, c'est-à-dire le nom et la dose de la molécule à administrer, permettant ainsi sa simulation. Enfin, il permet de renvoyer une instruction selon si l'animal dort ou est éveillé.

C. Programmation du microcontrôleur Arduino®

L'introduction d'un microcontrôleur Arduino® dans le modèle permet de rendre interactif le programme précédemment élaboré. L'objectif est de le rendre accessible et utilisable par tous. En effet, l'utilisateur doit simplement passer une puce devant un lecteur afin que l'administration d'une molécule soit simulée et il ne doit en aucun cas avoir besoin de modifier le code du programme pour que cela fonctionne. La mise en place d'un tel outil s'articule en plusieurs étapes. Le montage final du circuit est présenté en **Annexe**.

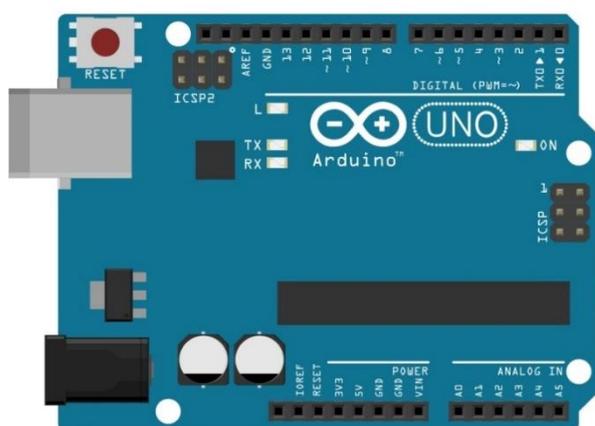
1. Fonctionnement général d'un circuit Arduino®

a. L'élaboration de circuits électriques

Dans le circuit électrique utilisé, le courant est continu et le flux d'électricité part d'un point à haute énergie (borne +) vers un point d'énergie plus basse, appelée « terre » (GND). Comme tout montage électrique, le circuit forme donc un chemin complet entre la source d'énergie et la terre, en traversant les différents composants. La carte est représentée à la **Figure 43**.

Elle possède plusieurs ports digitaux (ou numériques) qui peuvent être soit des entrées soit des sorties selon la manière dont ils sont programmés, numérotés de 0 à 13, représentés sur la partie supérieure du schéma. Ils ne peuvent donc prendre que deux états, « HIGH » ou « LOW », selon le courant qui les traverse. Les ports 0 et 1 sont utilisés pour la communication avec l'ordinateur. Des entrées analogiques sont également disponibles, numérotées de A0 à A5, situées sur le bas de la figure, et peuvent recevoir 1024 valeurs.

Figure 43. Schéma d'une carte Arduino® réalisé avec le logiciel Fritzing®



fritzing

b. L'environnement de développement intégré

Le téléchargement du logiciel de programmation Arduino permet d'avoir accès à l'interface *Arduino IDE*, utilisée pour écrire, en langage C++, compiler et téléverser le programme dans le microcontrôleur.

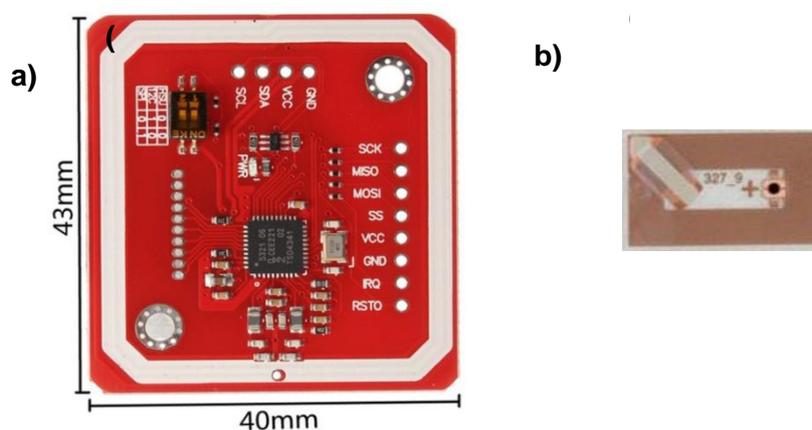
Chaque programme Arduino possède deux fonctions principales. La fonction **setup()** introduit et définit les entrées et les sorties. Cette fonction n'est exécutée qu'une seule fois, au démarrage de l'Arduino. La fonction **loop()**, quant à elle, tourne en continu et contient toutes les instructions nécessaires à la réalisation du programme.

2. La détection des molécules

a. Matériel

Les molécules sont matérialisées par des tags NFC NXP ntags213 de 12 par 19 mm. Un tag est associé à une molécule et à une concentration donnée. Le lecteur utilisé est un lecteur PN532 compatible Arduino. Ils sont représentés à la **Figure 44**.

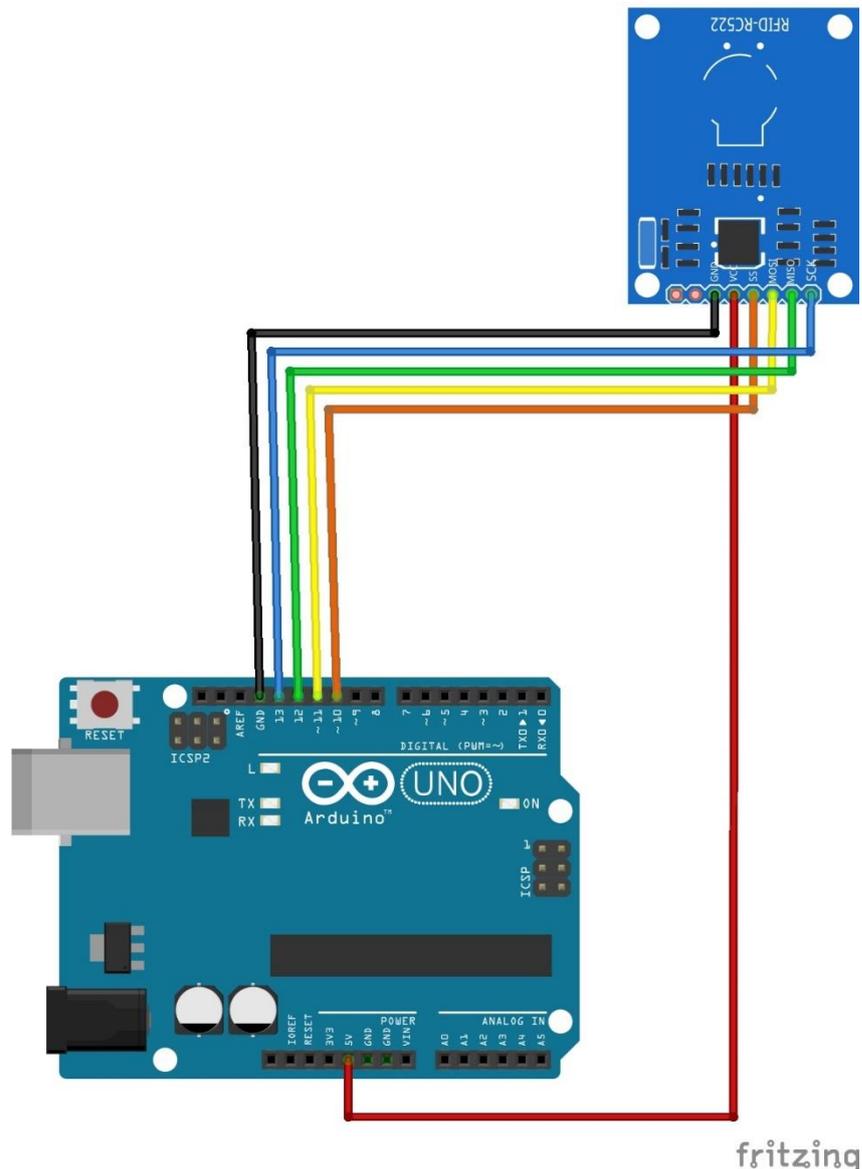
Figure 44. (a) Lecteur NFC (image : forum Arduino),
(b) Exemple de puce NFC utilisée dans le modèle (image : pinterest)



b. Le montage du circuit

Le lecteur possède plusieurs ports mais seuls « SCK », « MISO », « MOSI », « SS », « VCC » et « GND » sont utilisés dans le montage. Les quatre premiers ont été reliés respectivement aux ports 13, 12, 11 et 10. Le port « VCC » pour *Voltage common collector* est relié à l'alimentation 5V. Enfin, « GND » pour *ground* est relié à la terre. Les branchements ont été effectués selon la **Figure 45**.

Figure 45. Schématisation du circuit intégrant le lecteur NFC (en haut à droite) réalisée avec le logiciel Fritzing®.



c. Programmation du microcontrôleur

Dans un premier temps, les ports de la carte sont renommés selon les ports du lecteur auxquels ils sont branchés à l'aide de l'instruction `#define`. Les tags sont ensuite identifiés un à un pour correspondre chacun à une molécule. Ils sont définis par sept nombres en base hexadécimale tel que présenté à la **Figure 46**.

Figure 46. Configuration du lecteur NFC et de ses tags associés. Capture d'écran de l'environnement de développement Arduino IDE

```

#define PN532_SCK (13)
#define PN532_MOSI (11)
#define PN532_SS (10)
#define PN532_MISO (12)

Adafruit_PN532 nfc(PN532_SCK, PN532_MISO, PN532_MOSI, PN532_SS);
uint8_t Master_key[]={0xE9, 0xA4, 0xA1, 0xD5};

uint8_t Adrenaline[] = { 0x04, 0x19, 0x22, 0xD2, 0x44, 0x62, 0x81 }; ///
uint8_t Atropine[] = { 0x04, 0x3A, 0x22, 0xD2, 0x44, 0x62, 0x81 }; ///
uint8_t Noradrenaline[] = { 0x04, 0x99, 0x73, 0x7A, 0xF1, 0x62, 0x80 }; ///
uint8_t Glycopyrrolate[] = { 0x04, 0x1B, 0x73, 0x7A, 0xF1, 0x62, 0x81 }; ///
uint8_t Dobutamine[] = { 0x04, 0x38, 0x23, 0xD2, 0x44, 0x62, 0x81 }; ///
uint8_t Ephedrine[] = { 0x04 ,0xFB ,0x73 ,0x7A ,0xF1, 0x62, 0x80 }; ///
uint8_t Propofol[] = { 0x04, 0x9A ,0x73 ,0x7A ,0xF1, 0x62, 0x80 }; ///
uint8_t Alfaxalone[] = { 0x04, 0xD3, 0x23 ,0xD2, 0x44 ,0x62, 0x80 }; ///
uint8_t Dexmedetomidine[] = { 0x04, 0xF3, 0x23, 0xD2, 0x44, 0x62, 0x80 };///
uint8_t Ketamine[] = { 0x04 ,0x15, 0x23, 0xD2 ,0x44, 0x62 ,0x81 }; ///
uint8_t Diazepam[] = {0x04, 0x39, 0x23 ,0xD2, 0x44, 0x62 ,0x81 };///
uint8_t Midazolam[] = { 0x04 ,0xB9 ,0x73 ,0x7A ,0xF1 ,0x62 ,0x80};
uint8_t Flumazenil[] = {0x04 ,0xBA ,0x73 ,0x7A ,0xF1 ,0x62 ,0x80 };
uint8_t Atipamezole[] = { 0x04 ,0x7A ,0x73 ,0x7A ,0xF1 ,0x62 ,0x80 };
uint8_t Naloxone[] = { 0x04 ,0xDB ,0x73 ,0x7A ,0xF1 ,0x62 ,0x80 };
uint8_t Morphine[] = { 0x04 ,0xFA ,0x73 ,0x7A ,0xF1 ,0x62 ,0x80 };
uint8_t Methadone[] = { 0x04 ,0xDA ,0x73 ,0x7A ,0xF1 ,0x62 ,0x80 };
uint8_t Butorphanol[] = { 0x04 ,0xF6 ,0x22 ,0xD2 ,0x44 ,0x62 ,0x80 };
uint8_t Buprenorphine[] = { 0x04 ,0x16 ,0x23 ,0xD2 ,0x44 ,0x62 ,0x81 };
uint8_t Acepromazine[] = { 0x04 ,0x3B ,0x22 ,0xD2 ,0x44 ,0x62 ,0x81 };

```

Chaque molécule possède par la suite une abréviation constituée de quatre caractères et commençant par une majuscule, permettant d'harmoniser la longueur des chaînes de caractères. Une fois qu'un tag est lu, l'abréviation et la dose correspondantes sont envoyées via le port série de l'ordinateur grâce à la fonction **Serial.println()** et peuvent ainsi être récupérées par le programme Python, comme le montre la **Figure 47**.

Figure 47. Programme Arduino permettant l'écriture sur le port série après détection par le lecteur NFC. Capture d'écran de l'environnement de développement.

```

success = nfc.readPassiveTargetID(PN532_MIFARE_ISO14443A, uid, &uidLength);
if (success){
  if( array_cmp(uid, last_uid, uidLength, lastuidLength) == true and millis()-interval_t<5000){
    molecule_presente=1;
  }
  else {

    for (int x=0;x<nbr_molecule;x++){
      if (array_cmp(uid, molecule[x], uidLength, 7) == true){
        interval_t=millis();
        uint8_t data[4];
        success = nfc.mifareultralight_ReadPage(4,data);
        if (success){
          uint8_t receive=data[0]*1000+data[1]*100+data[2]*10+data[3];
          if(receive<100 && receive>9){
            Serial.println(String(molecule_abr[x])+" : 00"+String(receive));
          }
          else if (receive>99){
            Serial.println(String(molecule_abr[x])+" : 0"+String(receive));
          }
          else{
            Serial.println(String(molecule_abr[x])+" : 000"+String(receive));
          }
        }
      }
    }
  }
}

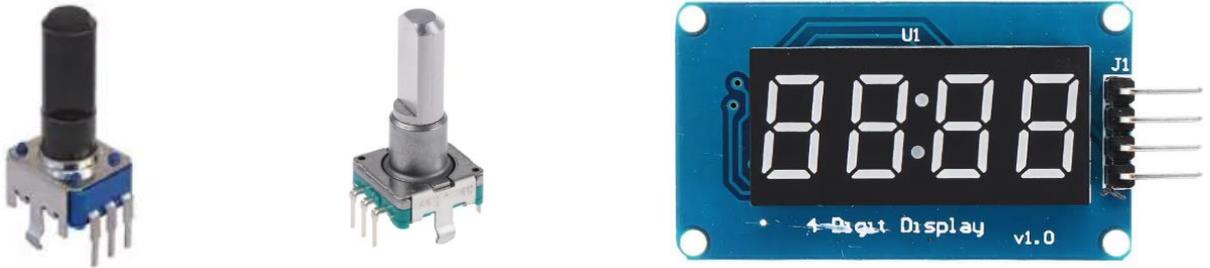
```

3. La régulation des agents inhalés

a. Matériel

La régulation du débit d'oxygène s'effectue à l'aide un potentiomètre, d'un encodeur rotatif ainsi que d'un écran 4 fois 7 segments, représentés à la **Figure 48**.

Figure 48. (a) Potentiomètre (source : mouser), (b) encodeur rotatif (source : RS online), (c) Écran 4 fois 7 segments (source : Banggood)

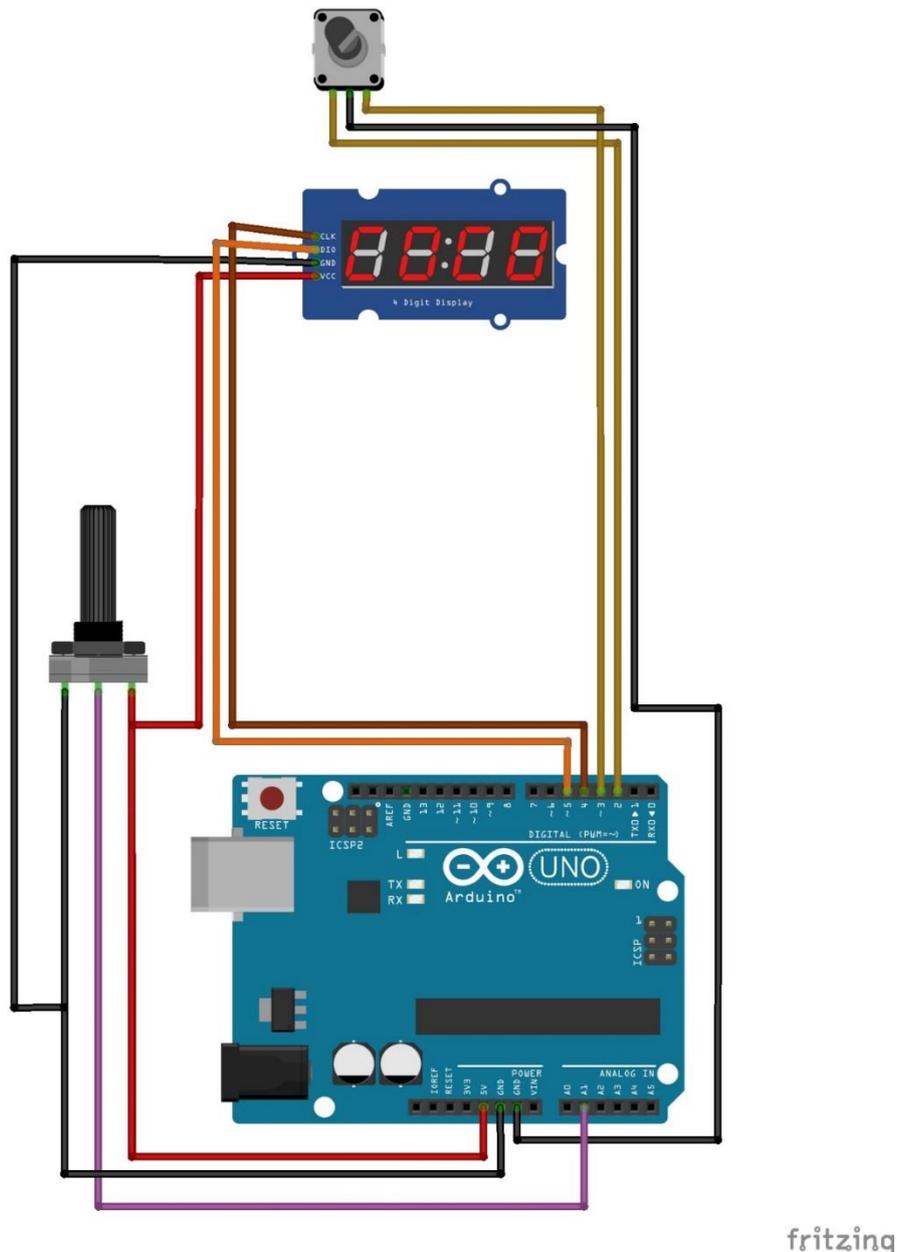


Un potentiomètre permet d'obtenir une résistance variable et d'envoyer 1024 valeurs différentes, relié à un port analogique. L'encodeur rotatif fonctionne de façon différente et détecte des changements de position et les vitesses correspondantes. Il est relié à deux ports numériques qui reçoivent des signaux carrés en quadrature. Ainsi, il permet une plus grande précision dans l'incréméntation du mécanisme.

b. Le montage du circuit

Le potentiomètre est donc relié à une alimentation 5V, un port analogique et à la terre. L'encodeur rotatif est relié aux deux ports digitaux 2 et 3, définis comme des entrées et à la terre. Enfin, l'écran est relié à une alimentation 5V, les deux ports digitaux 4 et 5, et à la terre. Le montage est représenté à la **Figure 49**.

Figure 49. Schématisation du circuit intégrant le potentiomètre (à gauche), l'encodeur rotatif (en haut) et l'écran (en-dessous) réalisée avec le logiciel Fritzing®.



c. Programmation du microcontrôleur

Concernant le débit d'oxygène, la valeur est récupérée du potentiomètre grâce à la fonction **analogRead()**. Afin d'avoir une stabilité et une précision plus importante, 10 valeurs successives sont stockées afin d'en faire une moyenne. Le résultat obtenu est alors comparé à la valeur précédente, une valeur est envoyée à l'ordinateur uniquement si elle est différente de la précédente. Cette condition est vérifiée par la fonction **test_o2()**. Ainsi, la valeur du débit d'oxygène n'est envoyée à l'ordinateur que lorsque sa valeur change. Le code est présenté à la **Figure 50**.

Figure 50. Programme Arduino permettant la modulation du débit d'oxygène. Capture d'écran de l'environnement de développement.

```

sensorValue = analogRead(potar);
if(count_moyenneO2<10){
  moyenneO2[count_moyenneO2]= sensorValue;
  count_moyenneO2+=1;cl
}
if(count_moyenneO2==10){
  count_moyenneO2=0;
  test_o2();
}

void test_o2(){
  prec_rslt_o2=rslt_o2;
  rslt_o2=0;
  for(int x=0;x<10;x++){
    rslt_o2=rslt_o2+moyenneO2[x];
  }
  outputValue=rslt_o2/10;|
  rslt_o2 = map(outputValue, 10, 1010, -1, 20);
  if(rslt_o2<0){rslt_o2=0;}
  if(prec_rslt_o2!=rslt_o2){
    Serial.println(" O2 : "+String(rslt_o2*0.25));
    if (prec_rslt_o2==0){
      Serial.println("Isof : "+ String(Isoflurane));
    }
  }
}
}

```

La lecture de la valeur du vaporisateur d'isoflurane, s'effectue grâce à la fonction **doEncoder()**, présentée à la **Figure 51**.

Figure 51. Programme Arduino permettant la modulation du débit d'isoflurane. Capture d'écran de l'environnement de développement.

```

void doEncoder() {
  if (digitalRead(encoderOPinA) == digitalRead(encoderOPinB)) {
    count+=1;
    if(count>=count_rotary){
      count=0;
      Isoflurane+=0.25;
      redrawing=1;
      Disp_Iso+=25;
      if (Isoflurane>5.00){
        Isoflurane=5.00;
        Disp_Iso=500;
      }
    }
  } else {
    count-=1;
    if(count<=0){
      count=count_rotary;
      Isoflurane-=0.25;
      Disp_Iso-=25;
      redrawing=1;
      if (Isoflurane<0.00){
        Isoflurane=0.00;
        Disp_Iso=0;
      }
    }
  }
}

```

Enfin, cette valeur est envoyée via le port série de l'ordinateur et affichée sur l'écran présenté précédemment afin qu'elle soit visualisable pour l'utilisateur.

4. L'éveil du patient

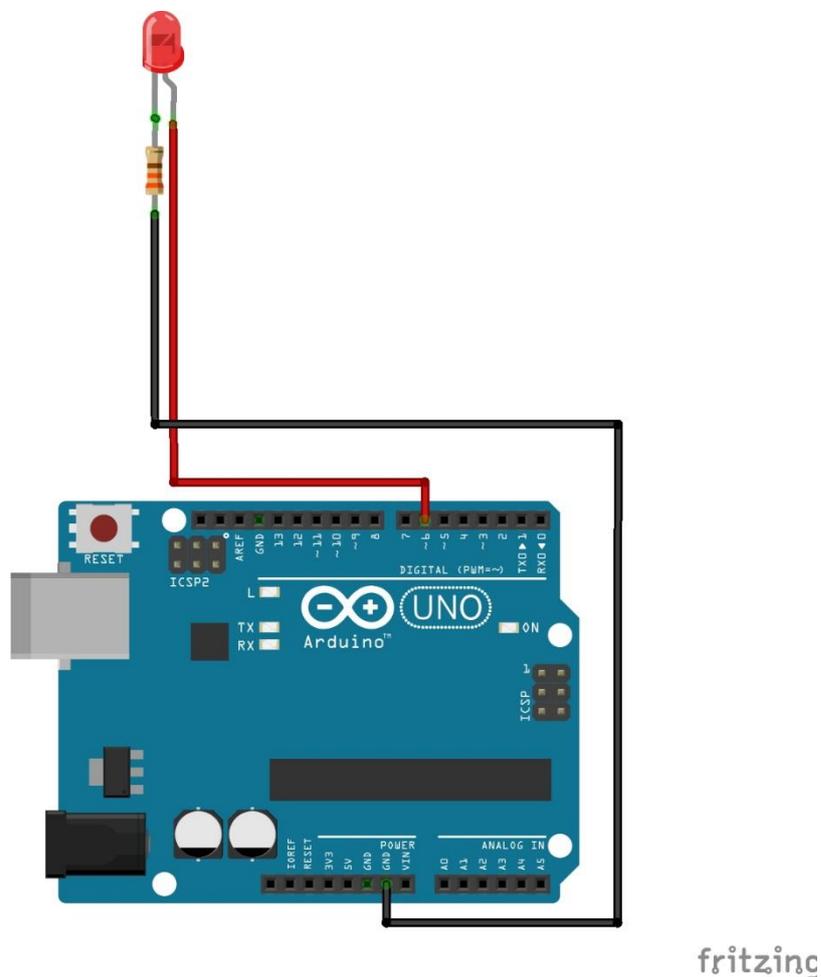
a. Matériel

L'éveil du patient est matérialisé par la présence d'une LED de couleur rouge, qui clignote lorsque celui-ci est réveillé et éteinte lorsqu'il dort.

b. Le montage du circuit

La LED est reliée par son anode (+) au port digital 6 de la carte Arduino® et à une résistance de 330Ω reliée à la terre par sa cathode (-). Le montage est présenté à la **Figure 52**.

Figure 52. Schématisation du circuit intégrant la LED (en haut) réalisée avec le logiciel Fritzing®.



c. Programmation du microcontrôleur

Le programme Python peut envoyer deux chaînes de caractères, « Led : 0 » ou « Led : 1 » via le port série. La programmation du microcontrôleur consiste en le décryptage de cette information,

octet par octet, afin de savoir si la LED doit être allumée ou éteinte. Dans le cas où elle doit s'allumer, la fonction **clignote()** est exécutée. Le programme est présenté à la **Figure 53**.

Figure 53. (a) Programmation de la lecture du port série (b) Définition de la fonction clignote() Capture d'écran de l'environnement de développement Arduino IDE

```

a) while (Serial.available()>0) { // tant qu'un octet en réception
  octetReception=Serial.read(); // Lit le ler octet reçu et le met dans la variable
  compt=compt+1;
  //Serial.println("Ascii Caractere "+ String(compt) +" = "+ String(octetReception)); // affiche code ASCII Octet reçu
  if (octetReception==59) { // si Octet reçu est le saut de ligne
    chaineReception=""; //RAZ le String de réception
    compt=0; // RAZ compteur
    break; // sort de la boucle while
  }
  else { // si le caractère reçu n'est pas un saut de ligne
    caractereRecu=char(octetReception); // convertit l'octet reçu en caractère
    chaineReception=chaineReception+caractereRecu; // ajoute le caratère au String
  }
}
if (chaineReception.substring(0,7)=="Led : 1"){
  led_state=1;
}
if (chaineReception.substring(0,7)=="Led : 0"){
  led_state=0;
  digitalWrite(ledPin, LOW);
  ledState=LOW;
}
if(led_state==1){
  clignote();
}
}

b) void clignote(){ //FAIRE CLIGNOTER LA LED
  unsigned long currentMillis = millis();
  if (currentMillis - previousMillis >= 500) {
    previousMillis = currentMillis;
    if (ledState == 0) {ledState = 60;}
    else {ledState = 0;}
    analogWrite(ledPin, ledState);
  }
}

```

D. Perspectives d'évolution

1. Implémentation du modèle

a. La modélisation des molécules

À l'heure actuelle, le modèle comprend 21 molécules, en plus de l'isoflurane. Ce nombre pourrait être augmenté en rajoutant notamment des administrations continues de fentanyl, lidocaïne ou kétamine ou en introduisant par exemple des molécules peu utilisées en France telles que l'hydromorphone ou encore des agents volatils tels que le monoxyde d'azote ou le sévoflurane.

b. La modélisation du patient

Le modèle réalisé correspond à l'administration de molécules chez un carnivore domestique, éveillé et ne présentant pas de pathologie particulière. Il serait intéressant d'y ajouter différents scénarii de départ dans lesquels il s'agirait de gérer l'anesthésie d'un patient présentant une pathologie cardiaque par exemple, ou bien de réagir face à une complication per-anesthésique telle qu'un arrêt cardiorespiratoire ou la survenue d'une hypotension.

Ces situations pourraient être testées par des utilisateurs ayant déjà certaines connaissances concernant les molécules et l'anesthésie.

Enfin, l'extension de ce modèle à d'autres espèces, telles que les bovins ou les équidés pourrait permettre une utilisation plus large et une introduction de nouvelles molécules telles que la xylazine.

2. Mise en place d'un atelier à destination des étudiants vétérinaires

L'intégration de ce modèle à la formation des étudiants vétérinaires permettrait une mise en application des connaissances théoriques acquises au cours de leur cursus. Ainsi, il pourrait être mis en place dans la salle de simulation Vetsims, destinée aux étudiants vétérinaires, sous forme d'un atelier pédagogique, détaillé étapes par étapes ou bien faire l'objet de travaux pratiques avec un nombre limité d'étudiants.

Conclusion

L'anesthésie occupe une place importante dans la pratique quotidienne de la médecine vétérinaire. Établir ses protocoles anesthésiques en choisissant parmi la diversité des molécules disponibles requiert une bonne connaissance de leurs effets et de leurs indications. De plus, les complications anesthésiques sont fréquentes et leur gestion nécessite une parfaite maîtrise des molécules visant à les limiter. Cependant, les étudiants vétérinaires, au cours de leur formation, ne sont pas confrontés à l'utilisation de l'intégralité de ces molécules. En outre, leurs connaissances sont seulement théoriques concernant certaines d'entre elles.

La réalisation d'un modèle de simulation de l'anesthésie représente donc un enjeu majeur puisqu'il permet de se familiariser en toute sécurité avec un nombre important de molécules distinctes.

Pour ce faire, l'étude des paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de 21 molécules administrées par voie intraveineuse ainsi que de l'isoflurane et de l'oxygène a été réalisée, permettant ainsi la modélisation de leurs effets sur les paramètres cardiovasculaires, respiratoires et analgésiques sur des patients anesthésiés. Les profils pharmacocinétiques de ces molécules ne faisant pas tous l'objet de publications scientifiques ou à l'inverse, de données divergentes, des choix arbitraires ont été faits afin d'établir un modèle le plus proche possible de la réalité pour chacune d'entre elles, nécessitant beaucoup de tâtonnement avant de parvenir au résultat.

L'élaboration d'un programme informatique constitué de six fichiers écrits en langage Python permettant l'intégration de ces données a demandé une grande réflexion et de bonnes notions de programmation. L'exécution de ce programme aboutit à la visualisation d'un écran de monitoring anesthésique, substitué par un interface graphique constitué, entre autres, d'un ECG, d'un capnogramme et d'une courbe de saturation, révélant les paramètres vitaux du patient.

Enfin, la mise en relation avec un microcontrôleur Arduino® a nécessité des connaissances de base en circuits électriques, en plus de compétences en programmation. Il permet de doter le modèle d'une possibilité d'interaction avec un utilisateur. En effet, ce dernier choisit les molécules qu'il administre en les présentant à un lecteur sans contact. Ainsi, il peut observer directement les effets sur l'écran et adapter sa prise en charge.

Ce modèle est perfectible et peut être implémenté de nombreuses autres fonctionnalités. Il constitue un point de départ dans la mise en pratique des connaissances en anesthésie des carnivores domestiques. À termes, son utilisation peut être étendue à un plus grand nombre d'étudiants ou peut être étendue à d'autres espèces.

Liste des références bibliographiques

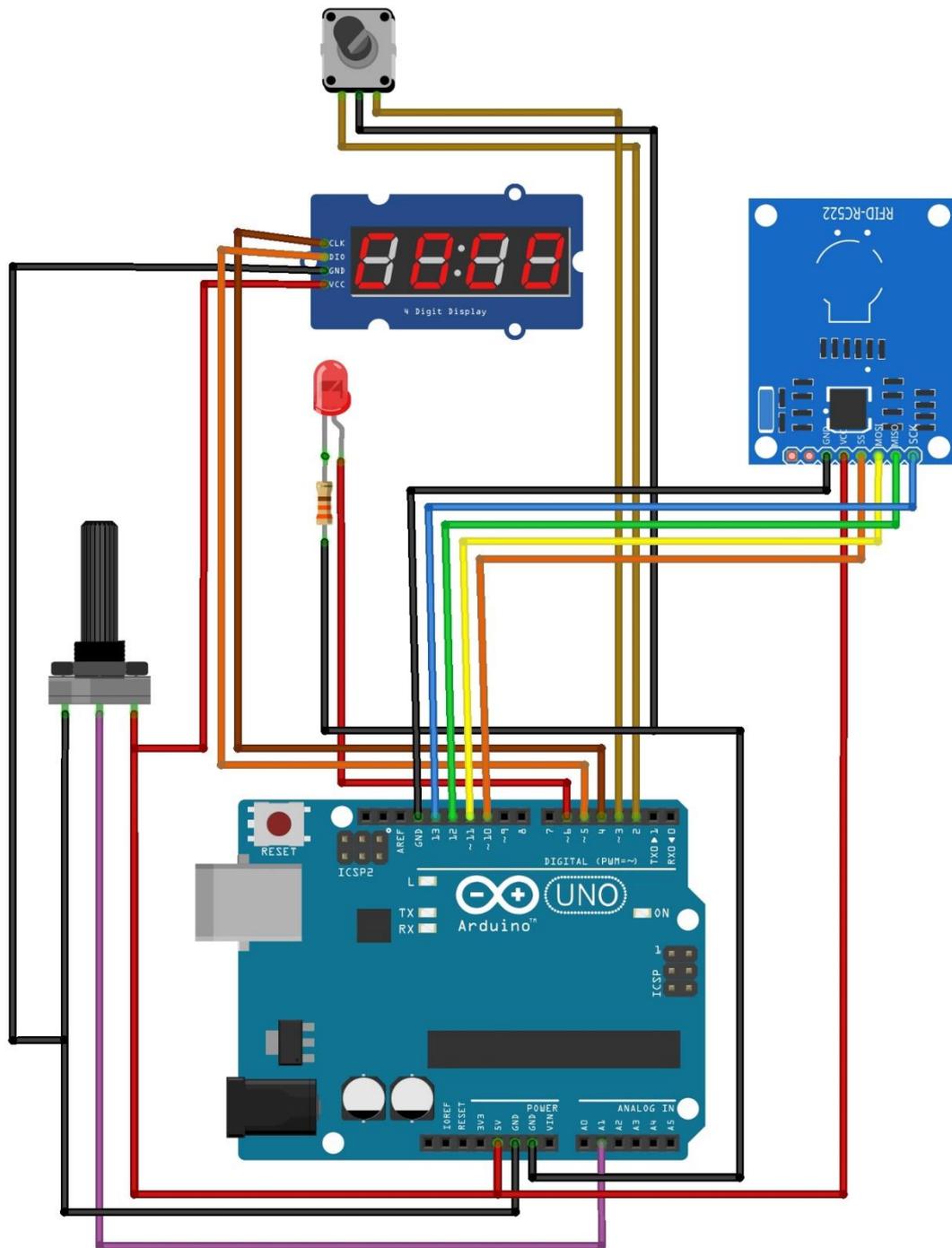
- BALDESSARINI R.J. (1995) Drugs and the treatment of psychiatric disorders. *In The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 9ème ed. New York, Mc Graw-Hill, pp 431-446
- BLANCQUAERT J.P., LEFEBVRE R.A., WILLEMS J.L. (1986) Emetic and antiemetic effects of opioids in the dog. *Eur. J. Pharmacol.* 128(3), 143-150
- BRUNSON D.B., HOGAN K.J. (2004) Malignant hyperthermia: a syndrome not a disease. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 34(6), 1419-1433
- CATTAI A., RABOZZI R., FERASIN H., ISOLA M., FRANCI P. (2018) Haemodynamic changes during propofol induction in dogs: new findings and approach of monitoring. *BMC Vet. Res.* 14(1), 282
- CHEN H.C., SINCLAIR M.D., DYSON D.H. (2007) Use of ephedrine and dopamine in dogs for the management of hypotension in routine clinical cases under isoflurane anesthesia. *Vet. Anaesth. Analg.* 34(5), 301-311
- CHEVILLARD L., DECLÈVES X., BAUD F.J., RISÈDE P., MÉGARBANE B. (2013) Respiratory effects of diazepam/methadone combination in rats: a study based on concentration/effect relationships. *Drug Alcohol Depend.* 131(3), 298-307
- CODD E.E., SHANK R.P., SCHUPSKY J.J., RAFFA R.B. (1995) Serotonin and norepinephrine uptake inhibiting activity of centrally acting analgesics: structural determinants and role in antinociception. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 274(3), 1263-1270
- COURT M.H., GREENBLATT D.J. (1992) Pharmacokinetics and preliminary observations of behavioral changes following administration of midazolam to dogs. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 15(4), 343-350
- DUKE-NOVAKOVSKI T., DE VRIES M., SEYMOUR C. (2016) *BSAVA Manual of Canine and Feline Anaesthesia and Analgesia*, 3ème ed. Quedgeley, British Small Animal Veterinary Association.
- FERRÉ P.J., PASLOSKE K., WHITTEM T., *et al.* (2006) Plasma pharmacokinetics of alfaxalone in dogs after an intravenous bolus of Alfaxan-CD RTU. *Vet. Anaesth. Analg.* 33(4), 229-236
- FOLEY K.M. (2003) Opioids and chronic neuropathic pain. *N. Engl. J. Med.* 348(13), 1279-1281
- GRIMM K.A., LAMONT L.A., TRANQUILLI W.J., GREENE S.A., ROBERTSON S.A. (2015) *Veterinary Anesthesia and Analgesia*, 5ème ed. Ames, John Wiley & Sons, Inc.
- GUEDES A.G.P., PAPICH M.G., RUDE E.P., RIDER M.A. (2007) Comparison of plasma histamine levels after intravenous administration of hydromorphone and morphine in dogs. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 30(6), 516-522
- HÄHNEL J., LINDNER K.H., AHNEFELD F.W. (1989) Endobronchial administration of emergency drugs. *Resuscitation* 17(3), 261-272

- HASKINS S., PASCOE P.J., ILKIW J.E., *et al.* (2005) Reference cardiopulmonary values in normal dogs. *Comp. Med.* 55(2), 156-161
- HENDRIX P.K., ROBINSON E.P. (1997) Effects of a selective and a nonselective muscarinic cholinergic antagonist on heart rate and intestinal motility in dogs. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 20(5), 387-395
- INGVAST-LARSSON C., HOLGERSSON A., BONDESSON U., LAGERSTEDT A.-S., OLSSON K. (2010) Clinical pharmacology of methadone in dogs. *Vet. Anaesth. Analg.* 37(1), 48-56
- JONES D.J., STEHLING L.C., ZAUDER H.L. (1979) Cardiovascular responses to diazepam and midazolam maleate in the dog. *Anesthesiology* 51(5), 430-434
- KAKA J.S., HAYTON W.L. (1980) Pharmacokinetics of ketamine and two metabolites in the dog. *J. Pharmacokinet. Biopharm.* 8(2), 193-202
- KARNA S.R., SINGH P., CHAMBERS P., KONGARA K. (2019) Pharmacokinetics of morphine in combination with dexmedetomidine and maropitant following intramuscular injection in dogs anaesthetized with halothane. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 43(2), 153-161
- KLOTZ U., KANTO J. (1988) Pharmacokinetics and clinical use of flumazenil (Ro 15-1788). *Clin. Pharmacokinet.* 14(1), 1-12
- KUKANICH B., LASCELLES B.D.X., AMAN A.M., MEALEY K.L., PAPICH M.G. (2005) The effects of inhibiting cytochrome P450 3A, p-glycoprotein, and gastric acid secretion on the oral bioavailability of methadone in dogs. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 28(5), 461-466
- KUKANICH B., ALLEN P. (2014) Comparative pharmacokinetics of intravenous fentanyl and buprenorphine in healthy greyhound dogs. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 37(6), 595-597
- LIU X., RABIN P.L., YUAN Y., *et al.* (2019) Effects of anesthetic and sedative agents on sympathetic nerve activity. *Heart Rhythm* 16(12), 1875-1882
- LÖTSCH J. (2005) Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of opioids. *J. Pain Symptom Manage.* 29(5 Suppl), S90-103
- LUTFY K., COWAN A. (2004) Buprenorphine: a unique drug with complex pharmacology. *Curr. Neuropharmacol.* 2(4), 395-402
- MAIANTE A.A., TEIXEIRA NETO F.J., BEIER S.L., CORRENTE J.E., PEDROSO C.E.B.P. (2009) Comparison of the cardio-respiratory effects of methadone and morphine in conscious dogs. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 32(4), 317-328
- MÉGARBANE B., DECLÈVES X., BLOCH V., *et al.* (2007) Case report: quantification of methadone-induced respiratory depression using toxicokinetic/toxicodynamic relationships. *Crit. Care Lond. Engl.* 11(1), R5
- MERIN R.G., BERNARD J.M., DOURSOUT M.F., COHEN M., CHELLY J.E. (1991) Comparison of the effects of isoflurane and desflurane on cardiovascular dynamics and regional blood flow in the chronically instrumented dog. *Anesthesiology* 74(3), 568-574

- MITCHELSON F. (1992) Pharmacological agents affecting emesis. A review (Part I). *Drugs* 43(3), 295-315
- PAGEL P.S., KAMPINE J.P., SCHMELING W.T., WARLTIER D.C. (1993) Evaluation of myocardial contractility in the chronically instrumented dog with intact autonomic nervous system function: effects of desflurane and isoflurane. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 37(2), 203-210
- PINAUD M., LELAUSQUE J.N., CHETANNEAU A., *et al.* (1991) [Effects of Diprivan on cerebral blood flow, intracranial pressure and cerebral metabolism in head injured patients]. *Ann. Fr. Anesth. Reanim.* 10(1), 2-9
- PLUMB D.C. (2008) *Plumb's Veterinary Handbook*, 6ème ed. Ames, Blackwell Publishing
- PROBST C.W., THOMAS W.B., MOYERS T.D., MARTIN T., COX S. (2013) Evaluation of plasma diazepam and nordiazepam concentrations following administration of diazepam intravenously or via suppository per rectum in dogs. *Am. J. Vet. Res.* 74(4), 611-615
- RANHEIM B., SØLI N.E., RYENG K.A., ARNEMO J.M., HORSBERG T.E. (1998) Pharmacokinetics of medetomidine and atipamezole in dairy calves: an agonist-antagonist interaction. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 21(6), 428-432
- RASMUSSEN N.J., ROSENDAL T., OVERGAARD J. (1978) Althesin in neurosurgical patients: effects on cerebral hemodynamics and metabolism. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 22(3), 257-269
- REID J., NOLAN A.M. (1996) Pharmacokinetics of propofol as an induction agent in geriatric dogs. *Res. Vet. Sci.* 61(2), 169-171
- RIVIERE J.E., PAPICH M.G. (2018) *Veterinary Pharmacology & Therapeutics*, 10ème ed. Hoboken, John Wiley & Sons, Inc.
- RODRÍGUEZ J.M., MUÑOZ-RASCÓN P., NAVARRETE-CALVO R., *et al.* (2012) Comparison of the cardiopulmonary parameters after induction of anaesthesia with alphaxalone or etomidate in dogs. *Vet. Anaesth. Analg.* 39(4), 357-365
- ROMAGNOLI N., BEKTAS R.N., KUTTER A.P., *et al.* (2017) Pharmacokinetics of ketamine and norketamine enantiomers after racemic or S-ketamine IV bolus administration in dogs during sevoflurane anaesthesia. *Res. Vet. Sci.* 112, 208-213
- ROMANELLI M.N., GUALTIERI F. (2003) Cholinergic nicotinic receptors: competitive ligands, allosteric modulators, and their potential applications. *Med. Res. Rev.* 23(4), 393-426
- ROSATI M., DYSON D.H., SINCLAIR M.D., SEARS W.C. (2007) Response of hypotensive dogs to dopamine hydrochloride and dobutamine hydrochloride during deep isoflurane anesthesia. *Am. J. Vet. Res.* 68(5), 483-494
- SHELLER M.S., NAKAKIMURA K., FLEISCHER J.E., ZORNOW M.H. (1990) Cerebral effects of sevoflurane in the dog: comparison with isoflurane and enflurane. *Br. J. Anaesth.* 65(3), 388-392
- SHEEHY O., ZHAO J.-P., BÉRARD A. (2019) Association Between Incident Exposure to Benzodiazepines in Early Pregnancy and Risk of Spontaneous Abortion. *JAMA Psychiatry* 76(9), 948-957

- SJÖGREN D., LINDAHL S.G., SOLLEVI A. (1998) Ventilatory responses to acute and sustained hypoxia during isoflurane anesthesia. *Anesth. Analg.* 86(2), 403-409
- SLINGSBY L.S., TAYLOR P.M., MURRELL J.C. (2011) A study to evaluate buprenorphine at 40 µg kg(-1) compared to 20 µg kg(-1) as a post-operative analgesic in the dog. *Vet. Anaesth. Analg.* 38(6), 584-593
- SMALLRIDGE R.C., CHERNOW B., TEICH S., *et al.* (1989) Atropine pharmacokinetics are affected by moderate hemorrhage and hypothyroidism. *Crit. Care Med.* 17(12), 1254-1257
- STANLEY T.H., LIU W.S., WEBSTER L.R., JOHANSEN R.K. (1980) Haemodynamic effects of intravenous methadone anaesthesia in dogs. *Can. Anaesth. Soc. J.* 27(1), 52-57
- STEIN C. (2016) Opioid Receptors. *Annu. Rev. Med.* 67, 433-451
- STROSBERG A.D. (1993) Structure, function, and regulation of adrenergic receptors. *Protein Sci. Publ. Protein Soc.* 2(8), 1198-1209
- VALVERDE A., CANTWELL S., HERNÁNDEZ J., BROTHERTON C. (2003) Effects of acepromazine on the incidence of vomiting associated with opioid administration in dogs. *Vet. Anaesth. Analg.* 30(2), 99
- VLERICK L., DEVREESE M., PEREMANS K., *et al.* (2020) Pharmacokinetics, absolute bioavailability and tolerability of ketamine after intranasal administration to dexmedetomidine sedated dogs. *PLoS One* 15(1), e0227762
- WAHLER B.M., LERCHE P., RICCO PEREIRA C.H., *et al.* (2019) Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intranasal and intravenous naloxone hydrochloride administration in healthy dogs. *Am. J. Vet. Res.* 80(7), 696-701
- WIKBERG J.E. (1982) Adrenergic receptors: classification, ligand binding and molecular properties. *Acta Med. Scand. Suppl.* 665, 19-36

Annexe : Montage du circuit Arduino®



fritzing

EFFETS DE L'ADMINISTRATION DES MOLÉCULES USUELLES EN ANESTHÉSIE DES CARNIVORES DOMESTIQUES - ÉLABORATION D'UN MODÈLE DE SIMULATION PHARMACOCINÉTIQUE/PHARMACODYNAMIQUE SIMPLIFIÉ

AUTEUR : Marine LAPORTE

RÉSUMÉ :

La compréhension de la pharmacocinétique et la pharmacodynamie des molécules couramment utilisées lors de la gestion de l'anesthésie des carnivores domestiques est un enjeu majeur pour les étudiants vétérinaires. Cependant, leur approche est majoritairement théorique et la mise en pratique s'effectue directement sur des patients dans le cadre des rotations en clinique.

La création d'un modèle de simulation permettant de se familiariser avec les molécules, d'en tester les effets et d'en découvrir les propriétés constitue donc un atout majeur dans la formation des étudiants vétérinaires. L'étude des paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de 21 molécules parmi les plus couramment utilisées en anesthésie vétérinaire des carnivores domestiques a permis la réalisation d'un modèle interactif. Ce dernier propose la simulation d'injection par voie intraveineuse mais aussi l'administration d'agents volatils tels que l'isoflurane et l'oxygène par voie respiratoire. Les changements engendrés sur les fonctions cardiovasculaires et respiratoires sont appréciables en temps réel sur un écran de monitoring faisant partie intégrante du modèle et semblable à tout dispositif habituellement utilisé en clinique.

Utilisé à des fins pédagogiques et intégré au programme théorique des étudiants vétérinaires, ce programme pourrait permettre une meilleure assimilation des éléments clefs de l'anesthésie vétérinaire ainsi qu'une meilleure préparation aux situations cliniques.

MOTS CLÉS : ANESTHÉSIE – MOLÉCULES – MODÈLE INTERACTIF – SIMULATION – APPRENTISSAGE – ÉTUDIANT VÉTÉRINAIRE – PHARMACOCINÉTIQUE – PHARMACODYNAMIE – CARNIVORE DOMESTIQUE – CHIEN - CHAT

JURY

Président : Pr Jean-Michel PAWLITSKY

1^{er} Assesseur : Dr Matthias KOHLHAUER

2nd Assesseur : Pr Henry CHATEAU

EFFECTS OF COMMONLY USED DRUGS IN SMALL ANIMAL ANAESTHESIA - A SIMPLIFIED PHARMACOKINETICS/PHARMACODYNAMICS SIMULATION MODEL DESIGN

AUTHOR: Marine LAPORTE

SUMMARY:

Understanding pharmacokinetics and pharmacodynamics in veterinary anaesthesia is a major stake for veterinary students. Currently, they are approached in a mainly theoretical way and students first occasion to apply them is during their clinical experience, on real patients.

Creation of a simulation model which enables to get acquainted with drugs, to test their effects and to discover their properties is a major asset in the formation of veterinary students. Pharmacokinetics and pharmacodynamics studies of 21 molecules among the most commonly used in veterinary small animals anaesthesia led to the development of an interactive model. It offers intravenous injection simulation and volatile agents administration via respiratory route. Cardiovascular and respiratory changes occurring during administrations are visualized in real time on a monitoring screen, integral part of the model and similar to usual monitoring devices.

Used for teaching purpose and embedded in the educational curriculum of veterinary students, this program could ensure a better understanding of key elements in veterinary anaesthesia along with a better preparation for clinical exposures.

**KEYWORDS: ANAESTHESIA – DRUGS – INTERACTIVE MODEL – SIMULATION – LEARNING
– VETERINARY STUDENT – PHARMACOKINETICS – PHARMACODYNAMICS – SMALL
ANIMALS – DOG – CAT**

JURY

Chairperson: Pr Jean-Michel PAWLOTSKY

1st Assessor: Dr Matthias KOHLHAUER

2nd Assessor: Pr Henry CHATEAU
