



**HAL**  
open science

# Influence des différents états pathologiques sur la pharmacocinétique des molécules utilisées pour l'anesthésie des carnivores domestiques

Arthur de Campos-Bandeira

► **To cite this version:**

Arthur de Campos-Bandeira. Influence des différents états pathologiques sur la pharmacocinétique des molécules utilisées pour l'anesthésie des carnivores domestiques. Médecine vétérinaire et santé animale. 2024. dumas-04811211

**HAL Id: dumas-04811211**

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04811211v1>

Submitted on 2 Dec 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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

Année 2024

# Influence des différents états pathologiques sur la pharmacocinétique des molécules utilisées pour l'anesthésie des carnivores domestiques

**THÈSE**

pour obtenir le diplôme d'État de

**DOCTEUR VÉTÉRINAIRE**

présentée et soutenue publiquement devant

la Faculté de Médecine de Créteil (UPEC)

le 28 octobre 2024

par

**Arthur DE CAMPOS-BANDEIRA**

sous la direction de

**Matthias KOHLHAUER**

## JURY

<b>Président du jury :</b>	<b>M. Patrick VERWAERDE</b>	Professeur à l'EnvA
<b>Directeur de thèse :</b>	<b>M. Matthias KOHLHAUER</b>	Professeur à l'EnvA
<b>Examinatrice :</b>	<b>Mme Stéphanie MAROTTO</b>	Ingénieur de Recherche (DMV) à l'EnvA



Liste des enseignants intervenant dans l'encadrement des thèses de Doctorat vétérinaire



version Octobre 2024

Liste des Professeurs et Maîtres de conférences titulaires de l'HDR

M	Adjou	Karim	Professeur	DPASP
M	Audigié	Fabrice	Professeur	DEPEC
M	Bellier	Sylvain	Professeur	DSBP
Mme	Benchekroun	Ghita	Maître de conférences HDR	DEPEC
M	Blaga	Radu	Professeur	DSBP
M	Blot	Stéphane	Professeur	DEPEC
M	Boulouis	Henri-Jean	Professeur émérite	DSBP
Mme	Chahory	Sabine	Professeur	DEPEC
Mme	Chastant	Sylvie	Professeur	DPASP
M	Chateau	Henry	Professeur	DSBP
Mme	Chetboul	Valerie	Professeur	DEPEC
Mme	Crepeaux	Guillemette	Maître de conférences HDR	DSBP
Mme	Crevier-Denoix	Nathalie	Professeur	DSBP
M	Degueurce	Christophe	Professeur	DSBP
M	Denoix	Jean-Marie	Professeur émérite	DEPEC
M	Desquilbet	Loïc	Professeur	DSBP
Mme	Dufour	Barbara	Professeur émérite	DPASP
M	Fayolle	Pascal	Professeur émérite	DEPEC
M	Federighi	Michel	Professeur	DPASP
M	Fontbonne	Alain	Professeur	DEPEC
Mme	Gilbert	Caroline	Professeur	DSBP
Mme	Grimard-Ballif	Bénédictte	Professeur émérite	DPASP
Mme	Haddad-Hoang Xuan	Nadia	Professeur	DPASP
M	Jouvion	Gregory	Professeur	DSBP
M	Kohlhauer	Matthias	Professeur	DSBP
Mme	Le Poder	Sophie	Professeur	DSBP
Mme	Le Roux	Delphine	Professeur	DSBP
M	Manassero	Mathieu	Professeur	DEPEC
Mme	Maurey-Guéneç	Christelle	Professeur	DEPEC
M	Millemann	Yves	Professeur	DPASP
M	Ponter	Andrew	Professeur	DPASP
Mme	Risco-Castillo	Véronica	Professeur	DSBP
Mme	Rivière	Julie	Professeur	DPASP
Mme	Robert	Céline	Professeur	DSBP
M	Tiret	Laurent	Professeur	DSBP
M	Tissier	Renaud	Professeur	DSBP
M	Venwaerde	Patrick	Professeur	DEPEC
Mme	Viateau	Véronique	Professeur	DEPEC

Liste des Maîtres de conférences et Ingénieurs de recherche DMV

M	Arné	Pascal	Maître de conférences	DPASP
Mme	Barassin	Isabelle	Maître de conférences	DPASP
Mme	Barbarino	Alix	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
M	Béguin	Jérémy	Maître de conférences	DEPEC
Mme	Bertal	Mileva	Maître de conférences associé	DEPEC
Mme	Bertoni	Lelia	Maître de conférences	DEPEC
Mme	Canonne-Guibert	Morgane	Maître de conférences	DEPEC
Mme	Chevallier	Lucie	Maître de conférences	DSBP
Mme	Cochet-Faivre	Noëlle	Maître de conférences	DEPEC
Mme	Cordonnier-Lefort	Nathalie	Maître de conférences	DSBP
Mme	Coudry	Virginie	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
M	Crozet	Guillaume	Maître de conférences	DPASP
Mme	De Paula Reis	Aline	Maître de conférences	DPASP
M	Delsart	Maxime	Maître de conférences	DPASP
Mme	Denis	Marine	Ingénieur de recherche (DMV)	DPASP
M	Deshuillers	Pierre	Maître de conférences	DSBP
Mme	Goutchiat	Rebecca	Maître de conférences	DSBP
Mme	Guérin	Virginie	Maître de conférences	DSBP
Mme	Guétin-Poirier	Valentine	Maître de conférences	DPASP
Mme	Jacquet	Sandrine	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
M	Kurtz	Maxime	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
Mme	Lagrée	Anne-Claire	Maître de conférences	DSBP
Mme	Le Dudal	Marine	Ingénieur de recherche (DMV)	DSBP
Mme	Legrand	Chantal	Maître de conférences associé	DSBP
M	Mammeri	Mohamed	Maître de conférences	DSBP
Mme	Manguin	Estelle	Maître de conférences	DEPEC
Mme	Marignac	Genevieve	Maître de conférences	DSBP
Mme	Marotto	Stéphanie	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
Mme	Maurice	Emeline	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
Mme	Mespoulhes-Rivière	Céline	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
M	Mortier	Jérémy	Maître de conférences associé	DEPEC
Mme	Mtimet	Narjès	Maître de conférences	DPASP
M	Munir	Muhammad Tanveer	Maître de conférences	DPASP
M	Nudelmann	Nicolas	Maître de conférences	DEPEC
M	Pignon	Charly	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
M	Polack	Bruno	Maître de conférences	DSBP
Mme	Quéré	Émille	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
M	Radière	Guéric	Maître de conférences associé	DSBP
Mme	Ravary-Plumioën	Bérangère	Ingénieur de recherche (DMV)	DPASP
M	Reyes-Gomez	Edouard	Maître de conférences	DSBP
Mme	Rose	Hélène	Maître de conférences associé	DSBP
M	Tanquerel	Ludovic	Maître de conférences	DEPEC
Mme	Touzot-Jourde	Gwenola	Maître de Conférences	DEPEC



# Remerciements

**Au Président du Jury de cette thèse, Professeur à l'EnvA, M. Patrick Verwaerde,**

Qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury de thèse. Recevez l'expression de mes plus sincères remerciements.

**A M. Matthias Kohlhauer, Professeur à l'EnvA,**

Pour sa disponibilité, son efficacité, et la rigueur de ses avis et corrections. Merci pour le suivi attentif et pour avoir permis à cette thèse d'avancer avec clarté et précision. Votre soutien a été déterminant pour mener à bien ce travail. Toute ma gratitude.

**A Mme Stéphanie Marotto, Ingénieure de recherche à l'EnvA,**

Pour le temps précieux qu'elle a consacré à l'examen de ce travail, ainsi que pour ses observations enrichissantes et ses conseils. Sincères remerciements.



# Table des matières

---

Liste des figures.....	4
Liste des tableaux .....	5
Liste des abréviations.....	6
Introduction .....	9
<b>Première partie : Présentation des principales molécules utilisées en anesthésie .....</b>	<b>10</b>
1. Généralités sur les anesthésiques.....	10
A. Principe de l'anesthésie : valences recherchées, anesthésie multimodale.....	10
B. Élaboration d'un protocole anesthésique.....	11
a. Le risque anesthésique .....	11
b. Temps et enjeux de l'anesthésie.....	12
c. Intérêt pharmacocinétique et pharmacodynamique des molécules en anesthésie .....	14
2. Sédatifs et myorelaxants .....	15
A. Phénothiazines – Acépromazine .....	15
a. Mécanisme d'action .....	15
b. Pharmacocinétique .....	15
c. Pharmacodynamique .....	16
d. Toxicité.....	16
B. Benzodiazépines – Diazépam, Midazolam.....	18
a. Mécanisme d'action .....	19
b. Diazépam.....	19
c. Midazolam.....	22
d. Flumazénil.....	24
C. $\alpha 2$ -agonistes – Dexmédétomidine .....	24
a. Dexmédétomidine .....	24
b. Atipamézole .....	29
3. Analgésiques.....	29
A. Opiacés (agonistes des récepteurs $\mu$ ) – Méthadone, Morphine, Fentanyl.....	29
a. Morphine .....	29
b. Méthadone .....	35
c. Fentanyl .....	37
B. Morphiniques partiels – Buprénorphine .....	40
a. Indications usage vétérinaire .....	40
b. Mécanisme d'action .....	40
c. Pharmacocinétique .....	41
d. Toxicité.....	41
C. Morphiniques agonistes-antagonistes – Butorphanol.....	42
a. Indications usage vétérinaire .....	42
b. Mécanisme d'action .....	43
c. Pharmacocinétique .....	43
d. Toxicité.....	44
D. Antagoniste des opioïdes – Naloxone .....	44
E. Anesthésiques locaux – Lidocaïne .....	45
a. Indications usage vétérinaire .....	45
b. Mécanisme d'action .....	45
c. Pharmacocinétique .....	46
d. Toxicité.....	47
4. Narcotiques, agents inducteurs et de maintenance .....	49
A. Propofol.....	49
a. Indications usage vétérinaire .....	49
b. Mécanisme d'action .....	50



c. Pharmacocinétique .....	50
d. Toxicité.....	51
<b>B. Alfaxalone .....</b>	<b>53</b>
a. Indications usage vétérinaire .....	53
b. Mécanisme d'action .....	53
c. Pharmacocinétique .....	53
d. Toxicité.....	54
<b>C. Kétamine .....</b>	<b>56</b>
a. Indications usage vétérinaire .....	56
b. Mécanisme d'action .....	56
c. Pharmacocinétique .....	56
d. Toxicité.....	57
<b>D. Isoflurane .....</b>	<b>59</b>
a. Indications usage vétérinaire .....	59
b. Mécanisme d'action .....	59
c. Pharmacocinétique .....	60
d. Toxicité.....	61
<b>Deuxième partie : États pathologiques d'intérêt dans la pharmacocinétique des anesthésiques utilisés en médecine vétérinaires chez les carnivores domestiques.....</b>	<b>65</b>
1. Insuffisance rénale .....	65
A. Particularités physiopathologiques .....	65
B. Modifications pharmacocinétique des molécules .....	66
a. Distribution .....	67
b. Métabolisation .....	68
c. Élimination .....	68
2. Insuffisance hépatique .....	69
A. Particularités physiopathologiques .....	70
B. Modifications pharmacocinétique des molécules .....	71
a. Distribution .....	71
b. Métabolisation .....	71
c. Clairance et élimination .....	72
3. Obésité.....	73
A. Particularités physiopathologiques .....	74
a. Effets pro-inflammatoires .....	75
b. Effets sur la fonction cardiaque .....	75
c. Effet sur la fonction respiratoire .....	76
d. Effet sur la fonction rénale et hépatique .....	77
B. Modifications pharmacocinétiques.....	78
a. Distribution .....	78
b. Clairance et élimination .....	78
4. Gestation.....	79
A. Particularités physiopathologiques .....	79
a. Effets cardiovasculaires .....	80
b. Effets sur la fonction respiratoire .....	81
c. Effets fonction hépatique et rénale.....	82
d. Fonction sur le système gastro-intestinal.....	82
B. Modifications pharmacocinétiques.....	83
a. Distribution .....	83
b. Métabolisation .....	83
c. Élimination .....	84
5. L'insuffisance cardiaque .....	84
A. Particularités physiopathologiques .....	84
a. La maladie valvulaire dégénérative .....	84
b. La myocardiopathie hypertrophique .....	86
c. L'insuffisance cardiaque congestive.....	87

<i>B. Modifications pharmacocinétiques lors d'insuffisance cardiaque congestive</i> .....	88
a. Distribution .....	88
b. Clairance et élimination .....	89
<b>Troisième partie : Adaptation pharmacologique des molécules utilisées en fonction des conditions pathologiques rencontrées</b> .....	<b>91</b>
1. L'insuffisance rénale .....	91
<i>A. Considérations anesthésiques générales</i> .....	91
<i>B. Adaptation des agents anesthésiques</i> .....	92
a. Sédatifs et myorelaxants .....	92
b. Analgésiques .....	94
c. Narcotiques : agents inducteurs et de maintenance .....	96
2. L'insuffisance hépatique .....	98
<i>A. Considérations anesthésiques majeures</i> .....	98
<i>B. Adaptation des agents anesthésiques</i> .....	100
a. Sédatifs et myorelaxants .....	100
b. Analgésiques .....	102
c. Narcotiques : agents inducteurs et de maintenance .....	103
3. L'obésité .....	106
<i>A. Considérations anesthésiques majeures</i> .....	106
<i>B. Adaptation des agents anesthésiques</i> .....	107
a. Sédatifs et myorelaxants .....	107
b. Analgésiques .....	108
c. Narcotiques : agents inducteurs et de maintenance .....	110
4. La gestation .....	113
<i>A. Considérations anesthésiques majeures</i> .....	113
<i>B. Adaptation des agents anesthésiques</i> .....	113
a. Sédatifs et myorelaxants .....	113
b. Analgésiques .....	114
c. Narcotiques : agents inducteurs et de maintenance .....	115
5. L'insuffisance cardiaque .....	117
<i>A. Considérations anesthésiques majeures</i> .....	117
a. Maladie valvulaire dégénérative .....	117
b. Myocardiopathie hypertrophique .....	118
c. L'insuffisance cardiaque .....	118
<i>B. Adaptation des agents anesthésiques</i> .....	119
<b>Conclusion</b> .....	<b>123</b>
<b>Liste des références bibliographiques</b> .....	<b>125</b>
<b>Annexe 1</b> .....	<b>161</b>

# Liste des figures

---

Figure 1 - Effets associés à l'activation des récepteurs aux opioïdes (Grimm <i>et al.</i> , 2015) .....	30
Figure 2 – Rapport de la concentration en anesthésique alvéolaire sur la fraction inspirée en fonction du temps (Duke-Novakovski <i>et al.</i> , 2016) .....	60
Figure 3 – Coefficient de partage des différents agents inhalés par espèces (Grimm <i>et al.</i> , 2015)	61
Figure 4 – Effets pharmacocinétiques rencontrés lors d'insuffisance rénale (Riviere et Riviere, 2011) .....	67
Figure 5 - Effets pharmacocinétiques rencontrés lors d'insuffisance hépatique (Riviere et Riviere, 2011).....	71
Figure 6 – Fiche Score Corporel du chat (Love et Cline, 2015) .....	74
Figure 7 - Fiche Score Corporel du chien (Love et Cline, 2015) .....	74
Figure 8 – Modifications du métabolisme hépatique rencontrées en cas d'obésité .....	77
Figure 9 – Schéma illustrant la maladie valvulaire dégénérative (Duke-Novakovski <i>et al.</i> , 2016) ..	85
Figure 10 - Schéma illustrant la myocardiopathie hypertrophique (Duke-Novakovski <i>et al.</i> , 2016)	86

# Liste des tableaux

---

Tableau 1 - Tableau récapitulatif d'adaptation des doses anesthésiques pour l'insuffisance rénale (« CI » : Contre-indiqué) .....	98
Tableau 2 - Tableau récapitulatif d'adaptation des doses anesthésiques pour l'insuffisance hépatique (« CI » : Contre-indiqué) .....	106
Tableau 3 - Tableau récapitulatif d'adaptation des doses anesthésiques pour l'obésité (« / » : Manque de données permettant de conclure) .....	112
Tableau 4 - Tableau récapitulatif d'adaptation des doses anesthésiques pour la gestation (« CI » : Contre-indiqué) .....	117
Tableau 5 - Tableau récapitulatif d'adaptation des doses anesthésiques pour l'insuffisance cardiaque associée à la MVDM et à la CMH (CI » : Contre-indiqué).....	122

# Liste des abréviations

---

AAG - Glycoprotéine acide alpha1

ACVIM – American College of Veterinary Internal Medicine

ADH – Hormone Anti-Diurétique

ALAT – Alanine aminotransférase

ASA - American Society of Anestesiologists

ASAT - Aspartate Aminotransférase

BCS – Body Condition Score

C<sub>max</sub> – Concentration maximale

CMD – Myocardiopathy Dilatée

CMH – Myocardiopathie Hypertrophique

CO<sub>2</sub> – Dioxyde de Carbone

CRI - Constant Rate Injection

CRTZ – ChemoReceptor Trigger Zone

DFG - Débit de Filtration Glomérulaire

DSR – Débit Sanguin Rénal

DC – Débit cardiaque

EtCO<sub>2</sub> – Concentration de CO<sub>2</sub> dans l'air expiré

FC – Fréquence Cardiaque

FDA – Food and Drug Administration

FRC – Capacité Résiduelle fonctionnelle

GABA - Acide Gamma Aminobutyrique

GGT - Gamma-Glutamyl Transférase

IBW – Poids Corporel Ideal

IC – Insuffisance Cardiaque

ICC – Insuffisance Cardiaque Congestive

IM – Intra-Musculaire

IMC – Indice de Masse Corporelle  
IRA – Insuffisance Rénale Aigue  
IV – Intra-Veineuse  
LBW – Masse Corporelle Maigre  
MAC – Minimum Alveolar Concentration  
MDR1 – Multi Drug Resistance 1  
MRC – Maladie Rénale Chronique  
MVDM – Maladie Valvulaire Dégénérative Mitrale  
NK1 – Neurokinine 1  
NMDA - N-méthyl-D-aspartate  
O<sub>2</sub> - Dioxygène  
PaCO<sub>2</sub> – Pression partielle en dioxyde de carbone  
PAL – Phosphatases Alcalines  
PaO<sub>2</sub> – Pression partielle en dioxygène  
PAS – Pression artérielle systolique  
PM – Poids moléculaire  
SC – Sous Cutanée  
SFAR - Société Française d'Anesthésie et de Réanimation  
SNC – Système Nerveux Central  
SRAA – Système Rénine-Angiotensine-Aldostérone  
TLR4 - Toll-like Receptor 4  
TBW – Poids Corporel Total  
Vd – Volume de distribution



# Introduction

---

L'anesthésie des carnivores domestiques est une procédure fréquente en médecine vétérinaire, qui nécessite une connaissance fine des molécules utilisées. L'administration de ces molécules repose sur des doses usuelles établies pour des animaux en bonne santé. Toutefois, en présence de certaines pathologies, ces doses doivent être ajustées afin d'assurer à la fois l'efficacité et la sécurité de l'anesthésie.

C'est dans ce contexte que l'étude de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamique des anesthésiques prend toute son importance. La pharmacocinétique s'intéresse aux processus par lesquels un médicament est absorbé, distribué, métabolisé et éliminé par l'organisme. Ces étapes sont modifiées de manière significative par divers états pathologiques, rendant cruciale une adaptation des doses pour éviter les effets indésirables. En parallèle, la pharmacodynamique, qui étudie les effets des molécules sur l'organisme et leur interaction avec les récepteurs, est également influencée par ces conditions. Comprendre ces deux disciplines est donc essentiel pour optimiser l'utilisation des anesthésiques dans des situations où les fonctions physiologiques normales sont altérées.

Dans cette thèse, nous nous intéresserons à l'influence de cinq états pathologiques majeurs — l'obésité, la gestation, l'insuffisance cardiaque, l'insuffisance hépatique et l'insuffisance rénale — sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamique des molécules anesthésiques les plus couramment utilisées en médecine vétérinaire. En effet, ces états pathologiques modifient les propriétés physiologiques du corps, telles que le débit sanguin, la perfusion des organes, la capacité métabolique hépatique, ainsi que la fonction rénale d'élimination. Ces altérations influencent directement la distribution des molécules anesthésiques dans les différents compartiments du corps, leur métabolisation et leur clairance, créant ainsi un risque d'effets secondaires indésirables si les doses ne sont pas ajustées en conséquence. Les doses usuelles, efficaces chez des animaux en bonne santé, deviennent potentiellement inadaptées, augmentant le risque de toxicité ou d'anesthésie inefficace.

L'objectif de cette thèse est d'explorer et d'analyser en profondeur l'impact de ces différents états pathologiques sur la pharmacocinétique des anesthésiques utilisés en médecine vétérinaire. Il s'agit également de proposer des recommandations basées sur les connaissances actuelles pour l'ajustement des doses dans ces contextes pathologiques, afin de garantir la sécurité et l'efficacité des anesthésies chez les carnivores domestiques.



# Première partie : Présentation des principales molécules utilisées en anesthésie

---

## 1. Généralités sur les anesthésiques

### A. Principe de l'anesthésie : valences recherchées, anesthésie multimodale

D'après la SFAR, l'anesthésie générale est définie comme un ensemble de techniques permettant la réalisation d'un acte chirurgical ou médical en supprimant ou en atténuant la douleur et plus largement toutes les sensations. Il s'agit d'un état comparable au sommeil, entraînant une perte de conscience, produit par l'injection de médicament par voie veineuse ou respiratoire (Société Française d'Anesthésie et de Réanimation, 2024).

Pour obtenir cet état comparable au sommeil, plusieurs objectifs élémentaires sont à atteindre avant, pendant et après l'anesthésie. Ils sont au nombre de trois :

- Myorelaxation : Elle correspond à la réduction du tonus musculaire et/ou de son contrôle nerveux par des techniques ou des médicaments ayant une action spécifique centrale, locale ou périphérique.
- Analgésie (centrale et/ou périphérique) : Elle correspond à la réduction ou la suppression de la sensibilité douloureuse obtenue par la suppression du signal nociceptif et de son intégration cérébrale par des médicaments ayant une action périphérique, médullaire ou centrale.
- Narcose : sommeil artificiel obtenu par l'administration d'un médicament dit narcotique ou hypnotique et se caractérisant par l'abolition de la vigilance et l'atténuation des sensations mais aussi des réflexes végétatifs protecteurs.

Étant donné que chaque objectif va présenter des inconvénients plus ou moins marqués, il convient de s'intéresser à la stabilité neurovégétative des fonctions vitales telles que la fonction ventilatoire, hématosique, cardiaque, vasculaire, rénale et métabolique qui dépendent en grande partie de l'intensité et de la stabilité la narcose et de l'analgésie. Pour cela certaines préventions systématiques sont mises en œuvre tel que l'oxygénation pour lutter contre l'hypoxémie, la perfusion intraveineuse à l'aide d'un soluté adapté pour lutter contre l'hypotension et l'hypoperfusion et des mesures de réchauffement pour lutter contre l'hypothermie qui est une cause importante de morbidité. De plus, une surveillance accrue de la profondeur de la narcose et des fonctions vitales est systématiquement mise en place.

Enfin, il est maintenant bien établi qu'aucune substance isolée ne peut pleinement répondre aux trois objectifs essentiels de l'anesthésie de manière satisfaisante. En conséquence, les protocoles d'anesthésie font appel à plusieurs substances chimiques pour obtenir à la fois une perte de conscience (narcose), un soulagement de la douleur (analgésie) et une détente musculaire nécessaire à la procédure chirurgicale (myorelaxation). Ce concept est connu sous le nom « d'anesthésie multimodale ». Chaque substance utilisée en anesthésie contribue de manière variable à ces trois aspects.

L'aspect central de l'anesthésie multimodale réside dans la possibilité de créer un effet synergique en combinant différentes substances chimiques. Par exemple, en associant diverses substances ayant individuellement un effet narcotique modéré, il est possible d'atteindre une perte de conscience de haute qualité. Cette combinaison synergique de substances permet de réduire les doses requises, ce qui limite les risques associés individuellement à chaque substance. En fin de compte, cela permet d'optimiser les différents aspects de l'anesthésie (narcose, analgésie et détente musculaire) sur toute la durée de la procédure anesthésique, de l'induction au réveil du patient (Higgins et Hughes, 1998).

## **B. Élaboration d'un protocole anesthésique**

La conception d'un protocole anesthésique doit permettre d'atteindre les objectifs thérapeutiques spécifiques de la procédure considérée tout en minimisant les risques anesthésiques pour l'animal.

### ***a. Le risque anesthésique***

Commençons par définir le risque, ce dernier correspond à la probabilité de survenue d'un événement considéré comme défavorable. Dans le domaine de l'anesthésie en médecine vétérinaire, les principaux risques rencontrés sont les suivants : hypoventilation/hypoxémie, hypotension/hypoxie, dysrythmies cardiaques, douleurs per et postopératoires, réveil agité ou prolongé, reflux, régurgitations, fausse déglutition, hypothermie... Selon l'étude de Mc Millan et son équipe (McMillan et Darcy, 2016) 41.3% des anesthésies générales présentent au moins une complication de ce type.

Le risque résulte de l'action conjointe de l'aléa et de la vulnérabilité. La vulnérabilité en anesthésie fait référence à des éléments qui sont inhérents au patient. On pense notamment à l'état de santé de l'animal et aux caractéristiques individuelles du patient qui peuvent le rendre plus sensible aux effets de l'anesthésie. Cela inclut des facteurs tels que l'âge du patient, ses antécédents médicaux, les maladies préexistantes, les allergies, ou tout autre élément qui peut augmenter le risque de complications pendant l'anesthésie. En d'autres termes, la vulnérabilité représente la susceptibilité du patient aux effets de l'anesthésie. C'est le temps préopératoire qui permet d'établir les vulnérabilités du patient par l'intermédiaire d'un examen clinique et d'examen complémentaires. Cela permet alors de les corriger au mieux ou de réduire leur incidence. C'est à l'issue de l'évaluation des vulnérabilités du patient qu'est défini le statut ASA. Le statut ASA correspond à une classification

du patient en fonction de ses vulnérabilités, avec un score allant de 1 à 5, 5 étant la note avec le plus haut risque anesthésique. Une corrélation positive a été mise en évidence entre le statut ASA et la probabilité de risque et de mortalité associée à l'anesthésie (sur une durée allant de la prémédication jusqu'à 48-72 heures post-anesthésie) (Portier et Ida, 2018) .

L'aléa en anesthésie se réfère à des éléments inhérents à la procédure chirurgicale et à l'anesthésie elle-même. Cela inclut des facteurs tels que la préparation préopératoire, la position du patient durant l'intervention (type de décubitus par exemple), la complexité et la maîtrise de l'acte chirurgical à réaliser, la réaction individuelle aux médicaments anesthésiques, la disponibilité des moyens de surveillance et de prévention. Une gestion efficace de ces aléas est cruciale pour assurer la sécurité du patient pendant la procédure d'anesthésie et la chirurgie.

### ***b. Temps et enjeux de l'anesthésie***

La procédure anesthésique est généralement segmentée en 4 temps qui ont chacun leurs caractéristiques dans l'atteinte de ces objectifs. Les temps anesthésiques et leurs enjeux sont décrits ci-dessous.

- *La prémédication*

Cette étape vise à obtenir une sédation, une analgésie et une myorelaxation adéquates. Son rôle est essentiel car elle permet, via l'anesthésie multimodale, de réduire les doses requises en agents anesthésiques administrés pour les étapes suivantes (induction et maintenance en priorité), ce qui permet de réduire les effets indésirables inhérents à chaque molécule anesthésique. L'utilisation de molécules sédatives au cours de la prémédication permet de potentialiser les agents anesthésiques utilisés lors de l'induction anesthésique mais contribue aussi à une réduction importante du stress de l'animal, ce qui facilite sa manipulation.

En médecine vétérinaire, le choix de la prémédication repose sur 4 familles de molécules. On retrouve les Phénothiazines, Benzodiazépines,  $\alpha$ 2-agonistes et les opiacés. Chacune de ces familles présente des effets indésirables qui leur sont propre, et leur utilisation conjointe avec des doses plus faible permet de les minimiser. Nous reviendrons sur ces effets indésirables lors de la présentation des molécules.

C'est aussi la phase pendant laquelle la prévention des vulnérabilités du patient doit être prise en compte pour avoir une anesthésie la plus sécurisée possible, on a donc souvent recours à des anti-émétiques (maropitant, métopropramide), bronchodilatateurs (terbutaline, salbutamol), anti-histaminiques (prométhazine), prévention de saignements (acide tranexamique)...

- *L'induction*

C'est le temps anesthésique qui permet d'induire une perte de conscience rapide du patient. Généralement, elle se fait par voie intraveineuse et entraîne une perte de conscience suffisante pour permettre l'intubation orotrachéale. Les signes typiques de la perte de conscience incluent la suppression des réflexes, une position oculaire basculée, l'absence de mouvements musculaires et de tonus musculaire, ainsi que des indicateurs comme la fréquence cardiaque et respiratoire.

Toutefois, ces derniers doivent être interprétés avec prudence en raison des variations possibles sous l'influence des agents anesthésiques. Le succès de cette étape dépend étroitement de l'efficacité de la prémédication. Étant donné que l'induction est une étape rapide, l'utilisation par voie intraveineuse est la plus répandue, avec une administration « par titration » permettant de réaliser un meilleur suivi de la perte de conscience, adaptée au patient, ainsi qu'une bonne surveillance des effets indésirables.

En médecine vétérinaire les agents d'induction se limitent généralement à l'utilisation du propofol, de la kétamine ou encore de l'alfaxalone.

- *La maintenance*

Il s'agit de la phase de l'anesthésie durant laquelle le patient est maintenu dans une certaine profondeur de narcose avec l'analgésie nécessaire pour l'intervention réalisée. Il est donc crucial de contrôler en permanence les paramètres vitaux ainsi que la profondeur de la narcose. Cette étape nécessite l'administration continue d'agents anesthésiques. Plusieurs options sont à la disposition du vétérinaire pour réaliser cette maintenance.

Le maintien de cet état peut être « discontinu » avec des administrations répétées d'agents inducteurs par voie intraveineuse ou intramusculaire moins fréquemment. Étant donné que le délai d'action de ces molécules est relativement court, les administrations doivent cependant être réalisées très fréquemment. Le second inconvénient de cette méthode est que la concentration plasmatique de l'anesthésique n'est pas constante et ne permet alors pas de garantir une bonne qualité anesthésique avec un maintien de la narcose très variable au cours du temps.

Une méthode plus judicieuse correspond à une gestion de l'anesthésie de manière continue. Dans ce cas il existe deux possibilités : l'utilisation d'anesthésiques volatils ou l'administration par voie intraveineuse continue par CRI.

Dans le premier cas, l'anesthésique volatil est administré par la machine d'anesthésie directement dans les voies respiratoires et l'absorption se fait au niveau des alvéoles. Les agents utilisés sont des halogénés, représenté majoritairement en médecine vétérinaire par l'isoflurane et le sévoflurane.

Dans le deuxième cas, l'agent anesthésique est injecté en continu, à un débit adapté par voie intraveineuse. Les molécules anesthésiques utilisés pour cette méthode sont le plus souvent du propofol ou de l'alfaxalone. Cependant, l'utilisation d'agents volatils est bien plus répandue en médecine vétérinaire.

Cette gestion en continue permet un état de narcose stable au cours du temps et donc une anesthésie et une intervention chirurgicale beaucoup plus sécurisée.

- *Le réveil*

Il s'agit de la dernière étape de l'anesthésie. C'est une phase critique pendant laquelle l'incidence des complications est la plus importante (David C Brodbelt *et al.*, 2008). Le succès de cette étape dépend de plusieurs facteurs, on retrouvera des réveils plus ou moins longs et/ou agités lors de prémédication médiocre, de mauvaise maîtrise de la narcose et/ou de l'analgésie et en fonction des

évènements indésirable en peropératoire. Étant donné que cette phase reste l'une des plus critique de l'anesthésie, l'attention requise pour le suivi des fonctions vitale reste très importante pour permettre un rétablissement en douceur et surveiller l'apparition des complications le plus tôt possible.

### ***c. Intérêt pharmacocinétique et pharmacodynamique des molécules en anesthésie***

En pharmacologie, les molécules sont décrites selon deux grands axes qui sont la pharmacodynamie et la pharmacocinétique. La pharmacodynamie d'une molécule correspond à l'ensemble des actions exercée par cette dernière sur l'organisme. Dans cette étude, nous nous intéresserons en priorité aux organes d'intérêt. La pharmacocinétique correspond au devenir de la substance active contenue dans le médicament après son administration. Elle se divise alors en quatre grandes étapes qui sont l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination. Plusieurs paramètres de pharmacocinétique et de pharmacodynamique représentent un intérêt dans l'étude des molécules anesthésiques (Kohlhauer *et al.*, 2019).

- *Paramètres Pharmacocinétiques :*

- Biodisponibilité (F) : Elle permet de décrire la phase d'absorption de la molécule. Ce paramètre permet de quantifier la fraction de la dose administrée d'un anesthésique qui atteint la circulation systémique sous forme inchangée après administration. Elle est représentée par une valeur comprise entre 0 et 1. La biodisponibilité dépend de la voie d'administration (orale, intraveineuse, intramusculaire...) et de la capacité du médicament à traverser les barrières biologiques (en lien direct avec sa liposolubilité et son état d'ionisation).
- Volume de Distribution (Vd) : Le volume de distribution représente la répartition d'un médicament entre le plasma sanguin et les tissus corporels caractérisant la distribution de la molécule aux différents organes depuis le sang. Plus le Vd est grand, plus cela indique que le médicament est largement distribué dans les tissus, ce qui peut avoir des implications pour la durée de l'action.
- Clairance (CL) : La clairance est un paramètre pharmacocinétique permettant de quantifier l'élimination et/ou le métabolisme d'une molécule. Elle correspond à la quantité de plasma épurée de la molécule par unité de temps. Elle est souvent exprimée en unités de volume par unité de temps (par exemple, mL/min). Une clairance élevée signifie que le médicament est rapidement métabolisé et/ou éliminé. Elle permet de calculer la dose à administrer.
- Demi-vie plasmatique ( $t_{1/2}$ ) : Il s'agit d'un paramètre mixte dépendant à la fois de la distribution et de l'élimination de la molécule. La demi-vie d'élimination peut être calculée en mesurant le temps nécessaire pour diviser par deux la concentration plasmatique, une fois que la distribution et l'absorption sont à l'équilibre. Elle permet de prédire l'accumulation d'une molécule dans l'organisme après administration répétée.

## 2. Sédatifs et myorelaxants

### A. Phénothiazines – Acépromazine

Les phénothiazines sont des molécules anesthésiques utilisés en médecine vétérinaire pour leur action tranquillisante. Parmi les phénothiazines, c'est l'acépromazine qui est la plus largement utilisée chez les carnivores domestiques étant donné que c'est la seule qui est autorisée en médecine vétérinaire à l'heure actuelle.

#### a. Mécanisme d'action

Les effets de l'acépromazine résultent de deux mécanismes intéressant des familles de récepteurs différents.

On a d'une part une action antagoniste des récepteurs dopaminergiques (D1 et D2). Ce mécanisme va être responsable de la sédation générée par l'acépromazine. De plus, l'action sur ces récepteurs va entraîner une action centrale sur le centre des vomissements, la CRTZ qui aura pour conséquence de limiter les vomissements et nausées (Valverde *et al.*, 2004). D'autre part on a une action antagoniste vis-à-vis des récepteurs  $\alpha$ 1-adrénergiques. Cette action va entraîner une vasodilatation périphérique et une hypotension secondaire.

#### b. Pharmacocinétique

La pharmacocinétique de l'acépromazine a très peu été étudiée chez le chien. Toutefois, voici les quelques résultats que l'on peut trouver.

- *Absorption*

L'acépromazine est absorbée très rapidement par voie parentérale avec une disponibilité de 1 (ANSES, 2023).

La biodisponibilité de la formulation du médicament administré par voie orale était en moyenne de 20 % (Hashem *et al.*, 1992).

- *Distribution*

Après injection intraveineuse chez le cheval, l'acépromazine se distribue largement dans l'organisme avec un Vd de 6,6 L/kg. Cela peut d'ailleurs s'expliquer par la forte liaison de l'acépromazine aux protéines plasmatiques, ce taux de liaison est supérieur à 99 % (Ballard *et al.*, 1982).

- *Biotransformation*

A priori, la métabolisation de l'acépromazine aurait lieu dans le foie avec une élimination des métabolites néoformés par voie urinaire. Certains métabolites peuvent être retrouvés dans les urines jusqu'à 96 heures post-anesthésie (Ballard *et al.*, 1982).

- *Élimination*

Une étude chez le cheval a montré une demi vie d'élimination par voie intraveineuse de 3 heures (184.8 minutes) (Ballard *et al.*, 1982).

### **c. Pharmacodynamique**

- *Effets thérapeutiques*

L'acépromazine présente une valence sédatrice modérée mais présente un intérêt fort en prémédication, pour la potentialisation des effets des hypnotiques. Dans l'étude (Heard *et al.*, 1986), il a été démontré que chez des chiens anesthésiés avec de l'halothane, l'administration d'acépromazine à des doses de 0,02 à 0,2 mg/kg réduisait la MAC (concentration alvéolaire minimale) respectivement de 34 % et 44 %. Cela fait de l'acépromazine un agent de choix pour l'anesthésie multimodale, car elle permet de diminuer les besoins en anesthésiques d'autres substances.

### **d. Toxicité**

- *Effet sur le système cardiovasculaire*

Les effets de l'acépromazine sur le système cardiovasculaire sont majeurs. En effet, l'activité sur les récepteurs  $\alpha$ -1-adrénergiques peut provoquer une vasodilatation périphérique pouvant entraîner une réduction de la pression artérielle importante. Cette hypotension peut entraîner un retentissement cardiovasculaire très important, le plus souvent bien toléré chez les patients sains mais pouvant avoir des conséquences regrettables chez les patients cardiopathes. L'hypotension engendrée par cette molécule semble être plus intense chez le chien plutôt que chez les autres espèces domestiques (Plumb, 2011, p. 47).

De plus, la gestion classique de l'hypotension per-anesthésique s'oriente assez régulièrement vers l'éphédrine, un agoniste des récepteurs  $\alpha$ -adrénergiques. Cependant l'utilisation concomitante de cette molécule avec l'acépromazine peut être à l'origine d'un phénomène particulier connu sous le nom d'adrénaline reversal. Cet effet concourt, dans ce cas précis, à une chute drastique de la pression artérielle systémique par activation préférentielle des récepteurs  $\beta$ -2 et  $\beta$ -1-adrénergiques (leur activation entraîne respectivement une vasodilatation périphérique à l'origine de l'hypotension décrite ainsi qu'une tachycardie) (Abelson *et al.*, 2008) (Kaul et Grewal, 1970) (Nickerson *et al.*, 1953).

On note donc l'impossibilité d'antagoniser l'acépromazine, ce qui rend alors son utilisation plus délicate. En effet, il est plus sûr de limiter son utilisation lors d'anesthésie de patients cardiopathe ou lorsque l'hypotension est un risque attendu en per-opératoire (Duke-Novakovski *et al.*, 2016, p. 174).

L'acépromazine entraîne aussi une réduction d'hématocrite de l'ordre de 20% via son action vasodilatatrice ainsi que par la séquestration de globules rouges dans la rate. Cette conséquence d'utilisation doit être prise en compte lors de l'anesthésie de patients présentant une anémie par exemple (Tavares *et al.*, 2014). Cette séquestration des globules rouges par la rate peut être retrouvée macroscopiquement lors d'examen d'imagerie médicale et se caractérise par une congestion splénique (Saponaro *et al.*, 2013).

- *Effet sur le système respiratoire*

Aux doses cliniques, l'acépromazine n'entraîne pas de dépression de la fonction respiratoire chez les carnivores domestiques. Cependant, une augmentation des doses ou une association à des opioïdes peut être à l'origine d'effets dépressifs du système respiratoire (Psatha *et al.*, 2011).

- *Effet sur la fonction hépatique et rénale*

L'acépromazine ne présente pas d'effet délétère pour la fonction rénale. Pour ce qui est du foie, comme dit précédemment, le foie est responsable d'une grande partie de la transformation de l'acépromazine. Dans ce cas il est recommandé de limiter l'utilisation ou d'être précautionneux vis-à-vis de l'utilisation de l'acépromazine car elle pourrait entraîner des effets anesthésiques plus longs (Weil, 2010).

- *Effet sur le Système nerveux central*

L'acépromazine exerce une action dépressive sur le système nerveux central en agissant sur les récepteurs dopaminergiques. Il est souvent entendu que l'acépromazine pourrait être à l'origine de crises convulsives, mais les recherches montrent qu'il n'existe pas de lien direct entre l'utilisation de ce médicament en prémédication et l'apparition de telles crises (Drynan *et al.*, 2012) (Tobias *et al.*, 2006).

- *Effets sur le placenta ou les foeti*

Même si l'utilisation de l'acépromazine dans le cas de la césarienne n'entraîne pas une augmentation de la mortalité maternelle ni fœtale (Moon *et al.*, 1998), la longue durée d'action de l'acépromazine, le fait que cette molécule soit non antagonisable ainsi que sa tendance à entraîner des hypotensions marquées représente une contre-indication relative à l'utilisation d'acépromazine lors de gestation (Pascoe et Moon, 2001).

Les phénothiazines, classées par la FDA en catégorie C pour l'utilisation pendant la gestation chez l'humain, ont montré des effets indésirables sur le fœtus dans des études animales, mais les données chez l'humain sont insuffisantes. En médecine vétérinaire, selon le système de classification de (Papich et Davis, 1986) ces médicaments sont classés en catégorie B, ce qui signifie qu'ils sont considérés comme sûrs pour les chiens et les chats s'ils sont utilisés avec précaution, même si des études sur des animaux de laboratoire ont révélé certains risques.



- *Spécificité chien/chat*

Les chiens porteurs de mutations MDR1, tels que de nombreux chiens de berger, peuvent présenter une sédation plus prononcée et plus prolongée que la normale après l'administration de certains médicaments. Le laboratoire de pharmacologie clinique vétérinaire de l'Université de Washington recommande de réduire la dose de ces médicaments de 25 % chez les chiens hétérozygotes pour la mutation MDR1 (mutant/normal) et de 30 à 50 % chez les chiens homozygotes pour la mutation MDR1 (mutant/mutant) (Plumb, 2011, p. 47).

Les races de chiens géantes sont souvent considérées comme plus sensibles aux effets de l'acépromazine en comparaison à d'autres races. Cela vient probablement du fait que les doses sont calculées en fonction du poids alors qu'elles devraient être calculées en se basant sur une échelle allométrique. Cette méthode de calcul peut avoir pour conséquence d'entraîner des surdosages modérés chez ces races.

Par ailleurs, le Boxer semble pour sa part présenter une réelle sensibilité à l'acépromazine caractérisée par une sédation marquée associée à une bradycardie relative. Cet effet pourrait être expliquée par une hypotension orthostatique ou une syncope vasovagale dans cette race (Duke-Novakovski *et al.*, 2016, p. 174- 175).

- *Autres*

L'acépromazine entraîne une hypothermie médiée par deux mécanismes distincts. D'une part elle entraîne une vasodilatation périphérique qui entraîne des échanges thermiques à la faveur d'une déperdition de chaleur. D'autre part, elle entraîne une altération centrale du centre de la thermorégulation par diminution de la concentration en catécholamines (Duke-Novakovski *et al.*, 2016, p. 174).

Il a été démontré que l'acépromazine était à l'origine d'une réduction de la production lacrymale chez le chat (Ghaffari *et al.*, 2010).

L'acépromazine possède un discret effet anti-histaminique par blocage des récepteurs à l'histamine 1. Cette information peut se révéler intéressante pour certaines interventions chirurgicales précises. Par exemple il n'est pas recommandé d'utiliser de l'acépromazine dans le cadre de sédation pour la réalisation de tests allergologiques sous cutanés (Duke-Novakovski *et al.*, 2016, p. 175).

## **B. Benzodiazépines – Diazépam, Midazolam**

Les benzodiazépines sont des molécules couramment utilisées en médecine vétérinaire notamment pour leur activité sédative, myorelaxante ainsi que pour la gestion des crises convulsives. Parmi les benzodiazépines, deux molécules semblent susciter plus d'intérêt par leur utilisation, il s'agit du diazépam et du midazolam. La différence principale entre ces deux molécules est que le midazolam possède une fonction basique ionisable lui permettant une présentation sous forme de sel (chlorhydrate) autorisant son administration intramusculaire contrairement au diazépam qui est réservé à la voie intraveineuse stricte (ou éventuellement intra-rectale).

### **a. Mécanisme d'action**

L'effet principal des benzodiazépines est dû à leur action modulatrice sur les récepteurs GABA<sub>A</sub>. Ces récepteurs sont les principaux récepteurs inhibiteurs du SNC, présents sur les membranes cellulaires de la majorité des neurones du SNC (Tanelian *et al.*, 1993). Les benzodiazépines renforcent la liaison du GABA, le principal neurotransmetteur inhibiteur, avec son récepteur GABA<sub>A</sub>. L'activation de ce récepteur (canal ionique ligand dépendant) nécessite la liaison de molécules de GABA aux deux sous-unités spécifiques du récepteur. Les benzodiazépines augmentent également la fréquence d'ouverture du canal chlorure associé aux récepteurs GABA<sub>A</sub>, ce qui conduit à une hyperpolarisation des membranes neuronales et réduit ainsi l'excitabilité des neurones (Tanelian *et al.*, 1993).

Ces mécanismes stimulent l'action inhibitrice des récepteurs GABA<sub>A</sub>, expliquant les effets sédatifs, anxiolytiques, anticonvulsivants et myorelaxants des benzodiazépines. Contrairement à d'autres classes de médicaments, comme les barbituriques, qui augmentent la durée d'ouverture du canal chlorure, les benzodiazépines n'ont pas d'activité agoniste intrinsèque. Cela signifie qu'en l'absence de GABA, elles ne peuvent pas affecter la conductance des ions chlorures, limitant ainsi la dépression du SNC et conférant à cette famille de médicaments une marge de sécurité plus large en cas de surdosage (Tanelian *et al.*, 1993).

Cependant, il est important de noter que l'activation des récepteurs GABA<sub>A</sub> au niveau supraspinal peut entraîner une augmentation de la sensibilité nociceptive. Cela se produit par l'inhibition des voies antinociceptives descendantes, ce qui peut conduire à de l'allodynie, une condition où des stimuli normalement non douloureux deviennent douloureux, c'est ce que l'on appelle l'allodynie (Bonica J.J., 2001). En revanche, au niveau spinal, l'activation des récepteurs GABA<sub>A</sub> et GABA<sub>B</sub> produit un effet antinociceptif, soulignant la complexité du rôle du GABA dans la modulation de la douleur (Bonica J.J., 2001).

### **b. Diazépam**

Il est important de noter que le diazépam est sensible à la lumière et qu'il réagit avec le plastique. Il est donc important de le laisser dans son emballage à l'abri de la lumière et de ne pas le laisser dans des seringues pour limiter cette réaction (Winsnes *et al.*, 1981).

- *Pharmacocinétique*

- Absorption

Comme mentionné précédemment, l'administration intra musculaire de diazépam est contre-indiquée en raison d'une biodisponibilité nulle et d'un risque d'irritations importantes. Son administration est donc strictement réalisée par voie intra veineuse ou par voie intra-rectale (Plumb, 2011, p. 1090).

- Distribution

Le diazépam est une molécule très liposoluble ce qui permet une distribution systémique très rapide. Près de 90% de la molécule se lie à des protéines plasmatiques. Après métabolisation, les

métabolites du diazépam sont multiples et certains ont aussi des rôles pharmacologiques (van der Klejin *et al.*, 1971).

□ Biotransformation

La métabolisation du diazépam est réalisée au niveau hépatique. Par ailleurs, le nordazépam correspond à environ 50% des métabolites du diazépam. Les deux métabolites d'intérêts ont donc été étudiés : l'oxazépam atteint sa concentration maximale 2 heures après l'administration de diazépam alors que le nordazépam l'effet est beaucoup plus rapide et dépasse rapidement les concentrations de diazépam (Löscher et Frey, 1981).

□ Elimination

La demi-vie d'élimination du diazépam a été établie chez le chien après une administration à 2mg/kg par voie intraveineuse, elle a été évaluée à 3,2 heures (Löscher et Frey, 1981). La demie d'élimination de l'oxazépam et du nordazépam sont respectivement de 5.7 heures et 3.6 heures. Chez le chat, la demie vie d'élimination à des doses importantes (>5mg/kg) de diazépam s'élève à 5.5 heures. L'élimination du diazépam et de ses métabolites se fait par voie urinaire en majorité (Cotler *et al.*, 1984).

• *Pharmacodynamique*

□ Indications d'usage en médecine vétérinaire

Le diazépam est utilisé largement pour ses effets myorelaxants (Haskins *et al.*, 1986) (Hellyer *et al.*, 1991).

Le diazépam peut causer de l'excitation, de la dysphorie et de l'ataxie, et ce à des doses thérapeutiques (Haskins *et al.*, 1986) (Buisman *et al.*, 2016). Ces effets sont retrouvés dans de nombreuses espèces incluant le chat et le chien. Cet effet a de réelles conséquences en pratique et justifie l'administration de ce dernier au moment de l'induction. En raisonnant de la même façon, il convient de ne pas réveiller les animaux trop rapidement après l'administration de diazépam pour éviter de rencontrer ses effets indésirables.

Il a été montré que l'administration de diazépam permettait de réduire les doses nécessaires des autres agents anesthésiques (isoflurane et fentanyl) utilisés à hauteur de 20% (Hellyer *et al.*, 2001).

• *Toxicité*

□ Effet sur le système cardiovasculaire et respiratoire

Les effets du diazépam sur ces deux grandes fonctions sont minimes. En effet, il a été montré qu'à des doses allant de 0.5 à 2.5 mg/kg, l'administration intraveineuse lente de diazépam chez le chien n'entraînait pas de modification de la fréquence cardiaque, de la contractilité cardiaque, du débit cardiaque ou de la pression artérielle. Dans cette même étude, des effets « minimes » ont tout de même été noté lors d'injection parentérale sur le débit cardiaque, le relargage de l'oxygène ou encore une discrète dépression respiratoire (Jones *et al.*, 1979).

□ Effet sur la fonction hépatique et rénale

Des nécroses hépatiques sévères ont été décrites chez le chat lors d'administration répétées par voie orale, ceci ayant des conséquences graves étant donné que 14 des 15 chats de l'étude ont été euthanasiés ou sont morts à la suite de cette nécrose (Center *et al.*, 1996).

Étant donné les voies de métabolisation et d'élimination quasi unique des benzodiazépines, l'utilisation de telles molécules est à réaliser avec précaution lors d'atteinte hépatique ou rénale marquées (Plumb, 2011, p. 1091) (ANSES, 2023).

□ Effet sur le système nerveux central

Le diazépam (tout comme les autres benzodiazépines) possède des effets déprimeurs sur le SNC. Cela se traduit par une diminution de l'activité de l'EEG des chiens anesthésiés avec de l'isoflurane (Plumb's p.1090 et 300).

Par ailleurs, le diazépam est connu pour ses effets anticonvulsivants, généralement à des doses supérieures aux doses anesthésiques. C'est d'ailleurs ces effets qui l'ont fait rentrer dans le consensus ACVIM de la prise en charge du status épilepticus (Charalambous *et al.*, 2024).

□ Effets sur le placenta ou les foeti

En médecine humaine, les benzodiazépines sont classés D par la FDA dans le cadre de l'utilisation pendant la gestation (il existe des preuves de risque fœtal humain, mais les avantages potentiels de l'utilisation du médicament chez les femmes enceintes peuvent être acceptables malgré ses risques potentiels). Ce statut est secondaire à certaines études en médecine humaine (Bonnot *et al.*, 2003), ayant mis en avant les possibles malformations fœtales pouvant survenir lors de leur utilisation dans le premier tiers de gestation. Cependant, une méta-analyse sur les 10 dernières années conclue à un manque de rigueur scientifique sur certaines de ces études ne permettant pas formellement de prouver ses effets délétères (Bellantuono *et al.*, 2013).

Bien que l'impact de ces effets en médecine vétérinaire reste incertain, il est recommandé d'utiliser ces agents avec une grande prudence, notamment durant le premier tiers de la gestation, et uniquement lorsque les bénéfices surpassent clairement les risques associés à leur utilisation. En médecine vétérinaire, et selon un système distinct évaluant la sécurité des médicaments pendant la gestation canine et féline (Papich et Davis, 1986), ces médicaments sont classés en catégorie C, signifiant qu'ils peuvent présenter des risques potentiels.

Leur utilisation reste de ce fait rare dans ces conditions ou réalisée avec prudence en médecine humaine et vétérinaire.

Par ailleurs les benzodiazépines ont la capacité de passer la barrière hémato-méningée ainsi que dans le lait, ce qui réduit une fois de plus leur utilisation en cas de gestation et d'allaitement (ANSES, 2023).

### **c. Midazolam**

Le midazolam est une molécule de choix dans la famille des benzodiazépines étant donné qu'il présente une rapidité d'action ainsi qu'une affinité supérieure pour ses récepteurs en comparaison au diazépam. Cependant comme pour le diazépam, le midazolam peut entraîner des dysphories ou une excitation accrue chez certains animaux, ce qui motive le plus souvent son utilisation en phase d'induction de l'anesthésié.

- *Pharmacocinétique*

- Absorption

Le midazolam peut être administré par voie intraveineuse, intramusculaire ou encore intra-nasale (dans ce dernier cas, il existe une spécialité sous forme de gel). A l'inverse du diazépam, le midazolam possède une très faible biodisponibilité par voie intra rectale ce qui ne constitue pas pour cette molécule une voie d'administration indiquée (Plumb, 2011, p. 2421).

Chez le chien la biodisponibilité après une injection intramusculaire est de 91% et les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en 15 minutes (Court et Greenblatt, 1992). Pour la spécialité intranasale la biodisponibilité est d'environ 70% chez le chien avec des effets maximums atteints aux alentours de 30 minutes post administration (Zhang *et al.*, 2002) (Kanto, 1985).

- Distribution

Le midazolam est très fortement lié aux protéines plasmatiques (>95%) et passe alors rapidement la barrière hémato-méningée. Après une administration intraveineuse de midazolam à la dose de 0.5mg/kg, le Vd chez le chien est de 3.0L/kg (Court et Greenblatt, 1992).

A pH physiologique celui-ci est liposoluble et passe aisément la barrière hémato-encéphalique. Ceci lui permet alors de générer ses effets sur le SNC rapidement dans ces conditions (Ko *et al.*, 2006).

- Biotransformation

A l'image du diazépam, la biotransformation du midazolam a lieu dans le foie via la glucuroconjugaison (Vree *et al.*, 1981).

- Élimination

Après cette même administration de 0.5mg/kg, le  $\frac{1}{2}$  vie est estimée à 77 minutes associé à une clairance de 27mL/kg (Court et Greenblatt, 1992) (Vree *et al.*, 1981). Lors d'une administration d'une même dose de midazolam associé à de la kétamine à la dose de 10 mg/kg par voie intraveineuse, le  $\frac{1}{2}$  vie d'élimination est de 28 minutes (Brown *et al.*, 1993). L'élimination des métabolites du midazolam sont quasi exclusivement excrétés par voie urinaire.

- *Toxicité*
  - Effet sur le système cardiovasculaire

Le midazolam a des effets cardiovasculaires mineurs chez le chien et le chat.

Chez le chien, lorsqu'il est administré à des doses comprises entre 0,25 et 1,0 mg/kg, on observe une diminution de la fréquence cardiaque et du débit cardiaque de 10 à 20% (Jones *et al.*, 1979). Chez le chat, lorsqu'il est utilisé en combinaison avec le butorphanol comme sédatif préanesthésique, la fréquence cardiaque diminue également, et le débit cardiaque baisse de 23% par rapport à un contrôle au sérum physiologique, bien que l'effet du butorphanol sur ces paramètres doive être pris en compte (Gross *et al.*, 1993).

- Effet sur le système respiratoire

A l'image de l'ensemble des benzodiazépines, une dépression sur la fonction respiratoire est décrite pour le midazolam. Cependant une étude a permis de montrer l'existence du développement d'une tolérance à l'effet déprimeur respiratoire centrale lors d'injection répétées de midazolam (Al-khudhairi *et al.*, 1982). A l'image du diazépam ses modifications restent considérées comme minimales (Olkola et Ahonen, 2008, p. 340).

- Effet sur la fonction hépatique et rénale

Pour ce qui est de la fonction hépatique, une étude en médecine humaine a mis en évidence que chez les patients atteints de cirrhose hépatique, la clairance plasmatique est réduite alors que le temps de demi-vie est rallongé. Cependant le Vd reste inchangé par rapport au groupe contrôle (Pentikäinen *et al.*, 1989).

Bien que le midazolam semble avoir présenté des sites de métabolisation extra-hépatique (Park *et al.*, 1989), comme pour les autres benzodiazépines, l'utilisation de cette famille d'agent anesthésique reste principalement réservée aux patients ne présentant pas d'atteinte hépatique ou rénale marquées (Olkola et Ahonen, 2008).

- Effet sur le système nerveux central

Le midazolam, comme les autres benzodiazépines, n'induit pas le même niveau de dépression neuronale que les barbituriques, le propofol ou les anesthésiques volatils. À faibles doses, il produit des effets anxiolytiques et anticonvulsivants. En augmentant les doses, il entraîne une sédation, une amnésie et finalement le sommeil, bien que ces effets soient limités par un effet plafond, au-delà duquel une augmentation de la dose n'accentue plus les effets (Hall *et al.*, 1988). Le midazolam réduit le métabolisme cérébral et le flux sanguin cérébral sans altérer leur ratio normal (Forster *et al.*, 1982).

Il existe des preuves expérimentales suggérant que les benzodiazépines pourraient avoir un effet neuroprotecteur chez certains animaux (Ito *et al.*, 1999), et qu'elles pourraient réduire la mortalité induite par les anesthésiques locaux chez les souris.

□ Effets sur le placenta ou les foeti

Aucune anomalie fœtale n'a été spécifiquement attribuée au midazolam chez l'humain, et par extension, aucune preuve n'a été trouvée chez le chien et le chat. Toutefois, d'autres benzodiazépines ont été impliquées dans des malformations congénitales lorsqu'elles sont administrées au cours du premier tiers de gestation, ce qui incite à la prudence dans l'utilisation de ces agents en médecine vétérinaire.

De plus, le midazolam est excrété dans le lait maternel, ce qui peut entraîner des effets sur le système nerveux central des nouveau-nés allaités. Par conséquent, son utilisation est déconseillée chez les femelles allaitantes (Plumb, 2011, p. 2423).

#### **d. Flumazénil**

Le flumazénil est le seul antagoniste des benzodiazépines utilisé en médecine vétérinaire. Il est majoritairement utilisé dans le cadre de modifications comportementales indésirables (dysphorie) ou lors de relaxation musculaire trop profonde. Son action antagoniste vis-à-vis des benzodiazépines est relativement rapide avec un délai d'action de moins de 5 minutes suivant l'administration chez un chien sain (DeClementi, 2018).

Bien que le flumazénil présente quelques avantages intéressants, son utilisation en clinique reste relativement limitée. En effet, c'est une molécule avec un coût relativement important, et la courte durée d'action du midazolam motive le plus souvent la gestion de ces cas de figure par des thérapies de soutien (Plumb, 2011, p. 2423).

### **C. $\alpha$ 2-agonistes – Dexmédétomidine**

#### **a. Dexmédétomidine**

- *Indications d'usage en médecine vétérinaire et mécanisme d'action*

Les  $\alpha$ 2-agonistes correspondent à une famille d'agent anesthésique avec des valences sédatives et analgésiques (Kuusela *et al.*, 2000).

La dexmédétomidine est un agoniste des récepteurs  $\alpha$ 2 adrénergiques largement utilisé en médecine vétérinaire pour ses propriétés sédatives, analgésiques et anxiolytiques. Ce médicament provient d'un mélange racémique, la médétomidine, dont elle est l'énantiomère actif. Les récepteurs  $\alpha$ 2 sont présents dans de nombreux tissus du corps, y compris les tissus neuronaux et non neuronaux, et jouent un rôle clé dans la modulation de la libération des neurotransmetteurs. La dexmédétomidine, en se liant de manière sélective à ces récepteurs, induit une sédation profonde, une analgésie efficace et une relaxation musculaire chez les animaux. Ce médicament est particulièrement apprécié en raison de sa grande sélectivité pour les récepteurs  $\alpha$ 2, avec un ratio de sélectivité de 1620 :1 par rapport aux récepteurs  $\alpha$ 1, ce qui réduit les effets secondaires liés à l'activation des récepteurs  $\alpha$ 1, tels que l'excitation et l'augmentation de l'activité locomotrice. À titre de comparaison, la xylazine, un autre agoniste  $\alpha$ 2, présente un ratio de sélectivité beaucoup plus

faible de 160:1, ce qui explique ses effets secondaires plus prononcés (Kuusela *et al.*, 2000 ; Moens *et al.*, 2003 ; Virtanen, 1989).

Les récepteurs  $\alpha_2$  se trouvent principalement dans le système nerveux central, où ils sont situés à la fois présynaptiquement et postsynaptiquement. En activant ces récepteurs, la dexmédétomidine inhibe la libération de noradrénaline, ce qui conduit à une diminution de l'excitation neuronale et à l'induction d'un état de sédation (Lemke, 2004a). De plus, la dexmédétomidine module la transmission de la douleur au niveau de la moelle épinière en agissant sur les récepteurs  $\alpha_2$  situés dans la corne dorsale, renforçant ainsi son effet analgésique (Lemke, 2004a).

L'action de la dexmédétomidine sur le système cardiovasculaire se déroule en deux phases distinctes. Initialement, la stimulation des récepteurs  $\alpha_2$  situés sur l'endothélium vasculaire entraîne une vasoconstriction périphérique marquée, provoquant une augmentation de la résistance vasculaire systémique. Cette augmentation de la postcharge est souvent accompagnée d'une bradycardie réflexe, due à la stimulation des barorécepteurs en réponse à l'hypertension initiale. Avec le temps, les effets centraux de la dexmédétomidine prennent le dessus, conduisant à une réduction du tonus sympathique global et à une diminution plus prolongée de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle (Lemke, 2004b ; Lemke *et al.*, 1993)

La dexmédétomidine est souvent utilisée seule ou en combinaison avec d'autres agents, tels que les opioïdes, pour faciliter des procédures diagnostiques et chirurgicales mineures. Elle est également utilisée pour réduire la quantité d'anesthésiques nécessaires lors de l'induction et du maintien de l'anesthésie, ce qui peut diminuer les effets secondaires associés à ces agents. Par exemple, en combinaison avec la kétamine, la dexmédétomidine permet d'obtenir une anesthésie adéquate pour des interventions chirurgicales de courte durée (Lemke, 2004b). En outre, son administration périopératoire aide à atténuer la réponse au stress associée au traumatisme chirurgical et à améliorer le confort postopératoire (Lemke, 2004b). De plus, la dexmédétomidine a montré qu'elle atténuait les effets vasodilatateurs des anesthésiques inhalatoires comme l'isoflurane, contribuant ainsi à maintenir une stabilité hémodynamique pendant l'anesthésie (Ewing *et al.*, 1993 ; Keegan *et al.*, 1995 ; Steffey et Howland, 1977).

La sécurité d'emploi de la dexmédétomidine a été confirmée dans diverses études cliniques, notamment chez les animaux âgés, où elle a montré un profil de tolérance favorable lorsqu'elle est utilisée à des doses adaptées et sous une surveillance adéquate (Muir *et al.*, 1999).

- *Pharmacocinétique*

- Absorption

Après une administration intramusculaire, la biodisponibilité de la dexmédétomidine chez le chien est de 60 %, avec un pic de concentration plasmatique atteint en 35 minutes. Chez le chat, ce pic de concentration est atteint en 15 minutes via la même voie d'administration (Plumb, 2011, p. 1068).

Certaines études ont comparé l'administration par voie transmuqueuse à l'administration intramusculaire. Il a été observé que bien que l'administration transmuqueuse puisse produire des effets sédatifs similaires, certains travaux rapportent une sédation plus intense par voie



intramusculaire. Néanmoins, la voie transmuqueuse permet de placer un cathéter chez 75 % des chats étudiés (Santos *et al.*, 2010 ; Slingsby *et al.*, 2009).

□ Distribution

Après administration intramusculaire, le Vd de la dexmédétomidine chez le chien est de 0,9 L/kg. Un volume similaire est observé après administration intraveineuse chez le chien (Plumb, 2011, p. 1068).

□ Biotransformation et Elimination

La dexmédétomidine est principalement métabolisée dans le foie par glucuronidation et N-méthylation. Aucun des métabolites produits n'est actif. La demi-vie d'élimination de la dexmédétomidine varie de 40 à 50 minutes chez le chien, avec une clairance plasmatique d'environ une heure et quinze minutes. La majorité de la substance est excrétée par voie urinaire, avec une excrétion moindre dans les selles (Plumb, 2011, p. 1068).

• *Toxicité*

Cette classe pharmacologique présente la particularité, lorsqu'elle est utilisée en prémédication, de réduire drastiquement les doses utilisées pour les autres agents anesthésiques, notamment pour ceux promulguant la narcose et l'analgésie.

En effet, il a été montré une réduction importante des besoins en anesthésiques volatiles, à hauteur de 88% lors d'une injection à 20 µg/kg de dexmédétomidine par voie intraveineuse, pour le maintien de la narcose, lors d'utilisation d'α2-agonistes en prémédication (Bloor *et al.*, 1992a). De la même manière, la contribution à l'analgésie est soulignée par des anesthésie beaucoup plus stables, n'entraînant que de rares modifications de la narcose.

Cependant, il est important de connaître cet effet potentialisateur pour ne pas entraîner de surdosage avec les autres agents anesthésiques utilisés.

□ Effet sur le système cardiovasculaire

L'effet des α2-agonistes sur le fonctionnement cardiovasculaire est souvent présenté en deux phases consécutives associées à des changements caractéristiques.

Dans la première phase, l'activation des récepteurs α2 situés dans le système vasculaire périphérique entraîne une vasoconstriction qui provoque une augmentation initiale de la pression artérielle systémique. Cette hausse de la pression artérielle déclenche une réponse réflexe par le biais du baroréflexe, aboutissant à une diminution de la fréquence cardiaque. Cette vasoconstriction est plus marquée lorsque la dexmédétomidine est administrée à des doses plus élevées, en particulier par voie intraveineuse. Il est également observé que les chiens sont plus sensibles que les chats à ces effets, affichant une augmentation plus prononcée de la pression artérielle et une réduction plus importante de la fréquence cardiaque en réponse à la même dose (Ansah *et al.*, 1998

; Bettschart-Wolfensberger *et al.*, 2005 ; Kuusela *et al.*, 2000 ; Murrell et Hellebrekers, 2005 ; Porters *et al.*, 2014 ; Pypendop *et al.*, 2011 ; Souza *et al.*, 2010).

La deuxième phase commence environ 20 minutes après l'administration intraveineuse, lorsque la vasoconstriction périphérique diminue progressivement. Pendant cette phase, la pression artérielle revient à des valeurs normales ou légèrement inférieures à la normale, bien que la bradycardie persiste. Cette persistance de la bradycardie est due à une réduction prolongée du tonus du système nerveux sympathique, médiée par l'activation des récepteurs  $\alpha_2$  présynaptiques situés dans le système nerveux central (Bettschart-Wolfensberger *et al.*, 2005 ; Bloor *et al.*, 1992b).

- Action sur le rythme cardiaque :

La bradycardie vagale induite par la dexmédétomidine peut se manifester par des blocs atrioventriculaires de premier et de second degré, un phénomène plus fréquemment observé chez le chien que chez le chat. Ces arythmies surviennent généralement dans les 20 à 30 minutes suivant l'administration du médicament, correspondant à la première phase. Cependant, la dexmédétomidine elle-même n'est pas considérée comme un agent arythmogène; au contraire, des études ont montré qu'elle possède des propriétés anti-arythmiques (Saponaro *et al.*, 2013).

- Action sur le débit cardiaque :

Les agonistes des récepteurs  $\alpha_2$ , y compris la dexmédétomidine, provoquent une réduction du débit cardiaque, bien que les mécanismes exacts de cette diminution ne soient pas entièrement compris. On suppose que cette réduction est multifactorielle, l'augmentation de la résistance vasculaire systémique due à la vasoconstriction périphérique étant l'un des facteurs contributifs. Chez les animaux en bonne santé, cette diminution du débit cardiaque n'est pas associée à une réduction de l'apport en oxygène aux organes vitaux tels que le cerveau, le cœur, les reins et le foie (Lawrence *et al.*, 1996). Cependant, chez les animaux présentant une réserve cardiovasculaire limitée, cette diminution du débit cardiaque peut avoir des conséquences délétères, entraînant une hypoperfusion et un apport insuffisant en oxygène aux organes critiques. C'est pourquoi les agonistes des récepteurs  $\alpha_2$ , comme la dexmédétomidine, doivent être utilisés avec prudence chez les animaux présentant des pathologies cardiovasculaires.

#### □ Effet sur le système respiratoire

Les effets des  $\alpha_2$ -agonistes sur le système respiratoire sont minimes chez les animaux sains. Cependant chez les animaux brachycéphales, une sédation trop profonde peut entraîner une obstruction des voies respiratoires hautes (Duke-Novakovski *et al.*, 2016, p. 177).

#### □ Effet sur la fonction hépatique et rénale

Les  $\alpha_2$ -agonistes diminuent la sécrétion de vasopressine et de rénine entraînant une augmentation de la production d'urine chez le chien (Burton *et al.*, 1998 ; Saleh *et al.*, 2005 ; Talukder et Hikasa, 2009) et le chat (Murahata et Hikasa, 2012). Cependant cet effet reste dans la grande majorité des cas peu significatif.

Comme expliqué précédemment, le débit sanguin hépatique ainsi que le métabolisme hépatique sont réduits avec l'utilisation d' $\alpha_2$ -agonistes. Ces modifications sont rarement significatives avec des

animaux sains, mais les maladies hépatiques peuvent contre indiquer leur utilisation (Duke-Novakovski *et al.*, 2016, p. 177).

□ Effet sur le système nerveux central

Cette famille pharmacologique agit comme un dépresseur sur le centre de la thermorégulation. Cependant, l'existence d'une vasoconstriction périphérique tend à diminuer les pertes thermiques.

Via son action vasoconstrictrice périphérique et les modifications de la pression artérielle qu'elle engendre, la dexmédétomidine a tendance à réduire la pression intracrânienne. Il convient tout de même de prendre en compte le risque de vomissement induit par cette molécule avant de l'utiliser chez des patients présentant des lésions intracrâniennes (Duke-Novakovski *et al.*, 2016, p. 177).

□ Effets sur le placenta ou les foeti

Les données disponibles sur l'administration de la dexmédétomidine chez les femelles gestantes sont limitées, ce qui justifie une utilisation prudente et uniquement lorsque les bénéfices surpassent clairement les risques potentiels. Les études de toxicité de la reproduction n'ont pas montré d'effet sur la fertilité chez les rats, et aucun effet tératogène n'a été observé chez les rats ou les lapins. Cependant, chez le rat, l'administration sous-cutanée à une dose maximale de 200 µg/kg/jour a entraîné une augmentation de la mortalité embryo-fœtale ainsi qu'une diminution du poids des fœtus, ces effets étant clairement liés à une toxicité maternelle. Des diminutions du poids fœtal ont également été observées à des doses plus faibles (18 µg/kg/jour) et étaient associées à un retard d'ossification à 54 µg/kg/jour.

Dans l'étude menée chez le lapin, la dose maximale administrée par voie intraveineuse (96 µg/kg/jour) a entraîné des niveaux d'exposition comparables à ceux observés en clinique sans induire d'effets tératogènes. Cependant, en l'absence de données humaines adéquates, la dexmédétomidine est classée par la FDA dans la catégorie C pour l'utilisation pendant la gestation, indiquant un risque potentiel. De plus, bien que la dexmédétomidine soit excrétée dans le lait des rattes allaitantes, les conséquences de son utilisation pendant l'allaitement n'ont pas été suffisamment étudiées pour en assurer la sécurité (ANSM, 2024) (Plumb, 2011, p. 1069).

□ Autres

Les α2-agonistes diminuent la sécrétion d'insuline endogène pouvant alors entraîner des hyperglycémies transitoires. Cependant, l'utilisation de cette classe de molécule doit être utilisée avec parcimonie lors de pancréatite étant donné la réduction du débit de perfusion secondaire à leur utilisation (Grimsrud *et al.*, 2012 ; Pypendop *et al.*, 2011 ; Restitutti *et al.*, 2012 ; Roekaerts *et al.*, 1996 ; Sharma *et al.*, 2014).

La dexmédétomidine entraîne une augmentation de la pression intra-oculaire transitoire ce qui limite son utilisation dans certaines maladies (glaucome, luxation de cristallin...) (Duke-Novakovski *et al.*, 2016, p. 177)

On observe relativement fréquemment des nausées et vomissements lors de l'administration de dexmédétomidine. Ces effets sont plus fréquents lors d'administration par voie sous cutanée et

intramusculaire plutôt que par voie intraveineuse. Leur utilisation est donc à limiter lors d'affections dont les vomissements peuvent entraîner des complications. Par ailleurs, une réduction de la motilité intestinale associée à une augmentation du temps de transit est rapportée (Duke-Novakovski *et al.*, 2016, p. 177).

### ***b. Atipamézole***

L'atipamézole permet de reverser les effets sédatifs et analgésiques des  $\alpha_2$ -agonistes. Son administration ne se fait que par voie intramusculaire étant donné que l'administration par voie intraveineuse entraîne des réveils trop rapides associés à des phases d'excitation intense, c'est la raison pour laquelle cette voie n'est ni autorisée ni recommandée (Duke-Novakovski *et al.*, 2016, p. 176).

Son utilisation se base le plus régulièrement sur le monitoring de la fréquence cardiaque pour voir si les effets des  $\alpha_2$ -agonistes sont toujours présents. Dans le cas où l'animal a retrouvé une fréquence cardiaque normale (le plus souvent sur de longues anesthésies) il n'est pas nécessaire d'utiliser l'atipamézole. Lors de son utilisation une réévaluation rapide de la douleur doit être réalisée pour combler le potentiel manque en analgésie secondaire.

D'autres molécules existent pour réverser cette classe de molécule, mais sont rarement utilisées étant donné leur sélectivité réduite vis-à-vis des récepteurs  $\alpha_2$  par rapport aux  $\alpha_1$ , en comparaison avec l'atipamézole.

## **3. Analgésiques**

### **A. Opiacés (agonistes des récepteurs $\mu$ ) – Méthadone, Morphine, Fentanyl**

#### ***a. Morphine***

- *Indications d'usage en médecine vétérinaire et mécanisme d'action*

Les opiacés exercent leurs effets analgésiques principalement par l'intermédiaire des récepteurs  $\mu$ ,  $\kappa$ , et  $\delta$ , qui sont largement distribués dans le système nerveux central et périphérique, y compris le cerveau, la moelle épinière, et les tissus périphériques comme le tractus gastro-intestinal et le système immunitaire. Ces récepteurs sont couplés à des protéines G qui inhibent l'adénylate cyclase, ce qui entraîne une diminution de la production d'AMPc, l'inhibition des canaux calciques voltage-dépendants, et une augmentation de la conductance des canaux potassiques. Ces mécanismes entraînent une hyperpolarisation des membranes neuronales, réduisant ainsi l'excitabilité neuronale et la libération de neurotransmetteurs excitateurs tels que le glutamate et la substance P. En conséquence, les opioïdes diminuent la transmission des signaux de douleur dans la moelle épinière et modulent la perception de la douleur dans le cerveau (Zadina Je *et al.*, 1999).

Les opioïdes se distinguent par leur affinité pour les récepteurs et leur efficacité à les activer. La morphine, en tant qu'agoniste complet des récepteurs  $\mu$ , sert souvent de référence pour comparer

l'efficacité et la puissance des autres opioïdes, permettant aux cliniciens de choisir le traitement le plus adapté à chaque situation clinique (Smith Pa et Moran Td, 2001) (Stein *et al.*, 2001).

Les agonistes complets, tels que la morphine, le fentanyl et la méthadone, se lient aux récepteurs  $\mu$  et produisent un effet maximal proportionnel à la dose administrée. Ces opioïdes sont les plus puissants et sont utilisés pour traiter des douleurs modérées à sévères. Par exemple, le fentanyl est beaucoup plus puissant que la morphine, nécessitant une dose bien plus faible pour obtenir un effet analgésique équivalent (0,01 mg/kg pour le fentanyl contre 1 mg/kg pour la morphine) (Stein *et al.*, 2001).

Les agonistes partiels, comme la buprénorphine, se lient également aux récepteurs  $\mu$ , mais ils ne produisent qu'un effet maximal limité, même à des doses élevées. La buprénorphine est ainsi utile pour la gestion de douleurs légères à modérées, avec un profil d'effets secondaires plus favorable par rapport aux agonistes complets. Cependant, son effet plafond la rend moins efficace pour les douleurs sévères (Fischer *et al.*, 2009 ; Johnson *et al.*, 2007 ; Love *et al.*, 2012 ; Polson *et al.*, 2012 ; Robertson *et al.*, 2003a).

Les agonistes-antagonistes, tels que le butorphanol, agissent comme des agonistes sur certains récepteurs (par exemple, les récepteurs  $\kappa$ ) tout en agissant comme des antagonistes sur d'autres (par exemple, les récepteurs  $\mu$ ). Cela confère au butorphanol une efficacité analgésique modeste, souvent limitée à des douleurs légères à modérées, et il est généralement moins puissant que les agonistes complets (Gades *et al.*, 2000 ; Houghton *et al.*, 1991 ; Morgan *et al.*, 1999 ; Paul-Murphy *et al.*, 1999 ; Sawyer *et al.*, 1991 ; Taylor *et al.*, 2010)

On retrouvera dans la Figure 1, les effets associés par l'activation sélective de chacun des récepteurs (Grimm *et al.*, 2015, p. 211).

**Figure 1 - Effets associés à l'activation des récepteurs aux opioïdes (Grimm *et al.*, 2015)**

**Table 11.3** Opioid receptors and their associated effects when activated by an appropriate opioid agonist.

$\mu$ Opioid receptor	$\kappa$ Opioid receptor	$\delta$ Opioid receptor
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Analgesia (spinal &amp; supraspinal)</li> <li>• Antidiuresis</li> <li>• Decreased biliary secretions</li> <li>• Decreased gastrointestinal propulsive motility</li> <li>• Decreased gastrointestinal secretions</li> <li>• Decreased urine voiding reflex</li> <li>• Decreased uterine contractions</li> <li>• Emesis/antiemesis (drug specific)</li> <li>• Euphoria</li> <li>• Immunomodulation</li> <li>• Increased appetite</li> <li>• Miosis/mydriasis (species specific)</li> <li>• Respiratory depression</li> <li>• Sedation</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Analgesia (spinal &amp; supraspinal)</li> <li>• Decreased gastrointestinal propulsive motility</li> <li>• Decreased gastrointestinal secretions</li> <li>• Diuresis (inhibits antidiuretic hormone release)</li> <li>• Increased appetite</li> <li>• Miosis/mydriasis (species specific)</li> <li>• Sedation</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Analgesia (spinal &amp; supraspinal)</li> <li>• Immunomodulation</li> <li>• Increased appetite</li> </ul>

Des études en santé animale ont montré l'existence de variation individuelle importante quant à l'analgésie conférée par une même dose d'opioïdes, ce qui motive alors la réalisation de suivi de douleur (notamment par l'intermédiaire de scoring objectif) pour suivre l'efficacité de l'analgésie en titration (Duke-Novakovski *et al.*, 2016, p. 125).

- *Pharmacocinétique*

- Absorption

L'administration orale ou rectale de morphine n'est pas suffisante ni prédictible chez les carnivores domestiques, ce qui limite l'efficacité clinique et n'est donc pas recommandée. La biodisponibilité orale très faible (<20%) de la morphine chez les chiens est probablement due à un effet de premier passage élevé, ce qui réduit considérablement son utilité clinique sous cette forme (Plumb, 2011, p. 2495).

En revanche, en raison de l'absorption rapide et quasi complète de la morphine lorsqu'elle est administrée par voie IM ou SC, les doses sont les mêmes pour ces voies que pour l'administration IV (Grimm *et al.*, 2015, p. 216 ; Plumb, 2011, p. 2495).

- Distribution

La morphine est relativement hydrophile comparée à d'autres agonistes  $\mu$  plus puissants. Après une administration intraveineuse, la morphine se distribue principalement dans les reins, le foie et les poumons, tandis que des concentrations plus faibles sont retrouvées dans le système nerveux central. La morphine peut également être présente chez les nouveau-nés lorsque la molécule est administrée avant la mise bas ou transmise par le lait maternel. Après une injection intraveineuse, le Vd de la morphine est d'environ 7,5 L/kg (Plumb, 2011, p. 2495).

- Élimination et biotransformation

La morphine est principalement métabolisée dans le foie, où elle subit un processus de glucuronidation. Chez les chiens, ce métabolisme produit principalement de la morphine-3-glucuronide, un métabolite inactif, tandis que très peu de morphine-6-glucuronide, un métabolite actif, est formée. Environ 50 % de la morphine est métabolisée par le foie, et 50 % par d'autres tissus, ce qui peut rendre la morphine adaptée pour les chiens présentant une insuffisance hépatique, bien que des ajustements de dose soient nécessaires (Jacqz *et al.*, 1986 ; Yoshimura *et al.*, 1993). Chez les chats, en raison d'une déficience dans la voie de la glucuronidation, la demi-vie de la morphine peut être prolongée, pouvant atteindre jusqu'à 3 heures. Le métabolite actif M6G est ensuite excrété par les reins (Plumb, 2011, p. 2496).

Après une administration intra-veineuse, la clairance plasmatique est de 83 mL/min/kg. La demi-vie d'élimination de la morphine est d'environ 60 minutes chez le chien (Butch, 2010), contre 75 minutes chez le chat (Taylor *et al.*, 2001).

L'élimination de morphine inchangée dans les urines est très faible. Cependant, les métabolites (notamment la morphine 6-glucuronide et 3-glucuronide) sont éliminés presque entièrement par filtration glomérulaire et plus faiblement dans les selles (Plumb, 2011, p. 2496).

- *Pharmacodynamique*

Bien que tous les opioïdes puissent agir sur les récepteurs  $\mu$ ,  $\kappa$  ou  $\delta$ , ils partagent des effets communs sur l'organisme via leur action prédominante sur les récepteurs  $\mu$ . Ces récepteurs sont responsables des effets analgésiques en inhibant la transmission des signaux douloureux au niveau spinal et supra spinal, réduisant ainsi la perception de la douleur.

En parallèle, l'activation des récepteurs  $\mu$  induit une sédation dose-dépendante en déprimant l'activité cérébrale, facilitant le contrôle de la douleur et l'apaisement de l'animal. Pour certaines molécules spécifiques, il convient de se référer aux paragraphes suivants pour plus de détails (Young-McCaughan et Miaskowski, 2001).

- *Toxicité*

- Effet sur le système cardiovasculaire

Lors de l'utilisation de morphiniques  $\mu$  agonistes purs, une diminution de la fréquence cardiaque est régulièrement observée. Cette bradycardie est secondaire à une augmentation du tonus vagal et est généralement bien tolérée. Toutefois, elle peut être exacerbée lors d'une administration intraveineuse rapide, ce qui peut entraîner des bradycardies profondes. Dans ces cas, un traitement est rarement nécessaire pour corriger la bradycardie, sauf si elle devient sévère. Lorsqu'un agoniste  $\mu$  est utilisé en combinaison avec des anesthésiques volatils, la bradycardie peut nécessiter l'administration d'anticholinergiques, comme l'atropine ou le glycopyrrolate, pour stabiliser le statut hémodynamique (Smith *et al.*, 2001).

Concernant l'hypotension, elle est relativement rare avec les morphiniques purs. Cependant, une administration rapide de morphine par voie intraveineuse peut provoquer la libération d'histamine, entraînant une vasodilatation et une hypotension notable (Smith *et al.*, 2001). La libération d'histamine est souvent plus marquée avec des doses élevées et des injections intraveineuses rapides, ce qui peut augmenter le risque d'effets indésirables. Les effets des morphiniques restent somme toute bénins, ce qui fait des opioïdes une classe de choix pour l'anesthésie des patients avec des maladies cardiaques (Akcasu A *et al.*, 2009 ; Guedes Ag *et al.*, 2007 ; Muldoon Sm *et al.*, 1984 ; Robinson Ep *et al.*, 1988 ; Schurig Je *et al.*, 1978).

- Effet sur le système respiratoire

Les morphiniques ont tendance à entraîner une dépression des centres respiratoires, se manifestant par une hypercapnie, même aux doses utilisées en anesthésie. Cet effet dépresseur est caractérisé par une diminution de la réponse des centres respiratoires au dioxyde de carbone, avec une augmentation de la pression partielle de dioxyde de carbone. Cette dépression respiratoire peut être exacerbée chez les races brachycéphales ou lors de l'utilisation concomitante d'agents anesthésiques qui présentent également une action dépressive sur le système nerveux central (Grimm *et al.*, 2015, p. 244).

Lors de l'administration de morphiniques, des halètements peuvent être observés chez les chiens, ce qui indique un changement dans le point de consigne de la thermorégulation centrale. Chez les chats, on peut observer une respiration par la bouche ouverte, probablement liée à la dysphorie. Ces changements respiratoires sont généralement bénins chez les animaux conscients et ne nécessitent pas d'intervention, sauf si l'animal présente un compromis respiratoire préexistant ou un travail respiratoire accru (Duke-Novakovski *et al.*, 2016, p. 126).

#### □ Effet sur la fonction hépatique et rénale

Il est important de noter que la morphine, lorsqu'elle est administrée par voie épidurale ou intrathécale, peut entraîner une rétention urinaire en raison de son effet sur les récepteurs opioïdes spinaux. Ce phénomène est attribué à une diminution de la contraction du muscle détrusor, une augmentation du tonus des sphincters urinaires et une inhibition de la miction (Baldini *et al.*, 2009 ; Malinovsky *et al.*, 1998). En particulier, la morphine est associée à une durée plus longue de rétention urinaire après une telle administration, en raison de son temps de résidence prolongé dans l'espace épidural ou sous-arachnoïdien (Baldini *et al.*, 2009) . L'incidence de la rétention urinaire après une administration épidurale de morphine chez les chiens varie de 0 % à 44 % (Troncy *et al.*, 2002) (Pekcan et Koc, 2010), et de 5 % à 8 % après une administration intrathécale (Sarotti *et al.*, 2013) (Sarotti *et al.*, 2011). Ce taux peut varier en fonction de l'opioïde utilisé, de l'administration concomitante d'autres médicaments et de la définition de la rétention urinaire. Moins de données sont disponibles pour les chats, mais une étude a rapporté une rétention urinaire chez 9 % des chats ayant reçu de la morphine épidurale combinée avec de la bupivacaïne (Troncy *et al.*, 2002) . Les effets urodynamiques de la morphine épidurale peuvent être réversibles avec de la naloxone administrée systématiquement (Rawal *et al.*, 1983). En outre, bien que la morphine diminue la production d'urine en stimulant la libération de vasopressine (hormone antidiurétique) dans certains cas (Biswai *et al.*, 1976), cet effet n'a pas été observé chez les chiens ayant reçu de la morphine (Robertson *et al.*, 2001).

Les opioïdes peuvent ralentir le transit gastro-intestinal chez les chiens, entraînant une vidange gastrique plus lente et une diminution de la motilité intestinale. Après administration, un tonus accru du sphincter pylorique peut être observé, ce qui pourrait compliquer les endoscopies duodénales, bien que ce problème ne soit pas constaté chez les chats. De plus, les agonistes  $\mu$  augmentent le tonus du sphincter biliaire d'Oddi, ce qui réduit la sécrétion de bile. En raison de ces effets, l'utilisation prolongée de ces médicaments chez les animaux atteints de maladies biliaires est généralement déconseillée, bien que les risques et les avantages doivent être évalués individuellement pour chaque patient (Shore *et al.*, 1971 ; Smith Aa *et al.*, 2004 ; Thompson Dr, 2001).

Les effets des opioïdes sur les fonctions hépatiques et rénales restent minimes ce qui en fait des agents anesthésiques de choix pour des patients présentant ce type d'insuffisance organique.

#### □ Effet sur le système nerveux central

Les morphiniques ont été reconnus comme pouvant induire, en plus de leur analgésie, des états dysphoriques (souvent les agonistes des récepteurs kappa) ou euphoriques (souvent les agonistes des récepteurs mu) ainsi qu'une sédation légère à modérée. Ces derniers effets semblent beaucoup plus fréquents et intenses lorsqu'ils sont administrés alors que l'animal ne présentait aucune douleur (Sturtevant et Drill, 1957).

Les opioïdes  $\mu$  agonistes stimulent directement la CRTZ via leur action dopaminergique, entraînant régulièrement des nausées et des vomissements. Plus la spécialité utilisée est liposoluble, plus l'action sur la CRTZ (dont la localisation ne nécessite pas le passage de la barrière hémato-méningée) sera limitée. C'est cette différence de liposolubilité qui explique que les effets émétisants importants de la morphine ne soient pas retrouvés chez tous les opioïdes. Ces nausées et vomissements sont aisément gérés avec des antagonistes NK1 comme le maropitant ou encore des



molécules anti-dopaminergiques telles que l'acépromazine (Kukanich *et al.*, 2005 ; Taylor *et al.*, 2001).

□ Effets sur le placenta ou les foeti

Il est important de noter que la distribution et le métabolisme de ces molécules chez les nouveau-nés est différente de chez les adultes. En particulier, la perméabilité de la barrière hémato-méningée est 5 à 6 fois plus importante que chez les adultes. Cela explique donc les effets majorés chez des patients nouveau-nés que ce soit en terme d'analgésie ou d'effet dépressur sur la fonction respiratoire (Pascoe et Moon, 2001).

Les recherches ont classé la morphine dans la catégorie B selon Papich (Papich et Davis, 1986) pour son utilisation durant la gestation, ce qui indique qu'elle peut être utilisée avec précaution pendant la gestation, surtout en évitant son utilisation dans le dernier tiers de la gestation. En ce qui concerne l'allaitement, la morphine passe dans le lait maternel, mais les effets sur les nouveau-nés sont généralement limités lorsqu'elle est utilisée pour de courtes périodes. Cependant, des signes de sevrage peuvent se manifester chez les nourrissons allaités si l'administration maternelle d'opioïdes est arrêtée brusquement. Il est donc crucial de peser les risques, de considérer l'importance du médicament pour la mère et de décider s'il convient de continuer l'allaitement ou d'arrêter le médicament (Plumb, 2011, p. 2497).

□ Autres effets notables

Des variations du diamètre pupillaire notables ont été mis en évidence en médecine vétérinaire lors de l'utilisation de telles molécules. Une mydriase est observée chez le chat alors qu'un myosis est observé chez le chien. Ces deux effets semblent être médiés par des mécanismes différents. Chez le chien (et les autres espèces présentant un myosis), l'action excitatrice des opioïdes sur le noyau oculomoteur pourrait expliquer cette modification. Chez le chat, on pense que l'activité excitatrice est similaire à celle du chien mais que le myosis serait masqué par une mydriase qui serait imputable à l'augmentation importante des catécholamines circulantes lors de l'utilisation des opioïdes (Lee et Wang, 1975 ; Stephan Dd *et al.*, 2003 ; Wallenstein et Wang, 1979).

Les opioïdes semblent agir sur le point de consigne de la thermorégulation. Cela se manifeste d'ailleurs chez le chien par l'apparition d'halètement. Dans cette même espèce il semble plus fréquent d'observer une diminution de la température corporelle lors que les opioïdes sont administrés en peropératoire (Monteiro Er *et al.*, 2008). Chez le chat, les opioïdes semblent entraîner une augmentation de la température corporelle en post-opératoire. Cet effet semble corrélé à la dose utilisée (plus la dose utilisée est importante, plus cet effet indésirable a de chance d'apparaître) (Gellasch *et al.*, 2002 ; Niedfeldt et Robertson, 2006 ; Posner *et al.*, 2010) . Dans l'étude de (Posner *et al.*, 2007), à température corporelle à l'extubation était inversement corrélée au degré d'hyperthermie, de sorte que les chats les plus froids à l'extubation atteignaient les températures les plus élevées pendant la récupération. Cependant, ce mécanisme reste non élucidé à ce jour. Pour la gestion de l'hyperthermie l'utilisation d'antagoniste des opioïdes permet un retour à une température normale. Cependant cette méthode ne correspond pas à celle recommandée étant donnée la perte des effets analgésiques. Les méthodes à retenir en premier lieu sont le retrait des dispositifs de réchauffement, l'augmentation du flux d'air du patient par l'intermédiaire d'un

ventilateur mécanique, l'administration d'une solution équilibrée en électrolytes et enfin l'utilisation d'acépromazine peut se révéler intéressante à faible dose.

## ***b. Méthadone***

- *Mécanisme d'action*

La méthadone est un opioïde synthétique, agoniste des récepteurs mu, dont la puissance analgésique est comparable à celle de la morphine, mais avec une durée d'action prolongée, notamment chez les chiens (Ingvast-Larsson *et al.*, 2010). En plus de son action sur les récepteurs mu, la méthadone agit comme un antagoniste des récepteurs NMDA, ce qui lui confère des propriétés supplémentaires pour inhiber la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline. Cette action est particulièrement bénéfique dans le traitement des douleurs chroniques et neuropathiques, où la gestion de la tolérance aux opioïdes est un enjeu majeur (Gorman *et al.*, 1997)

Bien que la méthadone possède un faible effet sédatif lorsqu'elle est utilisée seule, cet effet peut être amplifié lorsqu'elle est combinée avec d'autres agents anesthésiques, offrant ainsi une option de sédation comparable à celle de la morphine (Monteiro Er *et al.*, 2008). Toutefois, l'administration de méthadone peut parfois entraîner des réactions dysphoriques et des vocalisations, bien que ces effets indésirables soient moins fréquents que ceux observés avec la morphine, notamment en ce qui concerne l'induction de vomissements, qui sont rares avec la méthadone (Ingvast-Larsson *et al.*, 2010 ; Maiente *et al.*, 2009).

Enfin, un avantage notable de la méthadone par rapport à la morphine est qu'elle ne provoque pas de libération d'histamine lorsqu'elle est administrée par voie intraveineuse, réduisant ainsi le risque de réactions histaminiques telles que l'hypotension ou l'érythème (Plumb, 2011, p. 2300).

- *Pharmacocinétique*

- Absorption

Les voies d'administration de la méthadone sont les mêmes que pour la morphine. Il semblerait que la biodisponibilité de la méthadone administrée par voie orale soit meilleure que celle de la morphine chez le chat. Bien que cette voie d'administration reste anecdotique, elle pourrait devenir une alternative possible (Ferreira *et al.*, 2011). Cependant, chez le chien, la biodisponibilité par cette voie reste très faible, ce qui fait que cette voie ne constitue pas une indication dans cette espèce (Kukanich *et al.*, 2005).

L'administration sous-cutanée semble conférer une très bonne biodisponibilité (environ 80 %) avec un effet maximal atteint environ une heure après l'administration. Cette caractéristique en fait une voie d'administration d'intérêt en médecine vétérinaire (Ingvast-Larsson *et al.*, 2010).

- Distribution

La distribution de la méthadone est très large et elle est fortement liée aux protéines plasmatiques (60 à 90 %) (Plumb, 2011, p. 2301).

□ Biotransformation

La méthadone est métabolisée dans le foie. Chez les humains, cette métabolisation est principalement médiée par l'isoenzyme CYP3A du cytochrome P450. Cependant, chez les chiens, le CYP3A ne semble pas jouer un rôle majeur dans la biotransformation de la méthadone, ce qui indique une différence dans les voies métaboliques entre les espèces (Kukanich *et al.*, 2005).

□ Élimination

La demi-vie d'élimination après une administration intraveineuse est de 1,75 à 4 heures chez le chien, avec une clairance plasmatique de 25 à 30 mL/kg/min (Ingvast-Larsson *et al.*, 2010). Après une administration sous-cutanée, la demi-vie est proche de 11 heures, mais présente de grandes variations individuelles (Ingvast-Larsson *et al.*, 2010).

• *Pharmacodynamique et toxicité*

□ Généralités

Au niveau pharmacodynamique, les effets de la méthadone sont relativement proches de ceux de la morphine lorsqu'elle est administrée par voie intraveineuse. Les deux composés sont des agonistes des récepteurs mu-opioïdes, ce qui leur confère des propriétés analgésiques similaires. Cependant, la méthadone présente des caractéristiques uniques qui la distinguent de la morphine. En plus de son action en tant qu'agoniste des récepteurs mu-opioïdes, la méthadone agit également comme un antagoniste des récepteurs NMDA. Cette double action permet à la méthadone d'être efficace non seulement dans le soulagement de la douleur aiguë mais aussi dans le traitement de la douleur chronique et neuropathique (Gorman *et al.*, 1997).

Les récepteurs NMDA jouent un rôle crucial dans la transmission des signaux de douleur et dans le phénomène de sensibilisation centrale, où la douleur devient plus intense ou persistante en raison d'une activité neuronale prolongée. En bloquant ces récepteurs, la méthadone aide à atténuer cette sensibilisation, ce qui peut améliorer la gestion de la douleur résistante aux opioïdes seuls. Cette capacité à moduler les récepteurs NMDA permet à la méthadone de contrôler plus efficacement la douleur chronique, offrant ainsi une alternative potentiellement plus efficace pour les cas de douleur complexe (Gorman *et al.*, 1997).

Sur le plan des effets hémodynamiques, l'administration intraveineuse de méthadone à des doses analgésiques équivalentes à celles de la morphine entraîne des modifications plus prononcées, notamment une réduction plus marquée de la fréquence cardiaque et une augmentation des résistances vasculaires périphériques (Ingvast-Larsson *et al.*, 2010 ; Maiente *et al.*, 2009).

En termes d'effets indésirables, la méthadone tend à provoquer moins de vomissements que la morphine, ce qui est particulièrement avantageux dans les situations où les vomissements sont indésirables, comme chez les patients présentant une pression intraoculaire ou intracrânienne élevée (Maiente *et al.*, 2009). De plus, bien que la méthadone puisse induire des effets secondaires tels que la dysphorie et des vocalises chez les animaux, elle est généralement associée à moins

d'effets indésirables comme les nausées et la sédation par rapport à la morphine pour des doses analgésiques équivalentes (Maiente *et al.*, 2009).

Enfin, un aspect intéressant de la méthadone est son potentiel à exhiber des effets synergiques lorsqu'elle est combinée avec d'autres agonistes des récepteurs mu-opioïdes tels que la morphine. Cette synergie peut améliorer l'efficacité analgésique globale tout en permettant l'utilisation de doses plus faibles de chaque médicament, réduisant ainsi les risques d'effets secondaires tout en optimisant le soulagement de la douleur (Bolan *et al.*, 2002).

□ Effets sur le placenta ou les foeti

A l'image de la morphine, l'utilisation de la méthadone à des doses faibles et sur de courtes périodes dans les deux premiers tiers de la gestation est relativement sûre mais elle doit être évitée dans le dernier tiers de la gestation. Lorsqu'elle est utilisée dans cette dernière période de gestation, des études en médecine humaine ont mis en évidence des dépressions respiratoires significatives chez les nouveau-nés ainsi qu'une augmentation de la mortalité (Plumb, 2011, p. 2302).

Encore une fois, comme la morphine, la méthadone se retrouve dans le lait maternel mais n'entraîne en général pas d'effet délétère pour les nouveau-nés, ce qui ne contre-indique pas son utilisation en post-opératoire (Plumb, 2011, p. 2302).

### **c. Fentanyl**

• *Indications d'usage vétérinaire et mécanisme d'action*

Le fentanyl est un agoniste  $\mu$  des opioïdes de synthèse, extrêmement puissant et à action rapide, avec une puissance supérieure à celle de la morphine. Lorsqu'il est administré par voie intraveineuse, le fentanyl atteint un effet analgésique maximal en moins de 5 minutes, et sa durée d'action est de 20 à 30 minutes (Grimm *et al.*, 2015, p. 247). Cette rapidité d'action est due à sa haute liposolubilité, qui permet une redistribution rapide vers les tissus inactifs tels que les graisses et les muscles squelettiques (Grimm *et al.*, 2015, p. 247).

En plus de son effet analgésique très puissant, le fentanyl exerce également un effet sédatif rapporté chez le chien et le chat, qui semble d'autant plus marqué lorsque la douleur de l'animal est faible. Cet effet sédatif est particulièrement notable lorsque le fentanyl est administré à des doses élevées (Robertson *et al.*, 2005). Il est également rapporté que des effets indésirables comme la bradycardie peuvent survenir, mais ces effets sont généralement bien contrôlés par des anticholinergiques (Grimm *et al.*, 2015, p. 248).

Les effets cliniques du fentanyl peuvent persister plus longtemps que la période pendant laquelle les concentrations plasmatiques restent élevées, surtout après une perfusion intraveineuse prolongée. Cela est dû à la saturation des tissus inactifs et à une dépendance accrue du métabolisme hépatique et de l'excrétion rénale pour l'élimination du médicament (Grimm *et al.*, 2015, p. 247).

- *Pharmacocinétique*

- Absorption

Les voies d'administration du fentanyl sont variées : intramusculaire, intraveineuse, sous-cutanée et transdermique. L'administration intraveineuse de fentanyl permet d'atteindre très rapidement un effet maximal, qui est de courte durée. Cette rapidité d'action rend le fentanyl efficace pour la gestion des douleurs aiguës et sévères, souvent administré par bolus pour un soulagement rapide. La voie transmuqueuse est en cours d'étude chez le chien, mais n'est pas encore disponible pour une utilisation clinique (Little *et al.*, 2008).

L'administration transdermique sous forme de patch offre une analgésie prolongée, avec des niveaux thérapeutiques généralement atteints en 24 heures (Plumb, 2011, p. 1481). La biodisponibilité du fentanyl par voie transdermique est d'environ 64 % chez le chien et 36 % chez le chat (Kyles *et al.*, 1996 ; Lee *et al.*, 2000). La dose requise pour une analgésie adéquate est d'environ 4 µg/kg/h (Kyles *et al.*, 1996). Cependant, les patchs peuvent présenter une variabilité significative dans les concentrations plasmatiques, ce qui peut rendre difficile l'atteinte de la concentration théorique optimale (Davidson *et al.*, 2004). Les patchs transdermiques sont couramment utilisés en milieu hospitalier ou en pré-anesthésie pour gérer des douleurs sévères.

- Distribution

Le fentanyl a un Vd élevé, qui est de 4,4 L/kg chez le chien et de 5,6 L/kg chez le chat. Ce Vd important explique la distribution rapide de la molécule dans les tissus périphériques, entraînant un effet rapide après son administration intraveineuse (Plumb, 2011, p. 1480).

- Biotransformation

Le principal site de métabolisation du fentanyl est le foie, similaire à la méthadone (Grimm *et al.*, 2015, p. 247).

- Élimination

Lorsque le fentanyl est administré par voie intraveineuse, la demi-vie d'élimination varie de 0,75 à 6 heures chez le chien et est d'environ 2 heures chez le chat (Kukanich et Clark, 2012 ; Kyles *et al.*, 1996 ; Lee *et al.*, 2000 ; Sano *et al.*, 2006).

Après l'administration d'un bolus IV, une perfusion continue de fentanyl permet de maintenir des niveaux sanguins thérapeutiques d'environ 1 ng/mL chez les chiens, avec une demi-vie terminale d'environ 45 minutes (Plumb, 2011, p. 1481). Dans les études pharmacocinétiques, il est noté que la demi-vie d'élimination peut être prolongée en cas de saturation des tissus inactifs et dépend des métabolismes hépatique et rénal (Plumb, 2011, p. 1481).

- *Toxicité*

- Effet sur le système cardiovasculaire

L'administration de fentanyl sous forme de bolus peut induire une bradycardie, en partie due à la stimulation du nerf vague. Les effets dépressifs sur l'activité du myocarde et/ou du système vasculaire sont généralement minimales. L'administration intraveineuse de fentanyl ne provoque pas de libération d'histamine secondaire (Grimm *et al.*, 2015, p. 247).

- Effet sur le système respiratoire

Le fentanyl peut provoquer une dépression respiratoire, que ce soit par administration de bolus ou via des patchs transdermiques. Dans le cas de l'utilisation de patchs transdermiques, il est conseillé de retirer le patch si une dépression respiratoire est observée (Plumb, 2011, p. 482).

- Effet sur la fonction hépatique, rénale et sur le SNC

Les effets du fentanyl sur la fonction hépatique et rénale sont similaires à ceux observés avec la morphine, notamment la rétention urinaire et la constipation (Plumb, 2011).

- Effets sur le placenta ou les foeti

Les recommandations pour l'utilisation du fentanyl pendant la gestation sont similaires à celles pour la méthadone. Le fentanyl est classé en catégorie C par la FDA pour l'utilisation pendant la gestation chez l'humain, ce qui indique qu'il existe des preuves d'effets néfastes sur le fœtus chez les animaux, mais des études adéquates chez l'humain sont manquantes. En ce qui concerne les animaux, notamment les chiens et les chats, le fentanyl est généralement classé en catégorie B dans les études de sécurité pendant la gestation, ce qui signifie qu'il est considéré comme sûr si utilisé avec prudence et non à proximité du terme.

Il est recommandé d'utiliser le fentanyl avec prudence chez les femelles gestantes, en particulier au dernier tiers, et chez les femelles allaitantes, en surveillant attentivement les effets potentiels sur le fœtus et les nouveau-nés. Les effets sur le placenta et le développement fœtal doivent être pris en compte, bien que les effets spécifiques du fentanyl sur ces aspects ne soient pas entièrement établis (Plumb, 2011, p. 1482).

- Autres

À l'image de la méthadone, le fentanyl entraîne moins de nausées et de vomissements que la morphine. De plus, il possède un effet antiémétique (Grimm *et al.*, 2015, p. 218).

## **B. Morphiniques partiels – Buprénorphine**

### ***a. Indications usage vétérinaire***

La buprénorphine est une molécule largement utilisée en médecine vétérinaire, particulièrement pour ses propriétés analgésiques adaptées aux douleurs légères à modérées. Sa durée d'action est relativement longue, pouvant varier de 6 à 12 heures selon la dose, la voie d'administration, l'espèce, et la réponse individuelle (Steagall *et al.*, 2013, 2009 ; Wegner *et al.*, 2008). Elle présente également l'avantage de produire moins d'effets secondaires par rapport à d'autres opioïdes, notamment en ce qui concerne les nausées et les vomissements, bien que ces effets puissent encore survenir (Goyenechea Jaramillo *et al.*, 2006).

Les voies d'administration sont nombreuses : sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, et, spécifiquement chez les chats, par voie transmucoale orale, qui peut être cliniquement pertinente (Goyenechea Jaramillo *et al.*, 2006). Cependant, la voie SC est moins efficace chez les chats dans le contexte périopératoire (Giordano *et al.*, 2010 ; Steagall *et al.*, 2013).

Enfin, comme le butorphanol, la buprénorphine peut être utilisée pour antagoniser l'action des agonistes purs des récepteurs  $\mu$ , notamment en cas de surdosage ou d'effets secondaires trop intenses.

### ***b. Mécanisme d'action***

L'effet de la buprénorphine repose sur une action d'agoniste partiel des récepteurs opioïdes  $\mu$ , pour lesquels elle présente une affinité extrêmement élevée. En raison de cette affinité, la buprénorphine peut déplacer des agonistes complets comme la morphine ou la méthadone de ces récepteurs, bien que son effet agoniste puisse ne pas être complet (Goyenechea Jaramillo *et al.*, 2006).

Cette affinité implique que la buprénorphine ne peut pas être utilisée conjointement avec des agonistes purs des récepteurs  $\mu$ , car elle se lierait préférentiellement à ces récepteurs, bloquant ainsi l'effet des autres opioïdes tout en conférant une analgésie moindre en raison de son efficacité maximale plus basse (Goyenechea Jaramillo *et al.*, 2006).

Bien que la buprénorphine possède une meilleure affinité pour les récepteurs  $\mu$  que la morphine, son activité n'est que partielle vis-à-vis de ce récepteur. Ainsi, une étude a montré que doubler la dose de buprénorphine ne permettait pas d'obtenir une meilleure analgésie, suggérant un effet plateau dans son utilisation (Slingsby *et al.*, 2011). Elle ne fournit donc qu'un effet analgésique modéré par rapport aux autres opiacés comme la morphine, la méthadone ou le fentanyl.

Enfin, bien que la buprénorphine ait une durée d'action prolongée, elle présente un délai plus long avant d'atteindre son effet analgésique maximal par rapport à d'autres opioïdes tels que l'hydromorphone. Ce délai peut varier de 15 à 60 minutes selon l'espèce, la voie d'administration, et les stimuli évalués (Steagall *et al.*, 2013 ; Wegner *et al.*, 2008).

### **c. Pharmacocinétique**

- *Absorption*

Comme mentionné précédemment, la buprénorphine peut être administrée par diverses voies. La voie sous-cutanée semble conférer la plus faible biodisponibilité, particulièrement chez les chats, où elle peut être moins efficace que les voies intraveineuse ou intramusculaire dans un contexte périopératoire (Giordano *et al.*, 2010 ; Steagall *et al.*, 2013).

La biodisponibilité par voie orale est notable, surtout chez le chien avec environ 50 % d'absorption par voie transmucoale (Abbo *et al.*, 2008). Chez le chat, cette biodisponibilité atteint 100 % par voie orale transmucoale, probablement en raison de la similitude entre le pH buccal du chat (8.0–9.0) et le pKa de la buprénorphine (8.4), facilitant ainsi une absorption efficace (Giordano *et al.*, 2010 ; Robertson *et al.*, 2003b). Un pH plus acide, comme chez le chien, rendrait cette voie moins efficace. Cette absorption orale transmucoale est comparable aux résultats obtenus après administration intraveineuse ou intramusculaire (Plumb, 2011, p. 469).

- *Distribution*

La buprénorphine se lie fortement aux protéines plasmatiques, avec 96 % de la molécule sous forme liée, ce qui contribue à un grand Vd. Elle traverse la barrière placentaire et ses métabolites, tout comme la buprénorphine elle-même, sont retrouvés dans le lait maternel à des concentrations égales ou supérieures à celles dans le plasma.

Chez le chat, le Vd est d'environ 8 L/kg, et la clairance plasmatique est estimée à environ 20 mL/kg/min (Plumb, 2011, p. 469)

- *Biotransformation*

La buprénorphine est métabolisée dans le foie principalement par N-désalkylation et glucuronidation. Ce métabolisme se produit avant l'excrétion (Plumb, 2011, p. 468).

- *Elimination (PLUMB's p.468)*

L'élimination de la buprénorphine est principalement biliaire et digestive (environ 70 %), avec une moindre proportion excrétée par voie urinaire (environ 27 %). La demi-vie d'élimination est d'environ 6 à 7 heures chez le chat, ce qui correspond à ses effets prolongés observés en clinique (Steagall *et al.*, 2013, 2009 ; Wegner *et al.*, 2008).

### **d. Toxicité**

- *Effet sur le système cardiovasculaire*

Les effets pharmacodynamiques de la buprénorphine sont similaires à ceux des agonistes purs des récepteurs mu, comme la morphine, mais avec une intensité moindre (Giordano *et al.*, 2010). Son profil de sécurité est élevé, même à des doses supra-thérapeutiques, ce qui entraîne peu ou pas d'effets cardiovasculaires chez de nombreuses espèces (Plumb, 2011, p. 470). Certaines études



ont montré que l'utilisation de la buprénorphine seule n'a pas d'effet significatif sur le système cardiovasculaire (Wegner *et al.*, 2008). Concernant les effets respiratoires, ceux-ci restent également relativement faibles et sont, de manière paradoxale, inversement proportionnels à la dose administrée. C'est-à-dire que des doses plus élevées n'augmentent pas la dépression respiratoire, comme on le verrait avec d'autres opioïdes (Cowan *et al.*, 1977 ; Jambrisak, 2020 ; Wegner *et al.*, 2008).

- *Effets sur le placenta ou les foeti*

Aucune étude contrôlée n'a été réalisée pour évaluer spécifiquement l'utilisation de la buprénorphine chez les animaux domestiques durant la gestation. Cependant, il n'y a aucune preuve de tératogénicité ou d'altération de la fertilité dans les études menées sur des animaux de laboratoire. En médecine humaine, la buprénorphine est classée dans la catégorie C par la FDA, ce qui signifie que des études sur les animaux ont montré des effets indésirables sur le fœtus, mais que les données chez l'humain sont insuffisantes pour évaluer les risques. Par précaution, son utilisation chez les femelles gestantes est donc limitée (Plumb, 2011, p. 470.)

## **C. Morphiniques agonistes-antagonistes – Butorphanol**

### ***a. Indications usage vétérinaire***

Le butorphanol est rarement utilisé pour sa valence analgésique en médecine vétérinaire en raison de sa faible activité analgésique chez les carnivores domestiques. En effet, il est antagoniste des récepteurs  $\mu$  mais agonistes des récepteurs  $\kappa$  et est donc très peu analgésique. Cependant, son action sédatrice est intéressante pour des interventions non douloureuses (contention chimique par exemple), et sa courte durée d'action permet de réaliser des sédations de courte durée et d'intensité variable en fonction de la dose et de la voie d'administration (Robertson *et al.*, 2003a ; Sawyer *et al.*, 1991 ; Sellon *et al.*, 2001).

Le butorphanol est également indiqué dans le cadre de la toux chronique, qu'elle soit associée ou non à des maladies inflammatoires de l'appareil respiratoire supérieur. Certains auteurs recommandent son utilisation lors de l'endoscopie des voies respiratoires pour faciliter l'examen grâce à ses propriétés antitussives et sédatives. De plus, le butorphanol ne provoque pas de libération d'histamine lorsqu'il est administré par voie intraveineuse et a des effets minimes sur la fonction cardiopulmonaire (Duke-Novakovski *et al.*, 2016, p. 132).

Comme nous l'expliquerons par la suite, le butorphanol peut aussi être utilisé pour réverser les effets des opioïdes  $\mu$  agonistes. Il a été démontré que la coadministration de butorphanol avec un agoniste  $\mu$  complet peut inverser les effets indésirables de ce dernier tout en fournissant une analgésie médiée par les récepteurs  $\kappa$ . Cependant, les interactions entre le butorphanol et les agonistes complets des récepteurs  $\mu$  sont plus complexes que prévu. Les résultats peuvent varier en fonction des espèces et des doses administrées (Dyson *et al.*, 1990 ; McCrackin *et al.*, 1994).

### ***b. Mécanisme d'action***

Le butorphanol possède une action sur deux types de récepteurs : une action agoniste sur les récepteurs  $\kappa$  et une action antagoniste sur les récepteurs  $\mu$ . Les récepteurs  $\kappa$  sont principalement localisés dans la moelle épinière, tandis que les récepteurs  $\mu$  sont localisés à la fois de manière spinale et supra-spinale. Son action antagoniste sur les récepteurs  $\mu$  supprime l'effet des agonistes purs, comme la morphine par exemple. (Dyson *et al.*, 1990 ; McCrackin *et al.*, 1994)

Pour son effet analgésique, on considère que le butorphanol est 4 à 7 fois plus puissant que la morphine, mais atteint rapidement un plateau à un faible niveau d'analgésie, ce qui met en évidence une efficacité plus faible comparée à d'autres analgésiques. Par exemple, dans le cadre de la prise en charge d'un animal en post-opératoire d'une ovariohystérectomie, il a été démontré que le méloxicam a une meilleure action analgésique que le butorphanol (Caulkett *et al.*, 2003).

Son action sur les récepteurs  $\kappa$  est responsable d'une part de l'analgésie et de l'effet sédatif.

### ***c. Pharmacocinétique***

- *Absorption*

Le butorphanol peut être administré par plusieurs voies : orale, intramusculaire, sous-cutanée et intraveineuse. Par voie orale, seule environ 1/6ème de la dose administrée atteint la circulation systémique en raison d'un effet de premier passage élevé, ce qui confère au butorphanol une biodisponibilité très faible par cette voie. En revanche, après une administration intramusculaire, l'absorption du butorphanol est complète (Plumb, 2011, p. 491).

- *Distribution*

En médecine vétérinaire, la majorité des études sur le butorphanol a été réalisée chez les chevaux. Une étude en médecine humaine a montré que 80% du butorphanol est lié aux protéines plasmatiques (Plumb, 2011, p. 491). Cette liaison aux protéines permet au butorphanol de traverser la barrière hémato-encéphalique, la barrière placentaire et de se distribuer dans le lait maternel. Le butorphanol est bien distribué dans le foie, les reins et l'intestin, avec des concentrations plus élevées que dans le plasma dans les poumons, les tissus endocriniens, la rate, le cœur, les tissus graisseux et les cellules sanguines (Plumb, 2011, p. 491).

- *Biotransformation*

Le butorphanol est métabolisé principalement dans le foie par hydroxylation, ainsi que par N-désalkylation et conjugaison. Les métabolites du butorphanol ne présentent aucune activité analgésique (Plumb, 2011, p. 491).

- *Élimination*

L'élimination du butorphanol se fait principalement par voie urinaire et digestive. La demi-vie d'élimination est relativement courte, inférieure à 2 heures chez le chien, avec environ 97% de la

dose éliminée en moins de 10 heures. Chez le chat, la demi-vie d'élimination est plus longue, atteignant jusqu'à 6 heures (vetcompendium, 2024).

#### **d. Toxicité**

- *Effet sur le système respiratoire*

Le butorphanol peut entraîner une dépression respiratoire, mais celle-ci est généralement moins prononcée que celle observée avec les agonistes purs des récepteurs  $\mu$ , comme la morphine. De plus, comme pour l'effet analgésique, la dépression respiratoire induite par le butorphanol atteint un plafond (effet plateau) avec l'augmentation des doses. Cet effet est dû à son action agoniste partielle sur les récepteurs  $\mu$  et agoniste sur les récepteurs  $\kappa$ , ce qui réduit le risque de dépression respiratoire sévère comparé aux opioïdes  $\mu$ -agonistes purs (Duke-Novakovski *et al.*, 2016, p. 132).

- *Effets sur le placenta ou les foeti*

Comme pour la buprénorphine, le butorphanol n'a pas fait l'objet d'étude permettant de mettre en évidence de troubles de fertilité ou de tératogénéicité. De la même manière, en médecine humaine, ce dernier est classé dans la catégorie de la FDA, limitant ainsi son utilisation dans ces conditions.

Cependant, selon la classification vétérinaire de (Papich et Davis, 1986), celui-ci est classé B, indiquant alors que son utilisation doit être faite avec précaution. Par ailleurs le butorphanol peut être distribué dans le lait mais pas dans des quantités préoccupantes pour les petits étant allaités (Plumb, 2011, p. 492) (Pascoe et Moon, 2001).

- *Autres*

Chez les chiens porteurs de la mutation MDR1, une sédation prolongée a été observée, en particulier chez les homozygotes mutants par rapport aux hétérozygotes. Il est donc recommandé de réduire la dose chez ces animaux pour éviter des effets indésirables (Mealey, 2006 ; Plumb, 2011, p. 491).

Les autres effets pharmacodynamiques du butorphanol sont généralement faibles ou absents, ce qui limite les risques d'effets secondaires graves, en particulier aux doses thérapeutiques habituelles.

### **D. Antagoniste des opioïdes – Naloxone**

La naloxone est un antagoniste des opioïdes qui agit principalement en bloquant les récepteurs  $\mu$ , mais peut également avoir des effets antagonistes au niveau des récepteurs  $\kappa$  et  $\delta$  (Veng-Pedersen *et al.*, 1995 ; Wilhelm *et al.*, 1995).

Bien que la naloxone soit couramment utilisée comme antagoniste des opioïdes, son administration peut entraîner des effets secondaires notables. Parmi ces effets, on trouve des convulsions, liées à

son action antagoniste des récepteurs GABA, bien que cela ne soit généralement pas un problème clinique majeur (Veng-Pedersen *et al.*, 1995).

En médecine vétérinaire, la naloxone est peu utilisée, notamment parce que son action antagoniste des opioïdes peut entraîner la suppression de tous les effets analgésiques des opioïdes. Cette inhibition peut provoquer une douleur aiguë et sévère, entraînant une stimulation sympathique associée à des conséquences graves telles que tachycardie, hypertension, œdème pulmonaire et arythmies cardiaques (Veng-Pedersen *et al.*, 1995).

Dans le contexte des opioïdes en médecine vétérinaire, des alternatives telles que le butorphanol ou la buprénorphine, qui ont des propriétés analgésiques plus adaptées et moins perturbatrices, sont souvent préférées à la naloxone. La naloxone peut être administrée en titrant soigneusement la dose (Veng-Pedersen *et al.*, 1995).

De plus, la naloxone a également des effets en tant qu'antagoniste des récepteurs TLR4. La stimulation des récepteurs TLR4 par la morphine peut entraîner une allodynie à certaines doses, et l'administration de naloxone à faible dose peut bloquer cette allodynie associée à la morphine dans les modèles animaux (Ellis *et al.*, 2016).

Cependant, une étude chez les chats de recherche utilisant des modèles nociceptifs thermiques et mécaniques n'a pas montré de bénéfice de l'ajout de la naloxone à la buprénorphine comparé à la buprénorphine seule, bien que l'applicabilité de ce modèle de recherche à la douleur clinique chez les chats reste incertaine (Slingsby *et al.*, 2012).

## **E. Anesthésiques locaux – Lidocaïne**

### ***a. Indications usage vétérinaire***

La lidocaïne est un anesthésique local largement utilisé en médecine vétérinaire pour diverses applications, en particulier chez les chiens et les chats. Elle agit en bloquant de manière réversible la génération et la propagation des impulsions électriques dans les nerfs, entraînant un blocage sensoriel et moteur. Cette propriété permet de désensibiliser une zone localisée du corps, facilitant ainsi la réalisation de nombreuses procédures chirurgicales, réduit le besoin d'anesthésiques généraux, contribuant à une meilleure stabilité cardiorespiratoire (Fozzard *et al.*, 2005).

Outre ses effets anesthésiques locaux, la lidocaïne est également utilisée pour traiter les arythmies ventriculaires, comme la tachycardie ventriculaire et les complexes prématurés ventriculaires, chez les chiens et les chats. Cependant, l'utilisation de la lidocaïne chez les chats est controversée en raison de leur sensibilité accrue au médicament, bien que cela ne fasse pas consensus parmi les cliniciens (Fozzard *et al.*, 2005).

### ***b. Mécanisme d'action***

Les anesthésiques locaux, comme la lidocaïne, agissent principalement en bloquant les canaux ioniques, en particulier les canaux Na<sup>+</sup> dépendants du voltage, qui sont essentiels à la génération et à la propagation des impulsions nerveuses. En se liant à ces canaux, la lidocaïne inhibe les

courants Na<sup>+</sup> entrants, ce qui empêche la dépolarisation de la membrane nerveuse et perturbe l'excitation et la conduction des nerfs (Komai et McDowell, 2001 ; Olschewski *et al.*, 1998 ; Scholz, 2002 ; Sugiyama et Muteki, 1994 ; Xiong et Strichartz, 1998).

Le canal Na<sup>+</sup> est un complexe multimoléculaire avec une grande sous-unité  $\alpha$  qui forme le port du canal et le mécanisme de régulation. Ce canal existe sous trois états de régulation : repos (fermé), ouvert et inactivé. Les anesthésiques locaux, dont la lidocaïne, se lient principalement à un site situé sur le segment S6 du domaine DIV de la sous-unité  $\alpha$ , accessible uniquement depuis l'intérieur de la cellule. Cette liaison est favorisée lorsque le canal est ouvert ou inactivé, réduisant ainsi la conductance du Na<sup>+</sup> et interrompant la propagation des impulsions nerveuses (Catterall, 2000 ; Fozzard *et al.*, 2005).

Les anesthésiques locaux présentent un blocage différentiel, où les sensations telles que la température et la douleur aiguë sont perdues avant la perte d'activité motrice. Ce phénomène de blocage différentiel a été observé pour la première fois par Gasser et Erlanger en 1929, et il est attribué à la taille et à la myélinisation des fibres nerveuses. Les fibres myélinisées, généralement plus grandes avec des distances internodales plus importantes, sont plus susceptibles au blocage que les fibres non myélinisées. En effet, la présence de myéline permet une meilleure concentration de l'anesthésique et facilite le blocage de la conduction nerveuse. En revanche, les fibres non myélinisées, bien qu'elles soient généralement plus sensibles au blocage, nécessitent une longueur d'exposition plus importante pour atteindre un blocage complet (Gasser et Erlanger, 1929 ; Nathan, 1976).

Le phénomène de conduction décroissante explique comment un blocage partiel peut interrompre la propagation des impulsions nerveuses, même si aucun des nœuds de Ranvier n'est complètement inexcitable. Ce phénomène se manifeste par une diminution progressive de la capacité des nœuds de Ranvier successifs à propager une impulsion en présence d'un anesthésique local. Les concentrations d'anesthésique qui bloquent 74–84 % de la conductance sodium à ces nœuds provoquent une diminution progressive de l'amplitude des impulsions jusqu'à ce qu'elles tombent sous le seuil de propagation, empêchant ainsi la conduction. Les concentrations plus élevées, qui bloquent plus de 84 % de la conductance sodium à trois nœuds successifs, empêchent complètement la propagation de l'impulsion (Fink, 1989 ; Nakamura *et al.*, 2003).

### **c. Pharmacocinétique**

- *Absorption*

Les anesthésiques locaux, comme la lidocaïne, présentent des caractéristiques variées d'absorption en fonction de plusieurs facteurs, dont le site d'injection, la solubilité lipidique, et la présence d'additifs. Après administration locale, la lidocaïne est rapidement absorbée dans la circulation systémique, mais sa vitesse et son étendue d'absorption peuvent varier en fonction de la vascularité de la zone d'injection. Par exemple, la lidocaïne administrée par voie sous-cutanée est absorbée plus rapidement dans la région pectorale par rapport à la face, au cou ou à l'abdomen (Mottura et Procickievicz, 2001).

La lidocaïne présente un effet de premier passage élevé lorsqu'elle est administrée par voie orale, rendant son efficacité orale limitée. Des doses orales très élevées peuvent provoquer des signes de toxicité avant d'atteindre des niveaux thérapeutiques. Lors d'une administration intraveineuse (IV)

bolus, le début de l'action de la lidocaïne est généralement observé dans les 2 minutes, avec une durée d'action de 10 à 20 minutes. Si une perfusion continue est utilisée sans dose bolus initiale, il peut falloir jusqu'à une heure pour atteindre des niveaux thérapeutiques. Les injections intramusculaires peuvent être administrées toutes les 1,5 heures, bien que cette méthode soit moins pratique en raison des défis liés à la surveillance et à l'ajustement des doses (Tetzlaff, 2010).

- *Distribution*

Après absorption, la lidocaïne se redistribue rapidement du plasma vers les organes hautement perfusés tels que les reins, le foie, les poumons et le cœur. Elle est largement distribuée dans les tissus corporels et a une forte affinité pour les graisses et les tissus adipeux. La lidocaïne est liée aux protéines plasmatiques, principalement à l'AAG. Il a été observé que la liaison de la lidocaïne à l'AAG est variable et dépendante de la concentration, et peut être plus élevée chez les chiens présentant des maladies inflammatoires. La lidocaïne se retrouve également dans le lait, avec un Vd apparent rapporté de 4,5 L/kg chez le chien (Sellers *et al.*, 2009).

- *Biotransformation et Elimination*

La lidocaïne est rapidement métabolisée dans le foie en métabolites actifs, principalement le monoéthylglycinexylidide et le glycinexylidide. La demi-vie terminale de la lidocaïne est de 0,9 heure chez le chien. Les demi-vies de la lidocaïne et de ses métabolites peuvent être prolongées en cas d'insuffisance cardiaque ou de maladie hépatique. Moins de 10 % d'une dose parentérale de lidocaïne est excrétée inchangée dans l'urine (Tetzlaff, 2010).

Les anesthésiques locaux sont généralement peu solubles dans l'eau, ce qui limite leur excrétion rénale sous forme inchangée. Les métabolites hydrolysés des anesthésiques liés aux esters sont principalement excrétés dans l'urine. De même, les métabolites des anesthésiques liés aux amides sont éliminés dans l'urine ou la bile. Un pourcentage relativement faible des anesthésiques locaux de type amide est excrété inchangé dans l'urine (4-7 % pour la lidocaïne chez les humains, et 1,7-2,9 % pour les chevaux) (Engelking *et al.*, 1987 ; Reynolds, 1971 ; Rowland *et al.*, 1971).

#### **d. Toxicité**

- *Effet sur système cardiovasculaire*

La lidocaïne, en tant qu'anesthésique local, peut influencer significativement le système cardiovasculaire. À des doses thérapeutiques, elle a un effet stabilisant sur les membranes des cellules cardiaques, ce qui peut prolonger la période réfractaire et diminuer l'excitabilité des tissus cardiaques. Cela permet de contrôler les arythmies cardiaques, notamment les arythmies ventriculaires. Toutefois, à des doses toxiques, la lidocaïne peut entraîner des effets indésirables tels que des arythmies graves, une diminution de la contractilité myocardique et, potentiellement, un arrêt cardiaque. Les effets toxiques cardiovasculaires incluent la vasodilatation, qui peut provoquer une hypotension sévère, ainsi que des bradycardies et des blocs cardiaques (Kalichman, 1993 ; Yang *et al.*, 2011).

- *Effets sur le système respiratoire*

La lidocaïne peut également affecter la fonction respiratoire, surtout à des doses élevées. Chez les animaux, une dépression respiratoire peut survenir en raison de l'effet anesthésiant de la lidocaïne sur le système nerveux central. Cette dépression est généralement dose-dépendante, et une surdose peut provoquer une insuffisance respiratoire nécessitant une intervention médicale d'urgence. Les signes cliniques incluent la dyspnée, la cyanose et la tachypnée, qui peuvent évoluer vers une dépression respiratoire sévère si les doses administrées ne sont pas contrôlées adéquatement. En cas de toxicité aiguë, une apnée et une insuffisance respiratoire complète peuvent se développer, nécessitant une ventilation assistée immédiate (Selander, 1993 ; Yamashita *et al.*, 2003).

- *Effets sur la fonction rénale et hépatique*

La lidocaïne est métabolisée au niveau hépatique en divers métabolites, dont certains ont une activité pharmacologique. Une altération de la fonction hépatique, telle qu'une hépatite ou une cirrhose, peut réduire la capacité du foie à métaboliser la lidocaïne, entraînant une accumulation du médicament dans l'organisme. Cette accumulation peut augmenter le risque de toxicité systémique, notamment des effets neurologiques et cardiovasculaires. Les signes de toxicité hépatique incluent des élévations des enzymes hépatiques (comme l'alanine aminotransférase et l'aspartate aminotransférase) et des anomalies dans les tests de la fonction hépatique (Kalichman, 1993 ; Perez-Castro *et al.*, 2009).

Les métabolites de la lidocaïne sont excrétés principalement par les reins. En cas de fonction rénale altérée, la clairance des métabolites peut être diminuée, ce qui peut entraîner une accumulation de ces substances et une toxicité accrue. Bien que la lidocaïne ne soit pas directement néphrotoxique, une insuffisance rénale peut conduire à des niveaux plus élevés de lidocaïne et de ses métabolites dans le plasma, augmentant ainsi le risque de toxicité systémique. La surveillance de la fonction rénale est donc importante lors de l'administration de lidocaïne, surtout chez les animaux présentant des troubles rénaux (Kalichman, 1993 ; Perez-Castro *et al.*, 2009).

- *Effets sur le SNC*

La lidocaïne exerce des effets marqués sur le SNC. À des doses thérapeutiques, elle produit une analgésie locale en bloquant les canaux sodiques neuronaux, inhibant ainsi la propagation des potentiels d'action le long des nerfs. Cependant, des concentrations élevées peuvent entraîner des effets toxiques sur le SNC, tels que des tremblements, des convulsions, et même un coma. Ces effets toxiques sont attribuables à l'inhibition excessive de l'activité neuronale, qui perturbe les fonctions normales du SNC. Les signes précoces de toxicité incluent des vertiges, des acouphènes, une agitation et une désorientation, suivis de manifestations plus sévères telles que des convulsions et une dépression centrale progressive pouvant mener au coma et à l'arrêt respiratoire (Auroy *et al.*, 2002 ; Perez-Castro *et al.*, 2009).

- *Effets sur les foeti et femelles gestantes*

L'utilisation de la lidocaïne chez les femelles gestantes et les fœtus doit être abordée avec précaution. La lidocaïne traverse la barrière placentaire et peut atteindre le fœtus, où elle peut potentiellement provoquer des effets toxiques. Les études montrent que bien que la lidocaïne soit utilisée en pratique clinique pour les anesthésies péridurales chez les femelles gestantes, une surveillance étroite est nécessaire pour éviter des concentrations plasmatiques fœtales élevées, qui peuvent entraîner une dépression respiratoire et des effets sur le SNC chez le nouveau-né. Une étude de Papich (Papich et Davis, 1986) a classé la lidocaïne en catégorie B pour l'utilisation pendant la gestation en médecine vétérinaire, ce qui signifie que les études sur les animaux n'ont pas montré de risques pour le fœtus, mais qu'il n'existe pas d'études adéquates et bien contrôlées chez les femmes enceintes. Néanmoins, une utilisation prudente est recommandée pour éviter des concentrations élevées, qui pourraient compromettre la perfusion utéro-placentaire et ainsi affecter le développement fœtal (Eggleston et Lush, 1996 ; Plumb, 2011, p. 2108 ; Poppers et Mastro, 1969).

- *Spécificité chien/chat*

Chez les chiens et les chats, les effets de la lidocaïne peuvent présenter des spécificités notables. Par exemple, les chats sont plus susceptibles de développer des effets indésirables tels que la méthémoglobinémie après une exposition à la lidocaïne, surtout lorsqu'elle est administrée topiquement. Cette condition se caractérise par une oxydation de l'hémoglobine qui ne peut plus transporter l'oxygène, entraînant une hypoxie tissulaire. Les signes cliniques incluent une cyanose, une dépression, une tachycardie, et dans les cas sévères, un coma et la mort. Les chiens, quant à eux, peuvent présenter une plus grande sensibilité aux effets cardiotoxiques de la lidocaïne, nécessitant une prudence accrue lors de son administration. Ils peuvent également montrer des signes de toxicité du SNC plus prononcés, tels que des tremblements et des convulsions, à des doses plus faibles comparativement à d'autres espèces (Poppers et Mastro, 1969 ; Wilkie et Kirby, 1988).

## **4. Narcotiques, agents inducteurs et de maintenance**

### **A. Propofol**

#### ***a. Indications usage vétérinaire***

Le propofol est un hypnotique utilisé par voie intraveineuse uniquement. Il est employé pour l'induction et la maintenance de l'anesthésie. Il est important de noter que le propofol n'a pas de propriétés analgésiques ; toute intervention chirurgicale douloureuse doit donc être accompagnée d'une analgésie appropriée dans le protocole. Ce médicament est l'un des anesthésiques les plus utilisés en médecine vétérinaire en raison de la rapidité de son induction et de son élimination rapide, permettant une reprise de conscience rapide de l'animal. De plus, les effets post-opératoires sont faibles ; on ne retrouve pas d'effets euphorisants, excitants ou émétiques (Kay et Rolly, 1977).



### ***b. Mécanisme d'action***

Le propofol agit principalement en augmentant l'activité inhibitrice du neurotransmetteur GABA sur les récepteurs GABA<sub>A</sub>, ce qui entraîne une hyperpolarisation de la membrane neuronale, réduisant ainsi leur excitabilité et produisant l'effet souhaité (Ying et Goldstein, 2005).

De plus, le propofol possède une action indirecte sur les récepteurs NMDA. L'activité agoniste du GABA entraîne une diminution de l'excitabilité neuronale ainsi qu'une inhibition de la libération de glutamate, un neurotransmetteur excitateur agissant sur les récepteurs NMDA. Cela explique l'action inhibitrice du propofol sur la neurotransmission excitatrice (Orser *et al.*, 1995).

### ***c. Pharmacocinétique***

- *Absorption*

Le propofol est uniquement adapté pour une administration intraveineuse en raison de son goût amer et de sa faible biodisponibilité orale, due à un fort effet de premier passage hépatique (>90%) (Raouf *et al.*, 1996). La voie intraveineuse étant la seule voie d'administration appropriée, la phase d'absorption est considérée comme virtuelle et l'absorption est totale.

- *Distribution*

Après administration intraveineuse, le propofol se lie largement aux protéines plasmatiques (principalement l'albumine) et aux érythrocytes. La fraction libre est estimée entre 1,2 et 1,7% (Mazoit et Samii, 1999). Le propofol traverse facilement la barrière hémato-encéphalique grâce à sa liposolubilité et son état non ionisé (Plumb, 2011, p. 3045), entraînant ainsi une perte rapide de conscience. La rapidité de l'induction dépend des caractéristiques hémodynamiques du patient, notamment le débit cardiaque. Les études indiquent une demi-vie de distribution de 1,8 à 4,7 minutes, avec les premières apparitions de propofol dans les 30 secondes post-administration (Tarr *et al.*, 1933). Bien que la fraction libre dans le plasma soit d'environ 1,5%, la fraction libre de propofol dans le liquide cérébro-spinal est d'environ 31% (Dawidowicz *et al.*, 2003).

En raison de son administration en bolus et de sa forte liposolubilité, après avoir produit son effet initial sur le SNC, le propofol se redistribue rapidement vers d'autres compartiments (tissus adipeux et autres organes) via la circulation sanguine, expliquant ainsi son grand Vd apparent, de l'ordre de 17,9 L/kg (Zoran *et al.*, 1993), et la courte durée de son action avec une dissipation rapide des effets anesthésiques. En effet, on considère qu'après un simple bolus, sa durée d'action excède rarement 5 minutes (Plumb, 2011, p. 3045).

- *Métabolisme*

Le foie est le principal site de métabolisme du propofol, avec environ 70% du propofol total conjugué en propofol glucuronide par l'uridine 5'-diphosphate glucuronosyltransférase. Environ 29% du propofol est hydroxylé en 2,6-diisopropyl-1,4-quinol (4-hydroxypropofol) (Court *et al.*, 2001). Les principaux isoenzymes cytochromes P450 impliqués sont CYP2B6 et, dans une moindre mesure, CYP2C9 (Shioya *et al.*, 2011).

Les métabolites du propofol, tels que 4-(2,6-diisopropyl-1,4-quinol)-sulfate et 1-(2,6-diisopropyl-1,4-quinol)-glucuronide, ne possèdent pas d'activité hypnotique (Mikstacki *et al.*, 2013). Le foie est très efficace dans le métabolisme du propofol, avec un taux d'extraction sanguine de 90%, et une clairance moyenne de 2,2 L/min (Sahinovic *et al.*, 2018).

En raison de cette efficacité, le métabolisme du propofol dépend de la perfusion hépatique maintenue, toute diminution du flux sanguin hépatique entraînant une diminution du taux métabolique du propofol (D. Takizawa *et al.*, 2005). Les reins contribuent également de manière significative au métabolisme du propofol, avec un taux d'extraction de 60-70% (Hiraoka *et al.*, 2005 ; Daisuke Takizawa *et al.*, 2005). Les intestins et les poumons jouent un rôle mineur dans ce métabolisme, bien que leur contribution soit encore débattue (Dawidowicz *et al.*, 2000 ; He *et al.*, 2000).

- *Elimination*

Après métabolisation, environ 88% du propofol est excrété dans les urines dans les 5 jours suivant son administration. Moins de 0,3% du propofol administré est excrété sous forme inchangée (Simons *et al.*, 1988). Les métabolites phénoliques peuvent rarement (moins de 1% des cas) provoquer une coloration verte de l'urine (Shioya *et al.*, 2011). Le propofol est également excrété par voie respiratoire, mais en quantités extrêmement faibles (Takita *et al.*, 2007).

La demi-vie d'élimination du propofol chez le chien est d'environ 1,4 heures (Plumb, 2011, p. 3046). Cette rapide élimination contribue à la dissipation rapide des effets anesthésiques après l'administration en bolus.

#### **d. Toxicité**

- *Effet sur système cardiovasculaire*

Le propofol entraîne une diminution marquée de la pression artérielle associée à une diminution de la résistance vasculaire systémique et du débit cardiaque. Cela peut conduire à une hypotension modérée, surtout chez les patients présentant une hypovolémie, une insuffisance cardiaque ou les patients gériatriques (Goodchild et Serrao, 1989 ; Pagel *et al.*, 1998).

L'injection de propofol n'induit cependant pas d'augmentation réflexe de la fréquence cardiaque. Il est donc crucial de porter une attention particulière à l'utilisation concomitante de molécules ayant une action dépressive sur le système cardiovasculaire, telles que les opioïdes, pendant l'induction (Goodchild et Serrao, 1989 ; Pagel *et al.*, 1998).

- *Effets sur le système respiratoire*

Le propofol induit une dépression ventilatoire, parfois associée à une apnée post-induction avec cyanose transitoire. L'incidence de l'apnée semble liée à la vitesse d'administration et à la dose administrée. Il est donc important de titrer le propofol de manière à obtenir les effets désirés tout en limitant les risques d'apnée (Blouin *et al.*, 1993 ; Goodman *et al.*, 1987 ; Muir et Gadawski, 1998).

Le propofol réduit également la réactivité des centres respiratoires à l'hypoxémie et à l'augmentation de la PaCO<sub>2</sub>. Cet effet peut être potentialisé par l'utilisation concomitante d'opioïdes. Par conséquent, l'utilisation de propofol doit toujours être réalisée avec prudence, en assurant une source d'oxygène et en ayant la possibilité d'une intubation trachéale si nécessaire (Blouin *et al.*, 1993 ; Goodman *et al.*, 1987 ; Muir et Gadawski, 1998).

- *Effets sur la fonction rénale et hépatique*

Les études menées sur le chien ne permettent pas de mettre en évidence de modifications de la fonction hépatique ou rénale lors de l'administration de propofol (Chang *et al.*, 2011 ; Haberer *et al.*, 1993).

- *Effets sur le SNC*

À l'image des barbituriques, le propofol réduit la pression de perfusion intracrânienne et les besoins métaboliques cérébraux en oxygène, ce qui peut entraîner une diminution de la pression intracrânienne (Artru *et al.*, 1992). Les conséquences de cette diminution de la pression de perfusion peuvent être graves si la pression intracrânienne initiale du patient est élevée.

Cependant, l'administration de propofol n'altère pas la qualité de l'autorégulation métabolique cérébrale en réponse à des variations de la PaCO<sub>2</sub> (Artru *et al.*, 1992). Le propofol peut donc ajuster la consommation en dioxygène en fonction des besoins cérébraux.

Il représente ainsi une bonne option pour les chirurgies intracrâniennes chez le chien. Le propofol possède également des propriétés anticonvulsivantes intéressantes, notamment dans le traitement des crises réfractaires, grâce à son effet dépresseur sur le système nerveux central (Cheng *et al.*, 1996 ; Steffen et Grasmueck, 2000).

- *Effets sur les foeti*

Le propofol traverse la barrière placentaire et atteint la circulation fœtale rapidement, généralement en moins de 2 minutes (Andaluz *et al.*, 2003). Cependant, la concentration plasmatique maternelle reste toujours supérieure à celle des fœtus. Il est à noter que la liaison aux protéines plasmatiques est plus faible chez le fœtus, ce qui entraîne une fraction libre, et donc pharmacologiquement active, plus importante que chez la mère.

Une étude a montré que les seuls deux anesthésiques inducteurs associés à un taux de mortalité des chiots plus faible après césarienne étaient l'isoflurane et le propofol (Doebeli *et al.*, 2013).

- *Spécificité chien/chat*

Les chats présentent une activité de glucuroconjugaison bien moins efficace. Étant donné que le propofol est inactivé par cette voie de métabolisme, les perfusions de propofol supérieures à 30 minutes peuvent induire une accumulation de la molécule dans les tissus. Cette accumulation peut alors augmenter le délai de récupération post-anesthésique.

Deux études mettent en évidence des résultats différents quant à la possibilité d'induire des dommages oxydatifs avec des administrations répétées de propofol sur plusieurs jours chez le chat. Cela pourrait entraîner une augmentation de la formation de corps de Heinz, le développement d'œdème facial, d'anorexie, de diarrhée. Cependant, à faible dose et avec des durées d'action courtes, aucun effet secondaire notable n'a pu être mis en évidence dans cette espèce (Andress *et al.*, 1995 ; Bley *et al.*, 2007 ; Cleale *et al.*, 2009).

Chez le chien, une augmentation du temps de récupération a été mise en évidence chez les Greyhounds, bien que les doses recommandées pour l'induction restent les mêmes (Zoran *et al.*, 1993).

## **B. Alfaxalone**

### ***a. Indications usage vétérinaire***

L'alfaxalone est une molécule stéroïde neuroactive dérivée de la progestérone, dont les propriétés anesthésiques ont été décrites pour la première fois dans les années 1970 (Child *et al.*, 1971). Il est utilisé principalement par voie intraveineuse pour l'induction et la maintenance de l'anesthésie, mais peut également être administré par voie intramusculaire pour des effets sédatifs légers à modérés. L'alfaxalone ne possède pas d'effet analgésique significatif à des doses cliniques, ce qui nécessite l'utilisation d'analgésiques complémentaires en fonction de la nature de l'intervention chirurgicale (Ferré *et al.*, 2006 ; Hall, 1972).

### ***b. Mécanisme d'action***

L'alfaxalone agit principalement en modulant les récepteurs GABA<sub>A</sub>. En se liant à ces récepteurs, l'alfaxalone augmente la conduction des ions chlorure à travers la membrane cellulaire, entraînant ainsi une hyperpolarisation de la membrane postsynaptique. Cette hyperpolarisation élève le seuil d'excitabilité des neurones, les rendant moins susceptibles de générer des impulsions nerveuses, ce qui conduit à une dépression du système nerveux central et à la perte de conscience souhaitée. À des concentrations plus élevées, l'alfaxalone agit comme un agoniste complet des récepteurs GABA, de manière similaire aux barbituriques (Cottrell *et al.*, 1987).

### ***c. Pharmacocinétique***

#### **• Absorption**

La voie intramusculaire présente un délai de latence plus long entre l'injection et l'apparition des effets recherchés comparé à l'administration intraveineuse. Une étude sur l'alfaxalone administré par voie intramusculaire chez le chat indique une biodisponibilité proche de 95%. Lorsque la voie intraveineuse est utilisée, l'absorption est totale et les effets apparaissent très rapidement (Rodrigo-Mocholí *et al.*, 2018).

- *Distribution*

Lors de l'injection intramusculaire, le Vd a été évalué à  $1,94 \pm 0,63$  L/kg chez le chien. En revanche, pour l'injection intraveineuse, le Vd après des doses de 2 et 5 mg/kg est de 2,4 L/kg chez les chiens et de 1,8 L/kg chez les chats (Whittem *et al.*, 2008).

Les valeurs sont relativement proches, que l'administration soit intramusculaire ou intraveineuse, ce qui est attribuable à la liposolubilité importante de l'alfaxalone, facilitant son passage à travers les membranes biologiques.

- *Métabolisme*

Le métabolisme de l'alfaxalone repose principalement sur la fonction hépatique, avec une biotransformation de phase I par le cytochrome P450 et une conjugaison en phase II. Les métabolites formés chez le chien et le chat sont très similaires. Chez les chats, les métabolites incluent le sulfate d'alfaxalone et le glucuronide d'alfaxalone, tandis que chez les chiens, seul le glucuronide d'alfaxalone est observé (Whittem *et al.*, 2008).

- *Elimination*

Les métabolites sont éliminés par les voies fécale et urinaire.

Chez les chats, la  $t_{1/2}$  est d'environ 45 minutes pour une dose de 5 mg/kg, avec une clairance plasmatique moyenne de  $25,1 \pm 7,6$  mL/kg/min (Whittem *et al.*, 2008). Chez les chiens, la demi-vie est d'environ 25 minutes pour une dose de 2 mg/kg, et la clairance plasmatique est de  $59,4 \pm 12,9$  mL/kg/min (Ferré *et al.*, 2006).

Les résultats chez les Greyhounds non prémédiqués sont similaires à ceux observés chez les Beagles, tandis que les Greyhounds prémédiqués présentent une durée anesthésique environ cinq fois plus longue et une demi-vie d'élimination environ 19% plus longue, avec une clairance réduite d'environ 24 % (Pasloske *et al.*, 2009).

#### **d. Toxicité**

- *Effet sur le système cardiovasculaire*

L'administration d'alfaxalone chez le chien et le chat entraîne une dépression du système cardiovasculaire, caractérisée par une diminution de la pression artérielle, du débit cardiaque et de la fréquence cardiaque.

Ces effets sont observés à des doses de 15 à 50 mg/kg. La dépression cardiovasculaire est due à une vasodilatation importante et à une action inotrope négative modérée de l'alfaxalone. Cependant, à des doses cliniquement pertinentes (2 mg/kg chez le chat et 5 mg/kg chez le chien), les paramètres cardiovasculaires restent relativement stables (Ferré *et al.*, 2006 ; Pasloske *et al.*, 2009).

- *Effet sur le système respiratoire*

L'alfaxalone induit une dépression respiratoire, avec des apnées comme effet secondaire le plus fréquent. Cette dépression est dose-dépendante et peut également se manifester par une diminution de la fréquence respiratoire, du volume minute, et de la pression partielle en oxygène artérielle, ainsi qu'une augmentation de la PaCO<sub>2</sub>.

Ces effets ont été notés à des doses de 50 mg/kg chez le chat et de 6 et 20 mg/kg chez le chien. Cependant, à des doses cliniquement pertinentes, ces effets respiratoires sont généralement modérés (Muir *et al.*, 2009, 2008).

- *Effet la fonction rénale et hépatique*

Les études sur les effets de l'alfaxalone sur la circulation rénale et hépatique sont limitées. Les études ont montré une altération transitoire de la fonction rénale chez le rat (Chen *et al.*, 1985 ; Petersen *et al.*, 1996), tandis qu'une étude chez le chien n'a pas observé de modification de la perfusion rénale (Patschke *et al.*, 1975).

Concernant la fonction hépatique, une étude chez les Greyhounds a révélé une réduction de la perfusion hépatique et de l'apport en oxygène (Thomson *et al.*, 1986). Étant donné le rôle central du cytochrome P450 dans la métabolisation de l'alfaxalone, une insuffisance hépatique pourrait potentiellement augmenter la durée de l'anesthésie (Sear et McGivan, 1981).

- *Effet sur le système nerveux central*

L'alfaxalone possède une action dépressive sur le système nerveux central, avec une diminution de l'activité cérébrale (réduction de l'activité de l'EEG), une diminution de la perfusion cérébrale, de la pression intracrânienne, ainsi qu'une réduction des besoins cérébraux en oxygène (Ambrisko *et al.*, 2011 ; Rasmussen *et al.*, 1978).

- *Effets sur les foeti*

L'équipe de A. Doebeli a comparé les effets post-anesthésiques de l'alfaxalone et du propofol lors de césariennes (Doebeli *et al.*, 2013). Les résultats ont montré que l'alfaxalone produisait des effets similaires ou meilleurs sur la mère et les chiots comparé au propofol. Bien que le taux de survie à 3 mois des chiots n'ait pas montré de différence significative entre les deux agents, l'utilisation de l'alfaxalone a permis une meilleure vitalité des chiots (évaluée par un scoring Apgar modifié) dans les 60 premières minutes de vie. Ces résultats font de l'alfaxalone une molécule viable pour l'anesthésie des chiennes gestantes (Conde Ruiz *et al.*, 2016 ; Metcalfe *et al.*, 2014).

## C. Kétamine

### a. Indications usage vétérinaire

La kétamine est une molécule dissociative utilisée en médecine vétérinaire par voie intramusculaire ou intraveineuse. Les effets recherchés par son utilisation sont principalement de deux natures : la narcose (pour l'induction et le maintien de l'anesthésie) et l'anti-hyperalgie (Mion et Villeveille, 2013 ; Plumb, 2011, p. 2000 ; Strigo *et al.*, 2005).

La kétamine présente également des propriétés anti-inflammatoires et anti-pro-inflammatoires, ce qui renforce son intérêt dans le cadre des protocoles multimodaux d'analgésie et d'anesthésie. Elle est fréquemment associée à d'autres analgésiques, permettant ainsi de réduire les doses d'opioïdes nécessaires pour atteindre un effet analgésique optimal (Loix *et al.*, 2011).

### b. Mécanisme d'action

La kétamine est un anesthésique dissociatif dont l'action principale repose sur son interaction avec les récepteurs du NMDA, des récepteurs au glutamate. La liaison de la kétamine au site de la phéncyclidine sur ces récepteurs empêche la fixation du glutamate, un neurotransmetteur excitateur, provoquant ainsi une dépression du SNC. Cette inhibition des récepteurs NMDA est à la base des effets anti-hyperalgiques de la kétamine, notamment en réduisant le phénomène de "wind-up" ou amplification de la douleur post-synaptique (Annetta *et al.*, 2005 ; Reich et Silvy, 1989).

Cependant, la kétamine ne se limite pas à l'inhibition des récepteurs NMDA. Elle exerce également des effets sur d'autres récepteurs indépendants du glutamate, tels que les récepteurs opioïdes ( $\mu$ ,  $\delta$  et  $\kappa$ ), ainsi que sur des récepteurs monoaminergiques (notamment ceux impliqués dans la noradrénaline, la dopamine et la sérotonine) et muscariniques, ce qui contribue à son effet analgésique et aux symptômes anticholinergiques observés (bronchodilatation, sympathomimétique) (Annetta *et al.*, 2005 ; Hirota et Lambert, 1996 ; Hustveit *et al.*, 1995).

De plus, la kétamine interagit avec des canaux ioniques voltage-dépendants, comme les canaux calciques, sodiques et potassiques, ce qui ajoute à la complexité de son mécanisme d'action. Ces interactions supplémentaires avec les systèmes de neurotransmission expliquent les effets anesthésiques et analgésiques multiples de la kétamine, la différenciant des autres agents anesthésiques injectables qui, eux, agissent principalement via les récepteurs GABA (Annetta *et al.*, 2005).

### c. Pharmacocinétique

#### • Absorption

L'administration de la kétamine par voie intra-musculaire entraîne une absorption rapide, avec un pique de concentration plasmatique dans les 10min post-injection ainsi qu'une biodisponibilité à hauteur de 92% chez le chat (Baggot et Blake, 1976).

Par voie intraveineuse, l'absorption est totale et les effets apparaissent très rapidement, en une minute environ (Grimm *et al.*, 2015, p. 283).

- *Distribution*

La kétamine se distribue rapidement dans tous les tissus corporels, avec des concentrations élevées dans le cerveau, le foie, les poumons et les tissus adipeux (Plumb, 2011, p. 2001). En raison de sa liposolubilité élevée et de sa liaison modérée aux protéines plasmatiques (environ 37 à 53 % chez le chat et jusqu'à 53 % chez le chien), la kétamine se redistribue largement vers les tissus périphériques (Plumb, 2011, p. 2001). Le Vd de la kétamine est de 2,1 L/kg, ce qui reflète sa large distribution dans les tissus.

Le Vd semble être similaire chez le chien et le chat et de l'ordre de 55% du poids corporel. Le Vd des métabolites des deux principaux métabolites de la kétamine est de l'ordre de 60% (Kaka et Hayton, 1980).

- *Métabolisme*

Chez la plupart des espèces, la kétamine est principalement métabolisée dans le foie par déméthylation en norkétamine, un métabolite actif qui conserve 10 à 30 % de l'activité de la kétamine parentale et contribue à ses effets analgésiques (Plumb, 2011, p. 2001). Ensuite, la norkétamine est hydroxylée et conjuguée à des métabolites glucuronidés inactifs et hydrosolubles, qui sont excrétés par les reins. Chez le chat, contrairement aux autres espèces, la kétamine est excrétée quasiment inchangée dans l'urine, avec peu de transformation en métabolites (Hanna *et al.*, 1988 ; White *et al.*, 1982)

- *Elimination*

Les métabolites de la kétamine sont principalement excrétés par voie rénale et fécale. Chez le chien, la demi-vie d'élimination de la kétamine est d'environ 61,3 minutes, et la clairance plasmatique est de 39,5 mL/min/kg. La clairance dépassant la perfusion hépatique normale, cela suggère que d'autres organes, tels que les reins, participent également à l'élimination de la kétamine (Kaka et Hayton, 1980).

#### **d. Toxicité**

- *Effet sur le système cardiovasculaire*

L'administration de kétamine entraîne une stimulation de l'activité cardiaque, se traduisant par une augmentation de la pression artérielle, de la fréquence cardiaque, du débit cardiaque et des besoins en oxygène des cellules myocardiques (Haskins *et al.*, 1985). La kétamine possède également une action inotrope négative sur le cœur, normalement compensée par la stimulation du système orthosympathique chez les patients sains. La kétamine entraîne aussi une augmentation de la concentration plasmatique en catécholamines, principalement la noradrénaline, due à son action inhibitrice sur les récepteurs cholinergiques (muscariniques et nicotiques) (Wong et Jenkins, 1974).



Chez les patients cardiaques sévères, moins tolérants à une augmentation de l'activité cardiaque, l'administration de kétamine peut entraîner une diminution de la pression artérielle systémique et du débit cardiaque. En raison de réserves en catécholamines plus faibles et d'un baroréflexe défaillant, l'effet inotrope négatif de la kétamine peut aggraver la condition du patient (Wong et Jenkins, 1974).

- *Effet sur le système respiratoire*

Contrairement à d'autres anesthésiques injectables, la kétamine ne provoque pas de dépression respiratoire significative et maintient la fraction expirée en dioxyde de carbone ainsi que la fréquence respiratoire (Soliman *et al.*, 1975). Elle modifie cependant le pattern respiratoire, avec une augmentation du temps inspiratoire et une diminution du temps expiratoire (Jaspar *et al.*, 1983).

La kétamine possède également un effet bronchodilatateur (Hirshman *et al.*, 1979). Cependant, elle augmente la salivation et les sécrétions des voies respiratoires, ce qui justifie une intubation endotrachéale pour prévenir les bronchopneumopathies par aspiration. L'utilisation de parasympholytiques tels que l'atropine peut également être envisagée pour réduire ces effets (Taylor et Towey, 1971).

- *Effet la fonction rénale et hépatique*

Les études indiquent que l'administration de kétamine en bolus itératifs n'altère pas la fonction rénale ou hépatique (Grimm *et al.*, 2015, p. 284).

Cependant, en cas d'insuffisance rénale, la concentration plasmatique de kétamine peut augmenter jusqu'à 20 % (Köppel *et al.*, 1990). Les métabolismes rénaux et hépatiques peuvent être affectés, avec une accumulation potentielle de la molécule et des effets sédatifs prolongés ou une altération de l'excrétion rénale chez le chat (Hatipoglu *et al.*, 2014 ; Köppel *et al.*, 1990).

- *Effet sur le système nerveux central*

La kétamine exerce une dépression du système nerveux central, principalement par son action sur les récepteurs NMDA, entraînant une augmentation du flux sanguin cérébral qui peut conduire à une augmentation de la pression intracrânienne (Dawson *et al.*, 1971 ; Reich et Silvey, 1989). Cette augmentation peut être atténuée par une ventilation contrôlée avec une fréquence respiratoire stable ou par l'association avec des benzodiazépines (Takeshita *et al.*, 1972).

Les EEG montrent des patterns épileptiformes après l'administration de kétamine, bien que la kétamine n'influence pas le seuil de dépolarisation et présente une activité neuroprotectrice (Celesia *et al.*, 1975 ; Reder *et al.*, 1980).

Des réveils dysphoriques et des réponses inappropriées à certains stimuli (allodynie) peuvent être observés lors d'anesthésie impliquant la kétamine (Reich et Silvey, 1989).

- *Effets sur les foeti*

La kétamine traverse la barrière placentaire et accède à la circulation foétale. Dans une étude portant sur les réflexes neurologiques des chiots nés par césarienne, l'induction par kétamine n'a pas affecté le taux de mortalité des chiots, mais a entraîné une dépression des réflexes neurologiques comparativement aux autres inducteurs utilisés (Luna *et al.*, 2004).

Pour les animaux, le classement Papich (Papich et Davis, 1986) classe ce médicament comme classe B (sûr pour une utilisation si utilisé avec prudence. Les études chez les animaux de laboratoire ont peut-être révélé certains risques, mais ces médicaments semblent sûrs chez les chiens et les chats ou ces médicaments sont sûrs s'ils ne sont pas administrés lorsque l'animal est proche du terme) (Plumb, 2011, p. 2003).

## **D. Isoflurane**

### ***a. Indications usage vétérinaire***

Les anesthésiques inhalés sont largement utilisés en médecine vétérinaire pour le maintien de la narcose per-opératoire. À l'inverse des autres agents anesthésiques présentés dans cette thèse, leur administration est réalisée principalement via une sonde endotrachéale, permettant leur transport jusqu'aux poumons. L'isoflurane est le chef de file de ces agents, suivi de près par le sévoflurane. Comparé aux anesthésiques plus anciens comme l'halothane ou le méthoxyflurane, l'isoflurane présente des effets moins déprimeurs sur le myocarde et moins de sensibilisation aux catécholamines, ce qui le rend plus sûr pour les patients atteints de maladies hépatiques ou rénales (Grimm *et al.*, 2015, p. 314).

### ***b. Mécanisme d'action***

Le mécanisme d'action de l'isoflurane n'est pas totalement élucidé. Cependant, plusieurs mécanismes semblent être impliqués dans l'induction de la narcose. Il semble que les récepteurs GABA<sub>A</sub> soient le site d'action majeur de cet anesthésique halogéné, mais les récepteurs NMDA ainsi que les canaux potassiques jouent également un rôle. Les anesthésiques inhalés agissent en interférant avec le fonctionnement des cellules nerveuses dans le cerveau, probablement en modifiant la matrice lipidique de la membrane. Les effets pharmacologiques clés de l'isoflurane incluent la dépression du système nerveux central, la dépression des centres régulateurs de la température corporelle, l'augmentation du flux sanguin cérébral, la dépression respiratoire, l'hypotension, la vasodilatation, la dépression myocardique (moindre qu'avec l'halothane) et la relaxation musculaire (Brosnan *et al.*, 2006 ; Grimm *et al.*, 2015, p. 314).

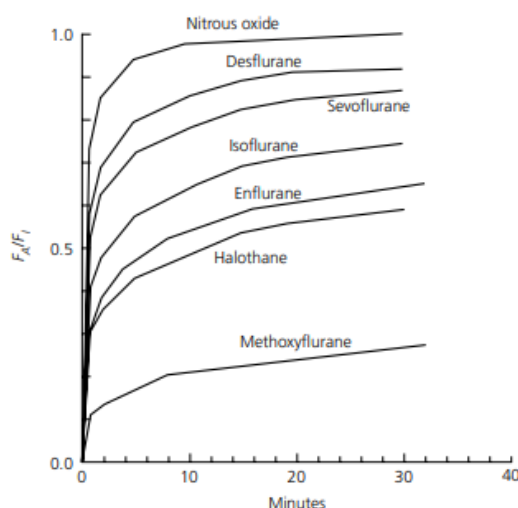
### c. Pharmacocinétique

- Absorption

Comme pour l'ensemble des anesthésiques inhalés, l'isoflurane suit un schéma d'absorption assez caractéristique (Figure 2). On a dans un premier temps une augmentation rapide de la concentration en anesthésique dans les alvéoles due à la ventilation pulmonaire, suivie d'une diminution de la vitesse d'augmentation lorsque le sang commence à absorber l'anesthésique. Ce processus perdure jusqu'à ce que la concentration dans les alvéoles se rapproche de la concentration inspirée, signant alors une stabilisation de la concentration plasmatique. L'atteinte du plateau en question est atteinte relativement rapidement, en quelques minutes.

Cependant de nombreux paramètres influent sur l'absorption par voie inhalée ce qui rend particulièrement délicate son estimation. Pour n'en citer que certains on retrouve la ventilation à l'échelle alvéolaire, la concentration inspirée, la solubilité du gaz dans le sang ou encore le débit cardiaque. (Eger, 1992 ; Grimm *et al.*, 2015, p. 306)

**Figure 2 – Rapport de la concentration en anesthésique alvéolaire sur la fraction inspirée en fonction du temps (Duke-Novakovski *et al.*, 2016)**



**Figure 16.13** The rise in the alveolar ( $F_A$ ) anesthetic concentration toward the inspired ( $F_I$ ) concentration. Note the rise is most rapid with the least soluble anesthetic,  $N_2O$ , and slowest with the most soluble anesthetic, methoxyflurane. All data are from studies of humans. The curves are redrawn from Eger [1,414].

- Distribution

Parmi les anesthésiques volatils l'isoflurane possède un coefficient de partage sang-gaz qui est le plus faible de tous, ce qui explique sa rapidité d'induction/d'action. On remarque aussi que la solubilité de l'isoflurane pour les graisses est très importante, cet élément explique que les réveils soient plus longs chez les patients en surpoids par rapport aux autres étant donné le stockage lipidique (Grimm *et al.*, 2015, p. 300 ; Soares *et al.*, 2012).

### Figure 3 – Coefficient de partage des différents agents inhalés par espèces (Grimm *et al.*, 2015)

**Table 16.3** Blood/gas partition coefficients for desflurane, halothane, isoflurane, methoxyflurane, and sevoflurane in species of common clinical and/or research interest in veterinary medicine, including for comparison similarly derived values for humans.

	Desflurane	Halothane	Isoflurane	Methoxyflurane	Sevoflurane	Nitrous oxide
Cat	0.58	–	1.40	26.4	0.59	–
Cow	0.44	2.40 [415]	1.22	11.3	0.52	–
Dog	0.63	3.51 [415]	1.40	26.1	0.66	0.43 [416]
Goat	0.52	–	1.37	13.0	0.56	–
Horse	0.54	1.77 [415]	1.13	13.0	0.65	–
Pig	0.50	–	1.07	11.1	0.52	–
Rat	0.61	6.56 [417]	1.41	17.7	0.74	–
Rabbit	0.72	4.36 [418]	1.37	25.0	0.70	–
Sheep	0.50	–	1.24	13.2	0.56	–
Human	0.50	2.54 [417]	1.32	14.3	0.64	0.41 [416]

Values are taken mostly from the 2012 reported work of Soares *et al.* [419] except where indicated. Values are reported for 37°C. A dash indicates the value was not found.

- *Métabolisme et Elimination*

L'isoflurane est très résistant à la méabolisation étant donné qu'on estime une production d'environ 0.2% de formation de métabolite à partir de ce dernier (principalement en fluorures inorganiques). La méabolisation est majoritairement hépatique. La quasi-totalité de l'isoflurane est excrétée de manière inchangée par les poumons (ANSES, 2021 ; Plumb, 2011, p. 1993).

#### **d. Toxicité**

- *Effet sur le système cardiovasculaire*

L'administration d'isoflurane entraîne une diminution du débit cardiaque, dont l'intensité est dose-dépendante (Merin *et al.*, 1991 ; Pagel *et al.*, 1991a ; Picker *et al.*, 2001). Cette baisse du débit cardiaque est principalement attribuée à une réduction du volume d'éjection systolique, due à une dépression dose-dépendante de la contractilité myocardique (inotropisme négatif) (Pagel *et al.*, 1993, 1991b). Cette diminution de la contractilité provoque une réduction du volume d'éjection systolique à mesure que la concentration en isoflurane augmente.

Chez le chien, une augmentation de la fréquence cardiaque est généralement observée lorsque les concentrations en isoflurane deviennent importantes. Cette augmentation est vraisemblablement due à une activité vagolytique propre à cette espèce, différente de celle observée chez d'autres espèces. Contrairement à l'halothane, qui n'altère pas significativement la fréquence cardiaque chez l'homme, l'isoflurane peut causer une tachycardie en fonction de la dose administrée et du degré de stimulation nociceptive (Picker *et al.*, 2001 ; Weiskopf *et al.*, 1991)

Les anesthésiques volatils, y compris l'isoflurane, provoquent également une chute dose-dépendante de la pression artérielle systémique (Frink *et al.*, 1992 ; Merin *et al.*, 1991 ; Mutoh *et al.*, 1997 ; Steffey et Howland, 1978, 1977). Cette hypotension est associée à une diminution du volume d'éjection systolique évoquée plus haut, mais elle est également en partie due à une réduction de la résistance vasculaire périphérique, phénomène observé plus nettement chez les chiens que chez les humains anesthésiés à l'isoflurane (Grimm *et al.*, 2015, p. 317). Les répercussions sur la pression artérielle peuvent être amplifiées par la nature de l'anesthésie et des variables telles que la ventilation assistée, qui peuvent affecter la fonction cardiovasculaire (Cullen et Eger, 1974).

En outre, les effets cardiovasculaires des agents volatils, dont l'isoflurane, peuvent varier en fonction de la durée de l'anesthésie (Dunlop *et al.*, 1987 ; Yamanaka *et al.*, 2001). Par exemple chez le cheval, des changements dans la fonction cardiaque et la fréquence cardiaque ont été observés après des anesthésies prolongées, bien que les causes de ces changements restent indéterminées. Ces modifications sont généralement mineures et n'ont pas de répercussions cliniques importantes pour les vétérinaires praticiens, à condition que l'anesthésie soit bien surveillée et ajustée en conséquence.

- *Effet sur le système respiratoire*

L'isoflurane exerce un effet dépressif sur la fonction respiratoire. Il se caractérise par une réduction progressive de la ventilation spontanée à mesure que la dose inhalée augmente, avec une diminution du volume courant et de la fréquence respiratoire. À des concentrations élevées, des arrêts respiratoires peuvent survenir aussi bien en médecine vétérinaire qu'en médecine humaine (Hirshman *et al.*, 1977 ; Knill *et al.*, 1983).

La dépression du système respiratoire va entraîner une diminution de la ventilation alvéolaire, résultant alors en une augmentation de la PaCO<sub>2</sub> (Grimm *et al.*, 2015).

L'isoflurane peut provoquer un bronchospasme par irritation des voies respiratoires supérieures, augmentant ainsi la résistance des voies respiratoires (Hirshman *et al.*, 1977 ; Knill *et al.*, 1983). Bien que l'halothane ait été historiquement le plus efficace des bronchodilatateurs parmi les anesthésiques inhalés, des études récentes montrent que l'isoflurane, le sévoflurane et le desflurane peuvent offrir une relaxation des muscles bronchiques au moins équivalente, voire supérieure (Habre *et al.*, 2001 ; Mazzeo *et al.*, 1996 ; Wiklund *et al.*, 1999). L'irritation des voies respiratoires pendant l'administration de l'isoflurane, particulièrement lors de l'induction, peut entraîner des réactions telles que la rétention respiratoire, la toux et le laryngospasme, menant à une désaturation en oxyhémoglobine artérielle (TerRiet *et al.*, 2000).

- *Effet la fonction rénale et hépatique*

Bien qu'il soit souvent rapporté que les anesthésiques volatils affectent négativement la fonction rénale, l'isoflurane semble avoir un impact minimal sur cette fonction (Bernard *et al.*, 1991 ; Gelman *et al.*, 1984a). En effet, les variations de la fonction rénale observées sont davantage liées à l'état d'hydratation de l'animal et aux changements hémodynamiques per-opératoires qu'à l'effet direct de l'isoflurane. La fluidothérapie et la prévention d'une réduction marquée du débit sanguin rénal sont des mesures efficaces pour atténuer ou compenser cette tendance à la diminution de la fonction rénale (Grimm *et al.*, 2015, p. 319).

Concernant la néphrotoxicité, bien que des intoxications aux fluorures aient été décrites dans des cas très rares chez l'homme, elles concernent principalement le sévoflurane (Miller *et al.*, 2024). À ce jour, aucun article en médecine vétérinaire ne met en avant une néphrotoxicité associée à l'isoflurane.

Des lésions hépatocellulaires peuvent être causées par tous les anesthésiques volatils puissants en réduisant le débit sanguin hépatique et l'apport en oxygène (Reilly *et al.*, 1985). Cependant, parmi les quatre anesthésiques volatils contemporains (isoflurane, sévoflurane, halothane, et desflurane),

les données disponibles indiquent que l'isoflurane est le plus efficace pour maintenir l'apport en oxygène au foie, et est donc le moins susceptible de provoquer des lésions hépatocytaires (Bernard *et al.*, 1991 ; Frink *et al.*, 1992 ; Gelman *et al.*, 1984b ; Merin *et al.*, 1991).

- *Effet sur le SNC*

Comme expliqué précédemment, les mécanismes d'action de l'isoflurane ne sont pas entièrement connus. Cependant, il est bien établi que l'isoflurane entraîne une dépression du SNC, affectant tant les fonctions somatiques que motrices. Lors de l'utilisation d'isoflurane et plus généralement d'anesthésiques volatils, plusieurs études ont observé une diminution du métabolisme cérébral, associée à une réduction de la consommation cérébrale en oxygène (Cucchiara *et al.*, 1974 ; Scheller *et al.*, 1990 ; Todd et Drummond, 1984).

En revanche, le débit sanguin cérébral a tendance à augmenter avec l'utilisation de l'isoflurane. Cet effet est probablement dû à une diminution des besoins en oxygène cérébral, en conjonction avec une vasodilatation cérébrale induite par l'anesthésique. De plus, l'inhalation d'isoflurane est associée à une augmentation de la pression intracrânienne chez les carnivores domestiques. Cette augmentation de la pression intracrânienne est corrélée à l'augmentation du débit sanguin cérébral et peut être maintenue relativement stable pour une concentration MAC donnée de l'anesthésique (Adams *et al.*, 1981 ; Scheller *et al.*, 1986).

- *Effet sur les foeti*

Plusieurs études se sont concentrées sur les protocoles anesthésiques lors de césariennes chez la chienne. Parmi ces différentes études, l'une d'entre elles (Moon *et al.*, 1998) a montré que parmi les anesthésiques volatils, l'isoflurane était le seul des agents volatils qui permettait une amélioration de la survie néonatale. De plus, l'isoflurane ainsi que le propofol ressortent comme étant les deux seuls anesthésiques permettant des taux de mortalité plus faible chez les chiots.

Une autre étude (Antończyk *et al.*, 2023) a mis en évidence des effets négatifs de l'isoflurane sur la vitalité des chiots nouveaux nés lors d'utilisation à des doses particulièrement élevées et pendant des périodes importantes. Ces études ont surtout mis en avant ces conséquences lors de césariennes réalisées chez les chiennes de format grande à géante chez qui la durée d'anesthésie était régulièrement plus longue. Dans ces espèces, le recours à une anesthésie épidurale prend tout son sens pour la diminution des doses anesthésiques.



# Deuxième partie : États pathologiques d'intérêt dans la pharmacocinétique des anesthésiques utilisés en médecine vétérinaires chez les carnivores domestiques

---

L'étude de l'influence des conditions pathologiques sur la pharmacocinétique des molécules anesthésiques est cruciale pour optimiser la sécurité et l'efficacité des protocoles anesthésiques chez les carnivores domestiques.

Les états pathologiques tels que l'insuffisance rénale, l'insuffisance hépatique, et l'insuffisance cardiaque modifient significativement les processus de métabolisme et d'élimination des médicaments, ce qui peut altérer leur pharmacocinétique et donc l'évolution de leurs concentrations dans le temps d'un animal à l'autre. Par exemple, une insuffisance rénale ou hépatique peut réduire l'élimination des molécules et entraîner leur accumulation en cas d'administration répétée, ce qui augmente le risque d'effets indésirables. De même, l'insuffisance cardiaque peut influencer la distribution et l'élimination des médicaments en modifiant le débit sanguin et la perfusion des organes. En outre, des états souvent considérés comme non pathologiques comme l'obésité et la gestation, bien qu'ils ne correspondent pas à des maladies en soi, peuvent également affecter la pharmacocinétique en modifiant le Vd et la métabolisation des anesthésiques.

Comprendre ces effets est essentiel pour adapter les doses et les choix thérapeutiques afin de minimiser les risques et d'assurer une anesthésie sûre et efficace. Cette approche permet de personnaliser les protocoles anesthésiques en fonction des besoins spécifiques de chaque patient, améliorant ainsi les résultats cliniques et réduisant les complications post-anesthésiques.

## 1. Insuffisance rénale

L'insuffisance rénale est une maladie relativement courante chez le chien et le chat et peut représenter des implications majeures pour leur santé étant donné que les fonctions assurées par le rein sont nombreuses et très importantes pour le fonctionnement de l'organisme (maintien de l'équilibre hydrique, électrolytique, assure l'élimination de nombreux déchets).

### A. Particularités physiopathologiques

L'insuffisance rénale peut se manifester sous deux formes principales : aiguë ou chronique, chez les humains comme chez les animaux. Les reins sont particulièrement vulnérables à l'ischémie et aux toxiques, en raison de leur importante perfusion sanguine, qui représente environ 20 % du débit



cardiaque, et de leur concentration élevée en néphrotoxines, notamment au niveau des cellules épithéliales (Grimm *et al.*, 2015, p. 687).

L'insuffisance rénale aiguë (IRA) se caractérise par une détérioration rapide de la fonction rénale, généralement survenant en quelques heures à quelques jours. Elle peut être causée par diverses conditions telles que les toxines, les infections, ou les états inflammatoires. En milieu périopératoire, des causes courantes incluent l'obstruction urétrale, la septicémie et les maladies infectieuses. L'IRA peut également résulter d'une anesthésie et d'une chirurgie (Polzin, 2011 ; Ross, 2011 ; Wagener et Brentjens, 2010).

L'IRA est souvent associée à des lésions toxiques ou ischémiques. Les reins, en raison de leur haute perfusion sanguine, sont particulièrement sensibles aux toxines et à l'ischémie. Les cellules épithéliales des tubules proximaux et de l'anse de Henlé sont souvent affectées, perturbant les fonctions métaboliques et conduisant à l'accumulation de toxines (Grimm *et al.*, 2015, p. 687). L'IRA se déroule en trois phases : initiation, maintien et récupération. Les causes de l'IRA sont généralement classifiées en pré-rénales, rénales intrinsèques ou post-rénales, bien que ces classifications ne soient pas strictes (ETTINGER *et al.*, 2016, p. 4650).

Contrairement à l'IRA, la maladie rénale chronique est progressive et irréversible, se développant sur une période prolongée, souvent de plusieurs mois à plusieurs années. La MRC résulte de la perte progressive des néphrons et de la diminution du DFG, entraînant une accumulation de substances normalement éliminées par les reins. Cette accumulation contribue au syndrome urémique, qui se manifeste par des déséquilibres électrolytiques, une anémie, des troubles neurologiques, gastro-intestinaux, ainsi que des complications métaboliques et osseuses (Polzin, 2011 ; Ross, 2011 ; Wagener et Brentjens, 2010).

Les reins ont également une fonction endocrine en métabolisant diverses hormones. Dans la MRC, des perturbations hormonales telles que la production réduite d'érythropoïétine et de calcitriol peuvent entraîner des complications comme l'anémie non régénérative et l'hyperparathyroïdie. Les mécanismes compensatoires, comme l'hypertrophie des néphrons restants, visent à maintenir une fonction rénale adéquate, mais peuvent aussi conduire à une hyperfiltration et à des lésions supplémentaires des néphrons. La prévalence des maladies rénales est estimée entre 0,5 % et 7 % chez les chiens et entre 1,6 % et 20 % chez les chats. Les causes de la MRC sont souvent plus complexes à déterminer que celles de l'IRA et restent parfois inconnues (ETTINGER *et al.*, 2016, p. 4650).

## **B. Modifications pharmacocinétique des molécules**

Le rein est organe clé dans l'élimination de nombreuses molécules présentes dans l'organisme ce qui explique l'impact profond que peut avoir une insuffisance rénale sur les effets cliniques de l'utilisation des médicaments. En cas d'insuffisance rénale, les médicaments éliminés par cette voie s'accumulent dans le corps étant donné la diminution de la clairance rénale associée.

Par ailleurs, d'autres mécanismes intrinsèques à l'insuffisance rénale peuvent être responsables de modifications au niveau de la pharmacocinétique de ces médicaments. Les modifications

pharmacocinétiques pouvant être rencontrées dans le cadre de l'insuffisance rénale sont résumées dans la Figure 4.

**Figure 4 – Effets pharmacocinétiques rencontrés lors d'insuffisance rénale (Riviere et Riviere, 2011)**

**Table 17.1** Possible effects of renal disease on drug pharmacokinetics, pharmacodynamics, and toxicity.

---

Decreased protein binding
Altered Vd
Altered electrolyte balance
Altered drug disposition and/or activity secondary to acid–base or fluid–balance abnormalities
Altered rate of biotransformation
Reduced renal clearance resulting in accumulation of parent drug and/or metabolites
Reduced activity of urinary tract antimicrobial agents secondary to reduced excretion or dilution in polyuric states
Enhanced drug activity or toxicity secondary to synergy with uremic complications

---

#### **a. Distribution**

En cas de maladie rénale, l'urémie associée peut être à l'origine d'une modification du degré de liaison des médicaments aux protéines pouvant alors altérer de manière significative l'activité du médicament en question. En effet, l'effet pharmacologique d'un médicament dépend de la concentration libre en médicament dans le plasma ce qui est donc altéré dans le cas de maladie rénale. C'est dans les cas où la fraction du médicament lié aux protéines est importante (de l'ordre de 90%) et que le Vd est relativement faible, que les effets de l'insuffisance rénale peuvent être significatifs. En médecine humaine, quelques molécules font l'objet de modifications importantes en cas d'urémie, on peut notamment citer le diazépam parmi les molécules anesthésiques. Dans ces situations, la diminution de liaison aux protéines plasmatiques entraîne une augmentation de la forme libre dans le plasma, pouvant alors conduire à des surdosages si ces molécules sont utilisées à des doses usuelles. Ces surdosages peuvent avoir des effets graves tels qu'une efficacité accrue de la molécule ou une augmentation des risques de toxicité (d'autant plus important avec les molécules présentant des marges thérapeutiques étroites) (Riviere et Riviere, 2011, p. 380).

En cas d'atteinte glomérulaire, il n'est pas rare de retrouver des hypoalbuminémies par perte protéique glomérulaire. L'albumine correspond dans une situation normale à la protéine la plus représentée dans le plasma. Ainsi une hypoalbuminémie constitue une réduction d'autant plus importante de la liaison des molécules aux protéines.

Un mécanisme suspecté concernant le changement la conformation de l'albumine secondairement à des substances endogènes (qualifiées de « toxines urémiques ») produites en cas d'insuffisance rénale. C'est la nouvelle conformation de l'albumine et l'augmentation la compétition pour les sites de liaison qui permettraient d'expliquer une diminution la fraction liée aux protéines des molécules dans cette condition pathologique. Ces « toxines urémiques » restent encore mal connues à ce jour (Riviere et Riviere, 2011, p. 380).

Dans tous les cas, cette augmentation de la concentration libre du médicament dans le sang entraîne une augmentation du volume de distribution et cela se traduira au niveau rénal par une

clairance accrue qu'il ne faut pas interpréter comme une capacité accrue du patient à éliminer le médicament (Riviere et Riviere, 2011, p. 380).

### **b. Métabolisation**

L'hyperurémie associée à l'insuffisance rénale a été incriminée dans l'altération de la métabolisation de nombreuses molécules au niveau de la sphère hépatique. Il est bien documenté que même les médicaments principalement ou totalement éliminés par des mécanismes non rénaux peuvent s'accumuler chez les patients atteints de dysfonctionnement rénal si leur dosage n'est pas ajusté (Verbeeck et Musuamba, 2009). Des études pharmacocinétiques ont montré que la clairance non rénale est réduite pour de nombreux médicaments, notamment en cas d'insuffisance rénale terminale, ce qui indique une altération du métabolisme de ces médicaments chez ces patients (Sun *et al.*, 2006).

Récemment, des études ont directement démontré l'effet du dysfonctionnement rénal sur les enzymes métabolisant les médicaments, telles que les enzymes CYP450 et d'autres enzymes comme la N-acétyltransférase. Par exemple, Dowling *et al.* (Dowling *et al.*, 2003) ont utilisé le test respiratoire à l'érythromycine pour montrer une activité réduite du CYP3A chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale. De plus, les toxines urémiques accumulées dans l'organisme en cas d'insuffisance rénale chronique sont impliquées dans ces altérations de l'activité enzymatique (Nolin *et al.*, 2006).

Il est également important de noter que les conjugués glucuronides, qui sont des métabolites de nombreux médicaments, s'accumulent généralement dans le plasma des patients atteints de dysfonctionnement rénal, ce qui peut conduire à une hydrolyse systémique et à une réduction de la clairance plasmatique du composé parent (Dreisbach *et al.*, 2003). Par exemple, des molécules anesthésiques comme le propofol et le midazolam sont des conjugués glucuronides. Les reins expriment de nombreuses enzymes métabolisantes de médicaments et leur fonction métabolique peut être altérée en cas de dysfonctionnement rénal, comme démontré par la diminution du métabolisme rénal de l'imipénem avec la diminution de la fonction rénale (Nolin *et al.*, 2006).

### **c. Elimination**

L'élimination des molécules représente la modification la plus importante et la plus évidente lorsqu'on s'intéresse aux effets pharmacocinétiques de l'insuffisance rénale. En effet, une grande majorité des molécules, et des métabolites de ces molécules, utilisées en médecine vétérinaire présentent une élimination rénale. Ainsi l'existence d'une insuffisance rénale peut être à l'origine d'une accumulation de ces molécules et métabolites actifs due à un défaut d'élimination. Cette accumulation peut provoquer des effets indésirables comme une augmentation de l'activité de ces médicaments ou parfois même un effet toxique selon les concentrations atteintes.

La morphine, par exemple, est métabolisée en plusieurs métabolites, notamment la morphine-3-glucuronide et la morphine-6-glucuronide. Chez les patients présentant une insuffisance rénale, la clairance rénale réduite entraîne une accumulation significative de ces métabolites dans la circulation systémique, alors que son excrétion rénale n'est que de 4%. Par exemple, la morphine-6-glucuronide, qui est un métabolite actif de la morphine et possède une activité analgésique plus

forte que la morphine elle-même, peut s'accumuler de manière excessive chez les patients dont la fonction rénale est compromise. Cela peut augmenter le risque de toxicité due à une sédation prolongée et une dépression respiratoire sévère chez ces patients (Dale *et al.*, 2007 ; Davies *et al.*, 1996 ; Pasternak *et al.*, 1987 ; Säwe et Odar-Cederlöf, 1987 ; Verbeeck et Musuamba, 2009).

Il est donc crucial de déterminer comment ajuster les doses de morphine chez les patients présentant une insuffisance rénale. En clinique, la prédiction de la disposition des médicaments pendant l'insuffisance rénale repose sur la relation entre le débit de filtration glomérulaire et la clairance totale du médicament. Plusieurs modèles pharmacocinétiques ont été utilisés pour comprendre les modifications d'élimination secondaire à une insuffisance rénale. Le modèle pharmacocinétique utilisé le plus souvent est réduit à un compartiment, simplifiant la discussion en supposant que le corps agit comme un seul compartiment homogène. La clairance corporelle totale est divisée en clairance rénale (proportionnelle au DFG) et non rénale (supposée constante) (Verbeeck et Musuamba, 2009).

Pour les médicaments à élimination non rénale prédominante, la clairance rénale étant faible, la demi-vie d'élimination reste relativement constante même avec une diminution de la fonction rénale. Les ajustements de dose ne sont généralement pas nécessaires ou minimes.

En revanche, pour les médicaments à élimination rénale et non rénale, une diminution de la clairance de la créatinine entraîne une diminution progressive de la clairance totale, rendant les ajustements de dose nécessaires à mesure que la fonction rénale se dégrade.

Pour les médicaments à élimination rénale prédominante, une grande réduction de la clairance rénale résulte en une augmentation significative de la demi-vie d'élimination, rendant les ajustements de dose essentiels pour éviter l'accumulation toxique du médicament. L'établissement de ces modèles a permis de montrer que pour ces molécules, la demi-vie reste relativement stable jusqu'à une réduction significative de la clairance de la créatinine (30-40% de la normale), puis augmente drastiquement. Cela justifie la recommandation générale selon laquelle un ajustement de la dose n'est nécessaire que lorsque plus des deux tiers de la fonction rénale sont perdus (Verbeeck et Musuamba, 2009).

En pratique l'utilisation des données pharmacocinétiques est essentiel car elle permet d'adapter au mieux aux doses utilisées en anesthésie en fonction du degré d'importance de l'insuffisance rénale. L'utilisation de protocole préexistant pour des patients présentant une pathologie rénale ne sont pas adaptés étant donné qu'ils ne couvrent pas l'ensemble des scénarios présentés précédemment.

## **2. Insuffisance hépatique**

Le foie joue un rôle central dans le métabolisme des médicaments chez les carnivores domestiques, influençant directement la pharmacocinétique des agents anesthésiques administrés. En conditions normales, le foie est responsable de la biotransformation des médicaments, processus essentiel pour leur élimination et leur inactivation. Cette capacité enzymatique permet de modifier la structure chimique des composés administrés, facilitant leur excrétion par les voies urinaires ou biliaires. De plus, le foie synthétise des protéines essentielles telles que l'albumine, cruciale pour le transport des médicaments dans la circulation sanguine, influençant ainsi leur biodisponibilité et leur distribution.

## A. Particularités physiopathologiques

De nombreuses maladies peuvent être à l'origine d'une insuffisance hépatique. Les hépatites virales, telle que l'Hépatite de Rubarth chez le chien, peuvent provoquer une inflammation sévère du foie, affectant sa fonctionnalité à long terme. L'exposition à des toxines ou certains médicaments comme le paracétamol chez le chien et le chat, peut endommager gravement les cellules hépatiques, entraînant une insuffisance hépatique aiguë. Les shunts porto-systémiques congénitaux, qui permettent au sang de contourner le foie et de contourner le processus de filtration hépatique normal, sont une autre cause potentielle. En outre, les hépatopathies chroniques, comme l'hépatopathie cuprique chez certaines races de chien, ainsi que d'autres maladies inflammatoires et tumorales chroniques du foie, peuvent progressivement altérer la fonction hépatique et conduire à une insuffisance hépatique. Ces conditions variées démontrent la diversité des causes potentielles d'insuffisance hépatique chez les carnivores domestiques, nécessitant une gestion clinique attentive et des stratégies adaptées lors de l'utilisation de médicaments anesthésiques.

Le foie joue un rôle central dans le métabolisme des médicaments chez les carnivores domestiques, influençant directement la pharmacocinétique des agents anesthésiques administrés. En conditions normales, le foie est responsable de la biotransformation des médicaments, processus essentiel pour leur élimination et leur inactivation. Cette capacité enzymatique permet de modifier la structure chimique des composés administrés, facilitant leur excrétion par les voies urinaires ou biliaires. De plus, le foie synthétise des protéines essentielles telles que l'albumine, cruciale pour le transport des médicaments dans la circulation sanguine, influençant ainsi leur biodisponibilité et leur distribution.

Cependant, en cas d'insuffisance hépatique chez les carnivores domestiques, ces processus métaboliques peuvent être significativement altérés. L'insuffisance hépatique entraîne une diminution de la clairance des médicaments métabolisés par le foie, augmentant ainsi leur demi-vie et le risque d'accumulation toxique. Les études cliniques montrent que les animaux présentant une insuffisance hépatique peuvent manifester une hypoalbuminémie, une hyperammoniémie, une augmentation des acides biliaires sériques, ainsi que des troubles de la coagulation tels qu'une diminution des facteurs de la coagulation.

Ainsi, il est crucial de stabiliser les déséquilibres métaboliques préexistants, tels que l'hypoglycémie, l'hypoprotéinémie et les anomalies électrolytiques, afin de minimiser les complications périopératoires. L'utilisation d'anesthésiques présentant un métabolisme hépatique important doit être réalisé avec prudence chez ces patients (Webster *et al.*, 2019).

Les modifications pharmacocinétiques pouvant être rencontrées en cas d'insuffisance hépatique sont synthétisée dans le tableau suivant (Riviere et Riviere, 2011, p. 390) :

**Figure 5 - Effets pharmacocinétiques rencontrés lors d'insuffisance hépatique (Riviere et Riviere, 2011)**

**390** Comparative Pharmacokinetics

**Table 17.2** Possible effects of hepatic disease on drug pharmacokinetics, pharmacodynamics, and toxicity.

- Increased oral bioavailability due to reduced first-pass metabolism
- Decreased bioavailability of fats and lipophilic drugs in cholestasis
- Alterations in oral bioavailability and/or delayed drug absorption due to concurrent gastrointestinal disease
- Altered (increased)  $V_d$  secondary to a decrease in plasma protein binding, resulting in an increased  $f_u$
- Altered (increased) drug disposition secondary to ascites/edema
- Reduction in hepatic clearance of high  $E_H$  drugs secondary to impaired hepatic blood flow
- Reduction in hepatic clearance of low  $E_H$  drugs secondary to impaired  $Cl_{int}$
- Reduced biliary clearance resulting in accumulation of parent drug and/or metabolites
- Altered rate of phase I and phase II biotransformation reactions
- Reduced renal elimination of drugs (hepatorenal syndrome)
- Increased therapeutic effects of analgesics, anxiolytics, and sedatives
- Decreased therapeutic effects of diuretics and  $\beta$ -adrenoreceptor antagonists
- Increased toxicity of NSAIDs and ACE inhibitors

## **B. Modifications pharmacocinétique des molécules**

### **a. Distribution**

En cas d'insuffisance hépatique, les équilibres hydriques peuvent être altérés dues à l'ascite, à l'œdème ainsi qu'à la diminution de la liaison aux protéines plasmatiques. Ces différentes conditions sont à l'origine d'une augmentation du volume de distribution. Dans ce cas les patients présentant ces conditions pathologiques peuvent nécessiter une augmentation des doses pour compenser cette augmentation du volume de distribution (Martinez et Modric, 2010).

En outre, une diminution de la synthèse d'albumine et d'AAG, des changements qualitatifs dans ces protéines, ou une inhibition de la liaison aux protéines par des concentrations élevées de bilirubine peuvent réduire la liaison aux protéines plasmatiques. Cette diminution de la liaison entraîne une augmentation du  $V_d$  et affecte également la clairance orale et systémique des médicaments. Par conséquent, il est crucial de surveiller les concentrations plasmatiques libres des médicaments, en particulier ceux ayant une haute liaison aux protéines, pour éviter les surdosages potentiels (Riviere et Riviere, 2011, p. 392).

### **b. Métabolisation**

L'insuffisance hépatique impacte considérablement la capacité de métabolisation des médicaments, principalement en raison de la diminution de l'activité enzymatique et de la réduction de la masse hépatique fonctionnelle. Le métabolisme des médicaments au niveau du foie implique principalement deux phases : les réactions de phase I (oxydation, réduction, hydrolyse) et les réactions de phase II (conjugaison). Les réactions de phase I sont majoritairement médiées par les enzymes du cytochrome P450 (CYP450). Dans le cas de l'insuffisance hépatique, ces enzymes

voient leur activité réduite. Par exemple, le CYP3A4, crucial pour le métabolisme de nombreux médicaments anesthésiques comme le midazolam et le fentanyl, présente une clairance significativement réduite, ce qui entraîne une augmentation de leur concentration plasmatique et un risque accru de toxicité. Le midazolam, utilisé couramment comme sédatif, voit sa demi-vie prolongée en raison de cette réduction de clairance, nécessitant une diminution des doses pour éviter une sédation excessive et une dépression respiratoire. De même, le fentanyl, un analgésique opioïde métabolisé par le CYP3A4, présente des risques similaires en cas d'insuffisance hépatique, avec une augmentation de la concentration plasmatique et un risque accru de toxicité (Riviere et Riviere, 2011, p. 392).

Les réactions de phase II impliquent la conjugaison des médicaments avec des composés comme l'acide glucuronique, le sulfate ou le glutathion, facilitant ainsi leur excrétion. Contrairement aux réactions de phase I, les réactions de phase II sont relativement moins affectées par l'insuffisance hépatique en raison d'une compensation par les hépatocytes restants. Cependant, dans les stades avancés de la maladie, même ces réactions peuvent être compromises. Par exemple, le propofol, métabolisé par glucuronidation et sulfoconjugaison, voit sa capacité de conjugaison réduite en cas de cirrhose avancée, entraînant une accumulation du médicament et une prolongation de son effet anesthésique. Les médicaments tels que le midazolam, le fentanyl et le propofol nécessitent des ajustements spécifiques pour une utilisation sûre chez les patients atteints d'insuffisance hépatique, afin de prévenir les risques de surdosage et les effets indésirables (Riviere et Riviere, 2011, p. 392).

Il est crucial de surveiller attentivement ces patients et d'ajuster les doses en conséquence, car l'insuffisance hépatique altère significativement le métabolisme des médicaments anesthésiques. Les réactions de phase I sont particulièrement affectées par la diminution de l'activité enzymatique des CYP450, tandis que les réactions de phase II restent relativement épargnées jusqu'aux stades avancés de la maladie (Delcò *et al.*, 2005 ; Verbeeck, 2008).

La classification des médicaments selon leur clairance hépatique aide à anticiper les ajustements nécessaires en cas d'insuffisance hépatique. Les médicaments à faible extraction hépatique, dont la clairance dépend peu du flux sanguin hépatique, sont relativement peu affectés par l'insuffisance hépatique. En revanche, les médicaments à extraction hépatique élevée voient leur clairance significativement réduite en cas de cirrhose, nécessitant des ajustements de dose afin d'éviter une accumulation toxique et les effets indésirables associés (Delcò *et al.*, 2005 ; Verbeeck, 2008).

### **c. Clairance et élimination**

L'insuffisance hépatique affecte également l'élimination des médicaments. En cas de cirrhose, le shunt intra- et extra-hépatique pouvant être associé, diminue le débit sanguin hépatique et la fraction du flux sanguin mésentérique traversant le foie sain. La clairance intrinsèque est également réduite en raison de la diminution des enzymes métabolisantes hépatiques. Cela peut entraîner une augmentation de la biodisponibilité orale des médicaments à haute extraction hépatique, nécessitant des ajustements de dosage pour éviter les surdosages.

Delco et al. (Delcò *et al.*, 2005) ont proposé une classification des médicaments en fonction de la clairance hépatique pour mieux ajuster les doses chez les patients atteints de maladies hépatiques. Cette classification se divise en trois catégories principales.

Les médicaments à extraction hépatique élevée, comme la morphine et le midazolam, ont une clairance fortement influencée par le débit sanguin hépatique plus que par les capacités intrinsèques de métabolisme du foie. La biodisponibilité orale de ces médicaments peut augmenter considérablement en cas de baisse de débit hépatique, nécessitant des ajustements de dose pour éviter la toxicité. Par exemple, le midazolam, utilisé couramment comme myorelaxant en anesthésie, voit sa clairance réduite en cas de cirrhose, augmentant le risque d'accumulation et de surdosage.

Pour les médicaments à extraction hépatique faible, comme le diazépam, la clairance est principalement dépendante de la capacité intrinsèque du foie à métaboliser le médicament ( $Cl_{int}$ ) et de la liaison aux protéines plasmatiques. Bien que les modifications de la fonction hépatique puissent réduire la clairance de ces médicaments, augmentant ainsi le risque de toxicité, l'impact clinique est généralement moins important comparé aux médicaments à extraction élevée. Cela s'explique par le fait que ces médicaments sont moins sensibles aux variations du débit sanguin hépatique et à la capacité enzymatique résiduelle du foie pour être éliminés. Néanmoins, des ajustements de dose peuvent encore être nécessaires pour éviter une accumulation excessive.

Enfin les médicaments avec une extraction intermédiaire (extraction comprise entre 30 et 60%), ont une clairance influencée à la fois par le débit sanguin hépatique et par la capacité intrinsèque du foie à métaboliser le médicament. L'insuffisance hépatique peut affecter à des degrés divers leur métabolisme et leur élimination, ce qui requiert encore une fois une adaptation des doses. Les auteurs préconisent de commencer dans ce cas par les doses les plus basses de l'intervalle thérapeutique. Dans cet article, aucune molécule anesthésique testée ne rentre dans cette catégorie.

En résumé, l'insuffisance hépatique entraîne des modifications importantes dans l'élimination des médicaments, nécessitant des ajustements de dose spécifiques pour éviter les surdosages et les effets toxiques. La classification de Delco et al. fournit un cadre utile pour comprendre et gérer ces ajustements en fonction du profil de clairance hépatique des médicaments (Delcò *et al.*, 2005 ; Klotz, 2009 ; Verbeeck, 2008).

### **3. Obésité**

Une étude en Australie a examiné la prévalence de l'obésité chez les chiens domestiques en se rapprochant de cliniques vétérinaires et a identifié les facteurs de risque associés cette condition pathologique. Sur les 1700 cliniques contactées, 428 ont répondu et 178 ont été sélectionnées pour participer à un questionnaire sur l'obésité des animaux de compagnie. Parmi ces chiens, 33,5 % étaient en surpoids et 7,6 % étaient obèses (McGreevy *et al.*, 2005).

L'obésité a été définie comme une condition dans laquelle un animal dépasse de 15 pour cent son poids optimal (Simpson *et al.*, 1993) ; elle est couramment rencontrée dans la pratique des animaux de compagnie et a été associée à plusieurs affections médicales graves, y compris les maladies cardiovasculaires et musculosquelettiques (Edney et Smith, 1986), et les maladies métaboliques (Fettman *et al.*, 1997) pouvant réduire la durée et la qualité de vie d'un chien (Kealy *et al.*, 2002 ; Markwell *et al.*, 1990 ; Robertson, 1999). D'autres affections associées à l'obésité incluent une irritabilité accrue et une détresse respiratoire (McGreevy *et al.*, 2005). De plus, les animaux obèses



sont susceptibles de devenir moins enclins à jouer et incapables de faire de l'exercice intense. Cela peut avoir pour conséquence de détériorer les relations sociales de l'animal avec ses congénères et les humains et être ainsi à l'origine d'une diminution du bien-être (Butterwick, 2000).

### A. Particularités physiopathologiques

L'obésité est décrite comme une accumulation excessive de tissu adipeux résultant d'un bilan énergétique positif soutenu (Michel, 2012). La prévalence élevée des animaux de compagnie en surpoids et obèses peut fausser la perception de ce qui est considéré comme une composition corporelle idéale. Le BCS (figures 6 & 7) est couramment utilisé chez les animaux de compagnie pour évaluer la composition corporelle. Les chiens et les chats qui obtiennent un score de 5/5 ou 8-9/9 sont considérés comme obèses (Laflamme, 1997). La relation entre le pourcentage de graisse corporelle et le BCS à 9 points est significative, chaque unité de BCS en plus étant associée à une augmentation de 5 % de la graisse corporelle.

Figure 6 – Fiche Score Corporel du chat (Love et Cline, 2015)



Figure 7 - Fiche Score Corporel du chien (Love et Cline, 2015)



Il est communément admis que l'obésité représente un défi tant pour les anesthésistes que pour les chirurgiens (Love et Cline, 2015). En effet, les chats pesant plus de 6 kg sont près de trois fois plus susceptibles de décéder pendant la période périopératoire que ceux pesant entre 2 et 6 kg (David C. Brodbelt *et al.*, 2008).

#### **a. Effets pro-inflammatoires**

Les adipocytes, en plus de leur rôle de stockage des graisses excédentaires, présentent aussi une fonction endocrine entraînant la sécrétion d'un composé variés à effet systémique. Parmi ces composés on retrouve les adipokines. L'accumulation excessive de tissu adipeux entraîne une inflammation persistante de faible intensité, due à un déséquilibre entre les adipokines pro-inflammatoires et anti-inflammatoires.

Chez l'Homme ce déséquilibre peut conduire à ce que l'on appelle le Syndrome Métabolique (Swarup *et al.*, 2024). Ce syndrome regroupe de nombreuses anomalies physiques et biochimiques telles que des coronopathies, l'hypertension artérielle systémique, le diabète de type 2, des maladies rénales chroniques, des apnées obstructives du sommeil, des dyslipidémies... Des études en médecine vétérinaire se sont interrogées sur l'existence de tel syndrome chez le chien obèse. A ce jour, les anomalies retrouvées sont une résistance à l'insuline (Verkest *et al.*, 2011), une hyperlipidémie (Jeusette *et al.*, 2005) et une hypertension artérielle systémique (Tvarijonaviciute *et al.*, 2012). Cependant, tous les cas d'obésité ne sont pas associés au développement du syndrome métabolique, une notion remise en question aussi bien chez l'homme que chez le chien (Gale, 2008 ; Ma et Zhu, 2013 ; Verkest, 2014). Contrairement aux humains, les chiens ne développent pas certains effets secondaires du syndrome métabolique, tels que l'hyperglycémie à jeun, l'athérosclérose ou le diabète de type 2 (Verkest, 2014). En revanche, les chats peuvent développer une résistance à l'insuline et un diabète associé à l'obésité, sans présenter les conséquences cardiovasculaires fréquemment observées chez les humains (Hoenig, 2012).

L'obésité entraîne une hypoxie du tissu adipeux, marquée par une baisse significative de la pression partielle d'oxygène, constatée chez les rongeurs et les humains obèses (Pasarica *et al.*, 2009 ; Ye *et al.*, 2007). Cette hypoxie stimule la sécrétion d'adipokines pro-inflammatoires telles que la leptine, l'interleukine-6 (IL-6) et le facteur de nécrose tumorale-alpha (TNF- $\alpha$ ), contribuant ainsi à l'état inflammatoire chronique observé dans l'obésité (Trayhurn, 2013).

#### **b. Effets sur la fonction cardiaque**

Chez les chiens de laboratoire, l'induction de l'obésité (jusqu'à 150 % du poids corporel initial) entraîne une augmentation immédiate et soutenue de la FC, une diminution de la variabilité de la FC et une diminution de la sensibilité du baroréflexe (Iliescu *et al.* 2013). Ces changements ont été observés chez des chiens dès le début d'un régime riche en graisses, avant tout gain de poids ou apparition d'hypertension, suggérant des anomalies du traitement des lipides et des changements inflammatoires initiés par l'insuline et les adipokines. Chez ces chiens, l'hypertension s'est développée avec la prise de poids, la tachycardie et l'hypertension étant réversibles par la stimulation du sinus carotidien, indiquant une augmentation de l'activité sympathique due à l'obésité. Dans un autre groupe de chiens nourris pour atteindre 125 % de leur poids initial, la FC, PAS, le DC et la résistance vasculaire systémique ont augmenté en parallèle avec le poids (Rocchini *et al.*,

1987). La FC au repos a diminué après une perte de poids chez les chiens obèses, tant de laboratoire que ceux appartenant à des particuliers (Manens *et al.*, 2014 ; Rocchini *et al.*, 1987).

L'équipe de Mehlman (Mehlman *et al.*, 2013) a comparé des chiens obèses non hypertendus (BCS  $\geq 7$ ) à des chiens maigres et a démontré une hypertrophie ventriculaire gauche concentrique asymétrique et une PAS plus élevée. Cependant, la PAS moyenne pour ce groupe restait dans les normes établies pour les chiens par l'ACVIM (American College of Veterinary Internal Medicine). Une relaxation diminuée et des pressions de remplissage ventriculaire gauche accrues ont été documentées chez divers sujets obèses dans cette étude (en générale les deux modifications n'étaient pas présentes chez un même patient). De même, une augmentation de 31,4 % du poids corporel chez des Beagles de laboratoire a entraîné une hypertrophie ventriculaire gauche concentrique avec dilatation des chambres (Pelosi *et al.*, 2013).

L'obésité est fortement corrélée au développement de l'athérosclérose chez les humains. L'obésité chez les chats et les chiens produit une hypercholestérolémie et une dyslipidémie similaires à celles des humains, mais ces espèces sont résistantes au développement de l'athérosclérose (Chikamune *et al.*, 1995 ; Hoenig *et al.*, 2013). Des profils inflammatoires systémiques différents peuvent partiellement expliquer l'absence d'athérosclérose associée à l'obésité chez ces espèces (Hoenig *et al.*, 2013). De plus, l'activité de la protéine de transfert des esters de cholestérol est négligeable chez les chats et les chiens, et des différences dans le traitement des lipides peuvent dicter la résistance à l'athérosclérose (Guyard-Dangremont *et al.*, 1998).

### **c. Effet sur la fonction respiratoire**

L'obésité a des effets significatifs sur la fonction respiratoire. Elle est associée à une augmentation de la résistance des voies respiratoires et à une diminution de la compliance pulmonaire et thoracique. L'induction de l'obésité chez les Beagles augmente la réponse à l'histamine inhalée, démontrant que, comme chez les humains, l'obésité peut induire une hyper-réactivité des voies respiratoires chez le chien (Manens *et al.*, 2012). Ces effets peuvent être déterminés par l'inflammation systémique ou la résistance à l'insuline (Singh *et al.*, 2013).

Les dépôts de graisse autour du thorax et l'augmentation du débit sanguin pulmonaire diminuent la compliance pulmonaire et thoracique, augmentent la résistance des voies respiratoires et l'effort mécanique de la respiration, réduisent l'appariement ventilation-perfusion et diminuent la capacité résiduelle fonctionnelle (la FRC correspond à la quantité d'air restante dans les poumons après une respiration normale) et le volume de réserve expiratoire (quantité de gaz qu'il est encore possible d'expulser par une expiration forcée, après une expiration normale) (Bach *et al.*, 2007 ; Davidson *et al.*, 2014 ; Jones et Nzekwu, 2006 ; Salome *et al.*, 2010). Pour maintenir une ventilation minute et une eucapnie malgré des mécanismes respiratoires anormaux et un travail respiratoire accru, la fréquence respiratoire augmente chez les humains et les chiens obèses (Manens *et al.*, 2014, 2012 ; Mosing *et al.*, 2013). Les volumes courants sont réduits et, chez les chiens, la respiration haletante peut survenir (Manens *et al.*, 2014).

Enfin, l'obésité peut provoquer une hypoventilation et une hypercapnie pendant le sommeil et l'éveil chez les humains, connue sous le nom de syndrome d'hypoventilation de l'obésité, définie par une PaCO<sub>2</sub> éveillée  $>45$  mmHg ( $>6,0$  kPa) et une PaO<sub>2</sub>  $<70$  mmHg ( $<9,3$  kPa) avec un IMC  $>30$  kg/m<sup>2</sup> et une respiration perturbée pendant le sommeil. Les explications mécanistes incluent une réduction

chronique de la compliance pulmonaire combinée à une augmentation de la résistance des voies respiratoires, une résistance à la leptine ou une compensation altérée pour l'hypercapnie aiguë causée par l'apnée obstructive du sommeil (Wijesinghe *et al.*, 2011).

#### **d. Effet sur la fonction rénale et hépatique**

Dans le cas des chiens obèses, la lipidose hépatique est un phénomène où le foie accumule des graisses, bien que la relation exacte avec l'obésité soit complexe et controversée. Certaines études en médecine humaine à ce sujet n'ont pas permis de mettre en évidence de modification permanente du métabolisme hépatique associé (Cheymol, 2000). Par ailleurs les effets de l'obésité sur l'activité des enzymes hépatiques tels que le cytochrome P450 restent non élucidés à ce jour (Brill *et al.*, 2012 ; Khemawoot *et al.*, 2007).

En médecine humaine, plusieurs études se sont intéressées aux modifications sur le métabolisme hépatique secondaire à l'obésité. L'obésité influence le métabolisme des molécules anesthésiques de manière complexe et variée. Voilà un tableau résumant les différentes modifications rencontrées lors d'obésité et soulignant la complexité de ces changements (Gouju et Legeay, 2023, p. 11).

**Figure 8 – Modifications du métabolisme hépatique rencontrées en cas d'obésité**

Hepatic drug-elimination changes related to obesity.	
	Effect on hepatic metabolism
<b>Global physiological changes</b>	
Blood flow increase	↑
Liver size increase	↑
NASH/NAFLD	↓
CLGI	↓ (?)
<b>Phase I CYP metabolism activities</b>	
CYP3A4 (40-45% of drug metabolism)	↓
CYP2D6 (25-30% of drug metabolism)	↑
CYP2C9 (10% of drug metabolism)	↑ (?)
CYP2C19 (5% of drug metabolism)	↓
CYP2E1 (2-4% of drug metabolism)	↑
CYP1A2 (2% of drug metabolism)	↔ (?)
<b>Phase II metabolism activities</b>	
Glucurono-conjugation	↑
<b>Global effect related to FM increase</b>	
Hepatic drug metabolism/TBW	↓

Obesity induces global physiological modifications. The hepatic blood pressure and perfusion increase associated to a hepatomegaly, which enhance to short term the hepatic drug-elimination. The NASH/NAFLD-induced liver impairment and CLGI diminishes to middle term the hepatic drug-elimination. The CYP drug-metabolism activity significantly decreases for CYP3A4 and CYP2C19. The CYP drug-metabolism activity significantly increases or tends to increase for CYP2D6, CYP2C9 and CYP2E1. The phase II metabolism glucurono-conjugation enhances with obesity. Finally, comparatively with weight increase, the hepatic drug-elimination should be considered similar or lower than for a non-obese patient. The direction of arrows symbolizes the trend effect of obesity on hepatic metabolism and the interrogation mark symbolizes a discordance of literature.

De toute évidence, des travaux supplémentaires sont nécessaires, mais jusqu'à ce que la relation entre l'obésité et la dysfonction hépatique soit clarifiée, un certain degré de dérangement fonctionnel doit être supposé et en l'absence de tests de fonction hépatique.

Concernant la maladie rénale chez les individus obèses, plusieurs mécanismes contribuent aux dommages rénaux. L'obésité entraîne une augmentation de la réabsorption du sodium, augmentant ainsi le volume de fluide extracellulaire et la pression artérielle. Initialement, ces adaptations rénales permettent de compenser l'excès de sodium. Cependant, à long terme, l'activation chronique du système nerveux sympathique, du SRAA, ainsi que des troubles métaboliques et inflammatoires contribuent à une détérioration progressive des reins. Ces facteurs sont cruciaux dans le développement de l'insuffisance rénale chez les individus obèses (ETTINGER *et al.*, 2016, p. 1867).

## **B. Modifications pharmacocinétiques**

### **a. Distribution**

Le Vd à l'équilibre peut être altéré en cas d'obésité. Ce volume dépend des propriétés physico-chimique du médicament, du flux sanguin tissulaire et de la liaison aux protéines plasmatiques.

En cas d'obésité l'augmentation de poids conduit à une expansion importante du compartiment lipophile liée à une augmentation du tissu adipeux. Mais elle entraîne également une expansion moins importante et non linéaire du compartiment hydrophile, liée à l'eau contenue dans le tissu adipeux et à l'augmentation du volume sanguin. En outre, l'augmentation de poids liée à l'obésité est principalement due à l'augmentation de la masse grasse. Par conséquent, la proportion du compartiment gras augmente au détriment de la masse corporelle « maigre ». Finalement, il est assez facile de comprendre que les changements de distribution se produiront en fonction de la lipophilie ou de l'hydrophilie des médicaments (Gouju et Legeay, 2023).

En raison de leur masse grasse accrue, les patients obèses peuvent nécessiter des doses absolues plus élevées de médicaments très lipophiles pour atteindre des concentrations thérapeutiques efficaces. Cependant cela peut conduire à une accumulation des molécules et entraîner un effet prolongé. Cela est particulièrement critique pour les agents anesthésiques comme les benzodiazépines, où un Vd augmenté prolonge la durée d'action post-administration et peut retarder le réveil du patient (Cheymo, 1993 ; Gouju et Legeay, 2023).

Il peut y avoir des effets variables de l'obésité sur la liaison aux protéines de certains médicaments. Les concentrations élevées de triglycérides, lipoprotéines, cholestérol et acides gras libres peuvent inhiber la liaison aux protéines de certains médicaments, augmentant ainsi les concentrations plasmatiques libres. Dans ce cas-là il convient de surveiller les risques de surdosages, surtout pour les médicaments avec de faibles marges thérapeutiques. En revanche, les concentrations accrues de AAG peuvent augmenter le degré de liaison aux protéines d'autres médicaments (par exemple, les anesthésiques locaux), réduisant ainsi la fraction libre plasmatique (Benedek *et al.*, 1983).

### **b. Clairance et élimination**

Bien que les anomalies histologiques du foie soient relativement courantes, la clairance hépatique n'est généralement pas réduite chez les obèses. Les réactions de phase I (oxydation, réduction et hydrolyse) sont généralement normales ou augmentées chez les personnes obèses, tandis que le métabolisme de certains médicaments par les réactions de phase II (par exemple, le lorazépam) est systématiquement augmenté. L'insuffisance cardiaque et la diminution du débit sanguin hépatique

peuvent ralentir l'élimination des médicaments rapidement éliminés par le foie (par exemple, le midazolam ou la lidocaïne) (Adams et Murphy, 2000).

La clairance rénale augmente chez les obèses en raison de l'augmentation du débit sanguin rénal et du débit de filtration glomérulaire. Chez les patients obèses présentant une dysfonction rénale, les estimations de la clairance de la créatinine à partir des formules standard tendent à être imprécises, et les schémas posologiques pour les médicaments excrétés par voie rénale doivent plutôt être basés sur la clairance de la créatinine mesurée (Adams et Murphy, 2000).

La théorie traditionnelle selon laquelle l'émergence lente de l'anesthésie chez les patients obèses morbides est due à une libération retardée de l'agent volatil à partir des tissus adipeux excessifs a été remise en question. Les réductions du flux sanguin vers l'organe adipeux peuvent limiter la livraison des agents volatils aux réserves de graisse, et une émergence lente pourrait résulter davantage d'une sensibilité centrale accrue. En fait, certaines études montrent des temps de réveil comparables chez les sujets obèses et maigres pour des anesthésies durant de 2 à 4 heures (Casati et Putzu, 2005, p. 139).

Comme expliqué précédemment avec les effets sur la fonction rénale et hépatique, l'obésité pourrait avoir des conséquences sur la biotransformation des molécules administrées mais ce phénomène n'est pas complètement élucidé. Néanmoins, l'altération de la fonction rénale secondaire à une obésité marquée, pourrait entraîner des modifications vis-à-vis des temps d'élimination (Henegar *et al.*, 2001).

L'existence de variations individuelles, de modifications pharmacodynamiques et pharmacogénétiques entraînent parfois des modifications pharmacocinétiques contradictoires. Il convient donc, dans le cas où aucune contre-indication n'est mise en avant, de réaliser des administrations par titration pour limiter les effets secondaires néfastes pouvant être rencontrés avec les agents anesthésiques.

En médecine humaine, une méta-analyse a révélé que la taille corporelle et la clairance de la créatinine sont les covariables physiologiques les plus importantes pour estimer la clairance des médicaments, avant le sexe ou l'âge. Les auteurs suggèrent que la masse « maigre » avec un exposant allométrique devrait être utilisé pour estimer l'augmentation de la clairance des médicaments liée à l'obésité (Gouju et Legeay, 2023).

## **4. Gestation**

### **A. Particularités physiopathologiques**

La gestation, même si elle ne représente pas une entité pathologique en soit, est associée à de nombreuses modifications physiologiques qu'il convient de connaître pour adapter le protocole anesthésique au mieux. En effet, l'anesthésie des femelles gestantes constitue un enjeu de taille, car il faut non seulement prendre en compte la mère, mais aussi les risques potentiels pour les fœtus.

La césarienne est une procédure chirurgicale couramment pratiquée en médecine vétérinaire pour résoudre les dystocies. La dystocie est définie comme une difficulté de mise bas et affecte environ 5 % des chiennes et de 3 à 6 % des chattes gestantes (Smith, 2012). Les facteurs de risque de dystocie incluent la race, l'âge, la parité, la taille de la portée et la taille corporelle de l'animal. Par exemple, les races miniatures et les Bouledogues sont particulièrement prédisposés à la dystocie. Le diagnostic de dystocie repose sur une variété de signes cliniques (entre autre : durée de gestation prolongée, efforts continus sans délivrance), et non sur une condition spécifique. Ces critères sont utilisés pour évaluer la nécessité d'une intervention chirurgicale (Duke-Novakovski *et al.*, 2016, p. 366).

Les connaissances autour du passage des molécules à travers le placenta sont loin d'avoir aboutie en médecine vétérinaire. On considère souvent, à défaut, que les molécules utilisées sont capables de passer la barrière placentaire pour limiter les atteintes fœtales. La phase de développement fœtal est la plus à risque pour ces derniers, c'est la raison pour laquelle toute intervention chirurgicale ou acte nécessitant une anesthésie sont évités durant les 20 premiers jours de gestation.

Les protocoles anesthésiques utilisés pendant les césariennes sont cruciaux pour la survie néonatale. Bien que largement discutés dans des conférences et dans la littérature, il existe une grande variabilité dans la gestion périopératoire des césariennes en médecine vétérinaire. Les anesthésiques peuvent affecter la viabilité fœtale à la naissance et, par conséquent, la survie néonatale (Moon *et al.*, 2000).

Le placenta est très perméable aux médicaments anesthésiques, et les médicaments administrés à la mère induisent généralement des effets fœtaux proportionnels à ceux observés chez la mère. Le transfert placentaire des médicaments peut se produire par plusieurs mécanismes, le plus important étant la diffusion simple. La diffusion à travers le placenta est déterminée par le poids moléculaire, le degré de liaison du médicament aux protéines plasmatiques maternelles, la solubilité lipidique et le degré d'ionisation. Les médicaments de faible poids moléculaire (PM < 500 Da), faiblement liés aux protéines et très liposolubles, et principalement non ionisés au pH sanguin maternel, diffusent rapidement à travers le placenta. À l'inverse, les médicaments de plus grande taille (PM > 1000 Da), fortement liés aux protéines, peu liposolubles et principalement ionisés, traversent généralement le placenta lentement. La plupart des anesthésiques et des adjuvants anesthésiques diffusent rapidement à travers la barrière placentaire (Kushnir et Epstein, 2012 ; Raffe, 2015).

#### **a. Effets cardiovasculaires**

De nombreuses modifications du système cardiovasculaire ont lieu en cas de gestation. On note notamment une augmentation du volume sanguin total d'environ 40% sans augmentation de la quantité de globule rouge, ce qui peut parfois mimer une diminution relative de l'hématocrite (Grimm *et al.*, 2015, p. 709).

On note aussi une augmentation de la fréquence cardiaque associé à une augmentation du volume d'éjection systolique qui entraînent alors une élévation du débit cardiaque jusqu'à 50% par rapport à une valeur normale (KERR, 1968 ; Ueland et Parer, 1966). Bien que le débit cardiaque et le volume d'éjection systolique augmentent, la pression artérielle systolique reste relativement stable pendant la gestation.

Cette augmentation du débit cardiaque est également médiée par une augmentation du taux d'œstrogènes pendant la gestation, qui entraîne une diminution des résistances vasculaires périphériques. Cette diminution des résistances vasculaires permet une modification du débit cardiaque tout en maintenant une pression artérielle systolique inchangée. Ce maintien de la pression artérielle est rendu possible par l'augmentation de la capacité des vaisseaux sanguins dans l'utérus, les glandes mammaires, les reins, les muscles striés et les tissus cutanés (Ueland et Parer, 1966)

Pendant la mise bas, on remarque encore une augmentation du débit cardiaque de 10 à 25% secondaire à la position de l'animal, aux contractions de l'utérus, à la douleur et au stress (Raffe, 2015 ; Ueland et Hansen, 1969). A cette occasion on note une augmentation de la pression artérielle systolique de 10 à 30 mmHg (Grimm *et al.*, 2015, p. 709).

Enfin on peut avoir une compression de la veine cave postérieure et de l'aorte lorsque la femelle gestante se place ou est placée en décubitus dorsal. En effet l'utérus gravide peut dans ce cas limiter le retour veineux et le débit cardiaque pouvant se conclure dans les cas les plus graves par une réduction du flux sanguin au niveau rénal ou utérin (Scott, 1968).

Comme nous venons de l'expliquer, l'activité cardiaque est accrue tout au long de la gestation. Ainsi, les patientes présentant une pathologie cardiaque préexistante peuvent subir des décompensations à l'origine d'un œdème pulmonaire ou une insuffisance cardiaque (Stoneham *et al.*, 2006).

Enfin, l'équipe de Brooks (Brooks et Keil, 1994), dans le cadre de leur étude sur les modifications physiologiques induites par la gestation chez les chiennes, a mis en évidence une diminution de la réponse du baroréflexe chez les chiennes gestantes. Selon leurs résultats, cette diminution est liée à plusieurs facteurs. Ils notent notamment une réduction significative de la pression artérielle systémique chez les chiennes gestantes, ainsi qu'une baisse de la production de vasopressine, d'ACTH et de cortisol. Avec une diminution des hormones régulatrices de la pression artérielle, l'efficacité du baroréflexe est compromise.

Les conséquences cliniques de cette altération sont significatives. La diminution du baroréflexe augmente le risque d'hypotension lors de l'administration d'anesthésiques, ce qui exige une surveillance anesthésique particulièrement attentive. En cas d'hypotension prolongée ou sévère, il existe un risque accru d'hypoxie fœtale et de compromission de la viabilité des fœtus. Ces effets nécessitent une gestion soigneuse et des interventions appropriées pour minimiser les risques pour les chiennes gestantes et leurs portées (Brooks et Keil, 1994).

### ***b. Effets sur la fonction respiratoire***

L'augmentation des concentrations de progestérone accroît la sensibilité du centre respiratoire au dioxyde de carbone. Cela entraîne alors une augmentation de la fréquence respiratoire entraînant une diminution de la PaCO<sub>2</sub> ayant pour conséquence le développement d'une alcalose respiratoire bien que le pH artériel reste dans les valeurs usuelles grâce à une compensation à long terme (Grimm *et al.*, 2015, p. 709).

Il est aussi important de noter que l'utérus gravide, via son volume, va entraîner un déplacement cranio-dorsal du diaphragme. Cette modification va entraîner une augmentation de la ventilation minute (C'est le volume d'air mobilisé en une minute lors de la ventilation spontanée) et une



diminution du volume résiduel fonctionnel (quantité d'air restant dans les poumons après une expiration normale). Cela peut alors résulter en une hypoxie et une hypercapnie, surtout en cas d'hypoventilation.

Lors de la mise bas, la tachypnée précédemment décrite peut-être majorée par la douleur et l'anxiété. De plus, le volume résiduel fonctionnel diminue encore une fois en raison de l'augmentation du volume sanguin pulmonaire secondaire aux contractions utérines. Cela a pour conséquence d'augmenter la ventilation alvéolaire rendant les besoins en agents inhalés pour le maintien de l'anesthésie beaucoup plus faible que chez des patientes non gestantes (Grimm *et al.*, 2015, p. 709 ; Reynolds et Seed, 2005).

### ***c. Effets fonction hépatique et rénale***

Les effets sur la sphère hépatique secondaire à la gestation sont minimes chez le chien et le chat.

Étant donné l'augmentation du volume circulant, une diminution discrète des protéines plasmatiques peut être constaté mais a peu de signification en clinique étant donné qu'elle semble être secondaire à un effet de dilution de ces dites protéines. Une augmentation de certaines enzymes hépatiques peut être noté (ALAT et PAL) mais encore une fois il s'agit de modification légère sans impact clinique. On retiendra en conclusion que la fonction hépatique reste relativement inchangée avec la gestation (Grimm *et al.*, 2015, p. 710).

En ce qui concerne la fonction rénale, le débit plasmatique rénal et le taux de filtration glomérulaire augmentent d'environ 60 %, ce qui se traduit par des concentrations plus faibles d'urée sanguine et de créatinine par rapport aux patientes non gestantes (Pascoe et Moon, 2001).

### ***d. Fonction sur le système gastro-intestinal***

La gestation entraîne des modifications significatives de la fonction gastro-intestinale.

L'utérus gravide entraîne une modification des localisations anatomiques de certains organes du tractus digestif, notamment de l'estomac. Associé à cela on retrouve une diminution de la motilité ainsi qu'une augmentation de la progestérone. Ces trois modifications sont à l'origine d'un retard de vidange gastrique dont les conséquences cliniques sont les plus importantes dans le dernier tiers de gestation (Grimm *et al.*, 2015, p. 709).

Les concentrations des acides, des chlorures et des enzymes dans les sécrétions gastriques augmentent, tandis que le tonus du sphincter œsophagien inférieur diminue, ce qui augmente la pression intragastrique (Gintzler et Liu, 2001). La douleur et l'anxiété pendant le travail peuvent exacerber la diminution de la motilité gastrique, augmentant ainsi le risque de régurgitation et bronchopneumonie d'aspiration.

Les patientes devraient être considérées comme ayant un estomac plein au moment de l'anesthésie, et des moyens de contrôle des voies respiratoires sont cruciales pour éviter l'aspiration. L'administration prophylactique d'antiémétiques tels que le maropitant, le métoproclamide et l'ondansétron, ainsi qu'une induction anesthésique douce et la prévention de l'hypotension pendant l'anesthésie épidurale, contribuent à réduire le risque de vomissements et de régurgitations (Paddleford, 1992).

## **B. Modifications pharmacocinétiques**

La gestation influence l'absorption, la distribution et l'élimination des agents anesthésiques. La concentration de médicament libre (non ionisé, non lié aux protéines plasmatiques) dans le plasma maternel est affectée par des changements dans la liaison protéique, le transfert placentaire, la distribution dans les tissus fœtaux et la biotransformation par le foie maternel et fœtal.

### **a. Distribution**

La gestation entraîne des modifications significatives dans la distribution des anesthésiques en raison de l'expansion du volume plasmatique et des changements dans la liaison protéique. L'augmentation du Vd des anesthésiques est un phénomène courant pendant la gestation, entraînant souvent une diminution des concentrations sériques maximales ( $C_{max}$ ) après administration (Anderson, 2005, p. 991).

Par exemple, les anesthésiques locaux tels que la lidocaïne, qui sont principalement distribués dans les compartiments aqueux, présentent une diminution notable de leur  $C_{max}$  pendant la gestation. Ce phénomène est dû à l'augmentation du Vd associé à la gestation. En revanche, les anesthésiques avec un Vd plus élevé, comme le propofol, sont généralement moins affectés par les changements de Vd en raison de leur capacité à se répartir dans les tissus adipeux (Stoneham *et al.*, 2006).

Par ailleurs, la fin de la gestation est marquée par une hypoalbuminémie dilutionnelle due à l'augmentation du volume plasmatique, combinée à une réduction de la liaison des anesthésiques aux protéines plasmatiques, comme les hormones stéroïdiennes et placentaires affectent la liaison aux protéines. Ce changement peut entraîner une augmentation de la fraction libre des anesthésiques. Cependant, en raison de mécanismes compensatoires tels que l'augmentation de la filtration glomérulaire et du métabolisme, la concentration plasmatique en médicament libre reste généralement stable (Benet et Hoener, 2002 ; Dean *et al.*, 1980).

### **b. Métabolisation**

L'augmentation du débit cardiaque pendant la gestation se traduit par une augmentation du flux sanguin hépatique, ce qui peut accélérer l'élimination des médicaments à haute extraction. Les changements hormonaux liés à la gestation influencent le métabolisme hépatique des anesthésiques de manière complexe. La progestérone, par exemple, induit une augmentation des taux de métabolisme hépatique pour de nombreux médicaments, tandis que l'œstrogène peut réduire l'élimination hépatique de certains médicaments en inhibant les oxydases microsomales de manière compétitive (Davis *et al.*, 1973).

Les cytochromes P450, notamment CYP2B6 et CYP3A4, jouent un rôle crucial dans le métabolisme des anesthésiques comme le propofol et le fentanyl. Le propofol, métabolisé par le CYP2B6, peut nécessiter des ajustements posologiques pour compenser les changements dans le métabolisme hépatique. De même, le fentanyl, métabolisé par le CYP3A4, peut également nécessiter des ajustements en raison de l'augmentation de l'activité de cette enzyme pendant la gestation (Anderson, 2005 ; Stoneham *et al.*, 2006).

Des études ont montré que les doses nécessaires d'agents anesthésiques, tels que le propofol, peuvent être modifiées en raison de l'augmentation du métabolisme hépatique pendant la gestation, avec une diminution de la MAC observée chez les femelles gestantes par rapport aux femelles non gestantes (Chan *et al.*, 1996 ; Palahniuk *et al.*, 1974).

### ***c. Elimination***

La gestation provoque une augmentation du flux sanguin rénal et du DFG. Pour les anesthésiques excrétés principalement par les reins, tels que certains métabolites d'analgésiques opioïdes, cette augmentation de la clairance rénale peut entraîner une élimination plus rapide et des concentrations plasmatiques plus faibles.

Par exemple, la morphine, qui est métabolisée en deux conjugués glucuronides, présente une clairance accrue et une demi-vie d'élimination plus courte pendant la gestation. Une étude a révélé que la clairance de la morphine au moment de l'accouchement est significativement augmentée, ce qui peut nécessiter une surveillance étroite des niveaux de morphine et des ajustements posologiques pour éviter des concentrations plasmatiques insuffisantes ou des effets indésirables (Gerdin *et al.*, 1990 ; Stoneham *et al.*, 2006).

## **5. L'insuffisance cardiaque**

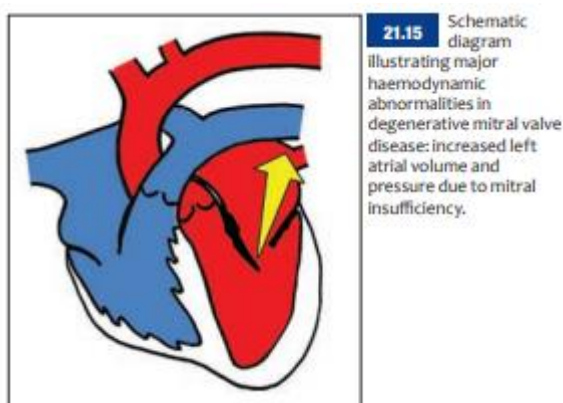
Parmi les maladies cardiaques rencontrées chez les carnivores domestiques, la myocardiopathie hypertrophique chez le chat, et la maladie valvulaire dégénérative mitrale chez le chien sont les plus fréquemment observées, respectivement à hauteur de 60 et 75% (Ferasin *et al.*, 2003 ; Keene *et al.*, 2019). C'est pourquoi cette étude se concentrera sur ces deux pathologies, en raison de leur prévalence marquée dans chaque espèce.

### **A. Particularités physiopathologiques**

#### ***a. La maladie valvulaire dégénérative***

La MVDM chez le chien est une condition fréquente, notamment chez les petites races âgées de plus de 10 ans, avec une prévalence d'environ 75%. La MVDM est caractérisée par la dégénérescence myxomateuse de la valve mitrale, ce qui conduit à une régurgitation mitrale. La régurgitation mitrale peut également être causée par d'autres facteurs tels que l'endocardite bactérienne ou des malformations congénitales, et peut survenir secondairement à la dilatation de l'anneau valvulaire dans des maladies comme la CMD.

**Figure 9 – Schéma illustrant la maladie valvulaire dégénérative (Duke-Novakovski *et al.*, 2016)**



La progression de la MVDM chez le chien implique deux événements principaux : la dégénérescence progressive de la valve mitrale et l'aggravation de la régurgitation mitrale. La dégénérescence valvulaire entraîne un mouvement anormal des feuillets de la valve, provoquant leur prolapsus et augmentant le stress de cisaillement sur ceux-ci. Cette régurgitation et le stress accru endommagent l'endothélium de la valve et activent les cellules interstitielles valvulaires, qui conduisent à une déposition de glycosaminoglycanes et à la fibrose sous-endothéliale, déformant davantage la valve et aggravant la régurgitation. Le stress anormal et la structure modifiée des feuillets peuvent provoquer la rupture des cordages tendineux, augmentant ainsi encore la régurgitation (Grimm *et al.*, 2015, p. 499).

La régurgitation mitrale crée une surcharge volumique pour le ventricule gauche et l'oreillette gauche. En raison de l'incompétence de la valve mitrale, le flux sanguin sortant du ventricule gauche se divise entre le tractus de sortie à haute pression via l'aorte et le flux à basse pression à travers la valve mitrale incompétente dans l'oreillette gauche. Ce déséquilibre peut entraîner une fraction régurgitante élevée, atteignant parfois 50 à 70 % du volume d'éjection total, ce qui indique une surcharge volumique sévère dans le ventricule et l'oreillette gauches. La radiographie thoracique est utile pour évaluer la taille du cœur, qui est proportionnelle à la gravité de la régurgitation mitrale, et permet de déterminer la sévérité de la maladie et le risque d'ICC (Grimm *et al.*, 2015, p. 499).

Les mécanismes compensatoires en réponse à la régurgitation incluent la dilatation cardiaque, l'hypertrophie excentrique, l'augmentation de la force et du rythme de contraction, l'augmentation de la fréquence cardiaque, le drainage lymphatique pulmonaire accru, la rétention de fluides et la modulation neurohormonale de la fonction cardiovasculaire. Cependant, avec la progression de la maladie, ces mécanismes deviennent insuffisants, entraînant une diminution du débit cardiaque et une augmentation des pressions veineuses, provoquant un œdème pulmonaire (ICC gauche) ou une ascite (ICC droite). L'hypertension pulmonaire peut également se développer en réponse à l'ICC gauche (Grimm *et al.*, 2015, p. 500).

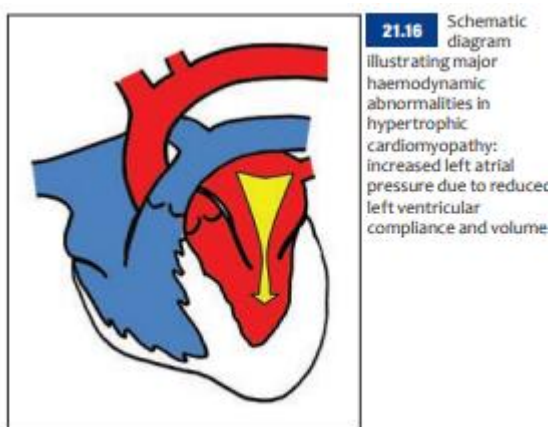
Les symptômes de la MVDM peuvent varier en fonction de la rapidité de progression de la régurgitation mitrale. Si la régurgitation se développe lentement, l'oreillette gauche peut se dilater progressivement pour compenser, permettant à certains chiens de rester asymptomatiques malgré une régurgitation sévère. En revanche, une régurgitation aiguë, due par exemple à une endocardite bactérienne ou à une rupture des cordages tendineux, peut entraîner une surcharge volumique rapide et une congestion pulmonaire sévère (Grimm *et al.*, 2015, p. 500).

### **b. La myocardiopathie hypertrophique**

La CMH chez le chat est caractérisée par un épaississement des parois du ventricule gauche et des muscles papillaires, sans cause explicable par une maladie congénitale, une hypertension ou une endocrinopathie. Ce phénomène peut être associé à des mutations génétiques spécifiques identifiées chez certaines races de chats, telles que le Maine Coon et le Ragdoll, bien que les tests génétiques disponibles soient principalement utiles pour les éleveurs. Les races spécifiques à risque incluent également le Persan, le Bengal, les Shorthairs américains et britanniques, et le chat des forêts norvégiennes (Duke-Novakovski *et al.*, 2016, p. 229).

La CMH se manifeste par une hypertrophie ventriculaire avec des motifs variés, allant de l'épaississement concentrique à focal (segmentaire), observable lors de l'autopsie ou par échocardiographie. Ce modèle peut influencer le pronostic, par exemple, une hypertrophie asymétrique de la paroi libre est souvent associée à une dysfonction ventriculaire gauche significative et une dilatation progressive de l'oreillette gauche. Certaines formes focales d'hypertrophie, comme l'hypertrophie subaortique ou des muscles papillaires isolés, sont souvent mieux tolérées mais peuvent progresser, nécessitant un suivi. Une variante de la CMH chez les chats plus âgés est l'épaississement du septum subaortique, parfois associé à une dilatation de l'aorte, sans consensus clair sur l'origine génétique ou dégénérative de cette anomalie (Duke-Novakovski *et al.*, 2016, p. 229).

**Figure 10 - Schéma illustrant la myocardiopathie hypertrophique (Duke-Novakovski *et al.*, 2016)**



Histologiquement, la CMH se caractérise par une hypertrophie des cardiomyocytes, une désorganisation des fibres et une fibrose interstitielle. Les artères coronaires intramurales peuvent être rétrécies, et des foyers d'infarctus myocardiques ou de fibrose de remplacement peuvent être présents. Certains chats peuvent évoluer vers une forme de cardiomyopathie restrictive ou une forme de cardiomyopathie dilatée appelée "phase terminale", caractérisée par une fibrose myocardique extensive (Duke-Novakovski *et al.*, 2016, p. 229).

La fonction systolique ventriculaire est généralement normale ou hyperdynamique chez les chats atteints de CMH, mais des réductions régionales ou focales peuvent nécessiter des études avancées pour être identifiées. Lorsque la CMH progresse vers une forme "terminale", le ventricule entier peut être dilaté et hypokinétique. Un phénotype de type restrictif avec une dilatation sévère des oreillettes peut également se développer comme une phase tardive de la CMH. En cas de fibrillation auriculaire, la fonction ventriculaire est encore altérée, pouvant entraîner une insuffisance cardiaque congestive sévère ou une embolie artérielle (Duke-Novakovski *et al.*, 2016, p. 229).

La dysfonction diastolique du ventricule gauche, présumée être la cause de l'insuffisance cardiaque congestive, signifie que des pressions élevées dans l'oreillette gauche et les veines sont nécessaires pour remplir le ventricule. Ces anomalies, qui évoluent généralement progressivement, peuvent mener à un œdème pulmonaire rapidement évolutif nécessitant un traitement urgent en cas de stress sympathique soudain ou d'altération brusque de la perfusion myocardique (Duke-Novakovski *et al.*, 2016, p. 229).

La plupart des chats atteints de CMH sont asymptomatiques et sont découverts lors d'examens de routine. Les signes cliniques peuvent varier et inclure une insuffisance cardiaque congestive gauche, des complications d'embolie artérielle, une obstruction du tractus de sortie ou des arythmies. Ces derniers peuvent provoquer une syncope ou une mort cardiaque soudaine (Grimm *et al.*, 2015, p. 504).

### **c. L'insuffisance cardiaque congestive**

L'IC chez les animaux de compagnie, tels que les chiens et les chats, est une affection grave qui évolue souvent à partir de maladies cardiaques sous-jacentes, telles que la cardiomyopathie hypertrophique chez les chats et la maladie valvulaire dégénérative chez les chiens. Lorsqu'une de ces maladies cardiaques progresse, elle peut conduire à des formes avancées d'insuffisance cardiaque, notamment l'ICC et l'insuffisance cardiaque de bas débit. L'insuffisance cardiaque congestive est beaucoup plus prédominante que l'insuffisance cardiaque de bas débit chez les animaux de compagnie, notamment en raison des changements physiopathologiques qui conduisent à une accumulation significative de fluide dans l'organisme. Les mécanismes de rétention hydro-sodée et l'activation du SRAA contribuent largement à la préservation du volume sanguin et au développement de symptômes cliniques manifestes. Par conséquent, la gestion clinique et anesthésique de l'ICC est d'une importance capitale pour optimiser les résultats et améliorer la qualité de vie des animaux atteints (Duke-Novakovski *et al.*, 2016, p. 118).

L'insuffisance cardiaque peut être causée par une surcharge de volume, une surcharge de pression ou une diminution de la contractilité myocardique. Dans le cas de la cardiomyopathie hypertrophique, le muscle cardiaque s'épaissit, ce qui réduit la compliance ventriculaire et augmente la pression diastolique. Cette diminution de la compliance entrave le remplissage du ventricule pendant la diastole et augmente la pression dans les veines pulmonaires, conduisant à des symptômes de congestion pulmonaire (Duke-Novakovski *et al.*, 2016, p. 117).

Les maladies valvulaires dégénératives, en revanche, entraînent une régurgitation chronique, ce qui provoque une surcharge volumique du cœur. Cette surcharge augmente le volume de sang dans les cavités cardiaques, provoquant une dilatation et une hypertrophie myocardique. En réponse à

cette surcharge, le cœur tente de compenser en augmentant la contractilité, mais cette compensation est souvent insuffisante à long terme. Cette situation peut aboutir à une insuffisance cardiaque, où le cœur n'est plus capable de répondre aux besoins métaboliques du corps (Duke-Novakovski *et al.*, 2016, p. 116).

Les mécanismes physiopathologiques de l'insuffisance cardiaque incluent l'activation neurohormonale, principalement par le SRAA. Cette activation entraîne une vasoconstriction périphérique et une rétention de sodium et d'eau. La rétention hydro-sodée est due à l'action de l'aldostérone qui stimule les reins pour conserver le sodium et l'eau, augmentant ainsi le volume sanguin et la pression dans les systèmes veineux. Cette rétention contribue à l'augmentation de la charge de travail cardiaque et à la progression de la défaillance cardiaque (Duke-Novakovski *et al.*, 2016, p. 114).

En plus du SRAA, l'activation du système nerveux sympathique joue également un rôle crucial en augmentant la libération de noradrénaline, ce qui entraîne une vasoconstriction périphérique et une augmentation de la fréquence cardiaque. De plus l'ADH, est libérée en réponse à une diminution du volume sanguin, augmentant la réabsorption de l'eau dans les reins (Duke-Novakovski *et al.*, 2016, p. 112).

Les modifications physiopathologiques associées à l'insuffisance cardiaque congestive ont des implications importantes pour la gestion anesthésique des animaux de compagnie. L'un des principaux défis est la gestion de l'expansion du volume circulant. La rétention excessive de sodium et d'eau entraîne une augmentation du volume plasmatique, ce qui peut exacerber les problèmes respiratoires et cardiovasculaires pendant l'anesthésie. Une gestion prudente de ce volume excédentaire est essentielle pour éviter les complications liées à l'œdème pulmonaire et à l'épanchement pleural.

L'altération de la perfusion tissulaire est un autre problème majeur. La dysfonction endothéliale et l'augmentation des pressions de remplissage ventriculaire compromettent la perfusion des tissus, augmentant le risque de lésions ischémiques pendant l'anesthésie. Il est donc important d'optimiser la perfusion pour prévenir les complications associées à une mauvaise circulation sanguine.

Enfin, l'insuffisance cardiaque congestive augmente le risque de formation de thrombus en raison de l'activation neurohormonale et de l'inflammation chronique. Pendant l'anesthésie, il est nécessaire de surveiller les signes de complications thromboemboliques et de moduler les protocoles anesthésiques pour réduire ces risques (Duke-Novakovski *et al.*, 2016, p. 113).

## **B. Modifications pharmacocinétiques lors d'insuffisance cardiaque congestive**

### ***a. Distribution***

En cas d'ICC, la distribution des molécules anesthésiques peut être significativement modifiée en raison des changements dans le Vd et la fixation aux protéines plasmatiques (School of Medicine, International Medical University, Kuala Lumpur, Malaysia et Htet, 2017).

Le Vd des médicaments dépend de leur capacité à se lier aux protéines plasmatiques et à se répartir dans les tissus corporels. Les médicaments fortement liés aux protéines plasmatiques, comme la lidocaïne, restent principalement dans le compartiment intravasculaire, ce qui se traduit par un Vd relativement faible. À l'inverse, les médicaments avec une fixation moins importante aux protéines plasmatiques ont un Vd plus élevé et se distribuent davantage dans les tissus. En cas d'ICC, la diminution du débit cardiaque entraîne une réduction de la perfusion sanguine des tissus périphériques. Cette réduction de perfusion limite la quantité de médicament atteignant ces tissus, ce qui peut modifier la répartition du médicament et nécessiter des ajustements de dosage pour maintenir son efficacité (Williams et Kim, 2003).

De plus, l'œdème périphérique fréquent en cas d'ICC augmente le volume des espaces fluidiques extracellulaires. Cette expansion des compartiments liquidiens corporels peut entraîner une augmentation du Vd des médicaments, car une plus grande proportion du médicament se répartit dans ces fluides supplémentaires. Par exemple, une augmentation du Vd de la lidocaïne due à l'œdème pourrait nécessiter une réduction des doses pour éviter une toxicité (Ogawa *et al.*, 2013).

En ce qui concerne la fixation aux protéines plasmatiques, l'ICC peut également influencer ce processus. Les médicaments se lient principalement à deux types de protéines : l'albumine et l'AAG. Les médicaments acides, comme le propofol, se fixent principalement à l'albumine, tandis que les médicaments basiques, comme la lidocaïne, se lient à la fois à l'albumine et à l'AAG. En cas d'ICC, bien que la concentration d'albumine dans le plasma reste généralement stable, la concentration d'AAG peut augmenter en réponse à l'inflammation et aux dommages tissulaires. Cette augmentation de l'AAG réduit la fraction libre des médicaments basiques dans le plasma, diminuant ainsi leur efficacité. Par exemple, une élévation de l'AAG peut conduire à une réduction de la fraction libre de la lidocaïne, nécessitant un ajustement des doses pour maintenir une efficacité thérapeutique appropriée (Ogawa *et al.*, 2013).

### ***b. Clairance et élimination***

En cas d'ICC, les modifications pharmacocinétiques affectent la clairance des médicaments anesthésiques au niveau rénal et hépatique. La clairance rénale est principalement influencée par le DFG et le flux sanguin rénal. Les médicaments comme le midazolam, qui sont partiellement excrétés par les reins, voient leur excrétion diminuer en raison de la réduction du débit cardiaque, entraînant une diminution du flux sanguin rénal et du DFG. Cette situation peut également être aggravée par une détérioration concomitante de la fonction rénale, dont les mécanismes sous-jacents restent encore mal compris. Les causes présumées de cette détérioration incluent la congestion veineuse et l'augmentation de la pression intra-abdominale, mais ces hypothèses nécessitent des investigations plus approfondies. Une élévation de la créatinine sérique, même lorsqu'elle reste dans les limites normales, peut signaler une atteinte rénale et une diminution de la clairance rénale (Liu, 2008 ; Williams et Kim, 2003).

La clairance hépatique des médicaments anesthésiques est également affectée par l'ICC. La réduction du flux sanguin hépatique et la diminution de la taille du foie influencent le métabolisme des médicaments, comme le propofol et les benzodiazépines, augmentant ainsi leur demi-vie plasmatique, leurs concentrations plasmatiques, et le risque de toxicité (Greenblatt *et al.*, 1977). Les réactions de phase II peuvent aussi être réduites en cas d'ICC, mais l'impact le plus notable se



manifeste sur les médicaments dont les métabolites actifs sont nécessaires pour l'effet thérapeutique (Dickstein *et al.*, 1987 ; Sica, 2003).

Le midazolam est un bon exemple de médicament dont la métabolisation hépatique est retardée en cas d'ICC. Ce médicament est métabolisé en métabolites actifs qui contribuent à ses effets thérapeutiques. En présence d'ICC, la réduction du métabolisme hépatique entraîne une activation retardée de ces métabolites, ce qui conduit à une concentration plus faible et une apparition retardée de l'effet. En conséquence, les patients peuvent nécessiter des ajustements posologiques pour compenser ces effets et éviter une réponse thérapeutique insuffisante (Dickstein *et al.*, 1987 ; Sica, 2003).

La demi-vie d'élimination est déterminée par le Vd et la clairance. En cas d'ICC, la clairance est souvent réduite, ce qui prolonge la demi-vie d'élimination puisque ces deux paramètres sont inversement proportionnels. Si le Vd augmente, ce qui est fréquent dans l'ICC en raison de l'œdème périphérique, la demi-vie d'élimination peut également s'allonger, car ces paramètres sont proportionnels. Chez les patients souffrant d'ICC, les médicaments ayant un Vd élevé et une clairance hépatique importante peuvent avoir des demi-vies d'élimination deux fois plus longues comparativement aux patients non atteints d'ICC. Cela nécessite une réduction des doses pour éviter des niveaux toxiques, et les ajustements de dose doivent être prudents pour éviter une accumulation excessive due à une durée plus longue pour atteindre l'état d'équilibre (Ogawa *et al.*, 2013).

# Troisième partie : Adaptation pharmacologique des molécules utilisées en fonction des conditions pathologiques rencontrées

---

L'adaptation des doses des molécules anesthésiques en fonction des états pathologiques repose sur les modifications pharmacocinétiques observées et les contre-indications spécifiques à chaque condition. Les pathologies telles que l'insuffisance rénale, l'insuffisance hépatique, l'insuffisance cardiaque, l'obésité et la gestation modifient de manière significative l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination des médicaments. Il est essentiel de tenir compte de ces altérations pour éviter les surdosages, sous-dosages ou toxicités potentielles. Cette partie se concentre sur l'ajustement posologique nécessaire en réponse aux modifications physiopathologiques, permettant ainsi d'optimiser l'efficacité thérapeutique tout en minimisant les risques associés à ces états.

## 1. L'insuffisance rénale

### A. Considérations anesthésiques générales

L'anesthésie chez les patients atteints d'insuffisance rénale en médecine vétérinaire présente plusieurs défis uniques en raison des répercussions systémiques de la maladie rénale. Tout d'abord, l'accès intraveineux est crucial pour ces patients, et une perfusion adéquate doit être établie avant l'anesthésie pour stabiliser leur état hémodynamique. La gestion des fluides doit être soigneusement surveillée, en tenant compte de l'état hydrique, acido-basique et électrolytique du patient. Le suivi de la pression veineuse centrale peut aider à ajuster la thérapie liquidienne, bien que cette technique soit difficile à réaliser chez les petits animaux. L'objectif est d'éviter à la fois la surcharge volumique chez les patients oliguriques/anuriques et l'hypovolémie chez les patients polyuriques (Langston, 2008).

En ce qui concerne les déséquilibres électrolytiques, les dyskaliémies sont des complications fréquentes et dangereuses chez les patients insuffisants rénaux. L'hyperkaliémie en particulier peut provoquer des arythmies cardiaques graves, ce qui nécessite une correction immédiate avant l'anesthésie. En cas d'hypokaliémie il convient de réaliser une complémentation avec le soluté adéquat pour rétablir une valeur normale (DiBartola et De Morais, 2006 ; El-Sherif et Turitto, 2011).

L'équilibre phosphocalcique est également perturbé chez ces patients, en raison de l'hyperphosphatémie secondaire à la diminution de l'excrétion rénale de phosphate, entraînant souvent une hypocalcémie. Ce déséquilibre peut causer une hyperparathyroïdie secondaire, aggravant les complications métaboliques et osseuses. Avant l'anesthésie, il est essentiel de corriger ces déséquilibres notamment par l'utilisation de chélateurs de phosphate et de calcium, afin de prévenir les effets indésirables sur la fonction cardiaque et la coagulation (Becq et Santos, 2012).

Les répercussions hématologiques de l'insuffisance rénale comprennent souvent une anémie, due à une production insuffisante d'érythropoïétine par les reins endommagés. Cette anémie peut diminuer la capacité de transport d'oxygène, rendant le patient plus vulnérable à l'hypoxie pendant l'anesthésie. Il est donc crucial de surveiller les niveaux d'hémoglobine et, si nécessaire, d'administrer des transfusions sanguines ou des suppléments de fer avant la procédure pour optimiser l'oxygénation (Hébert *et al.*, 1999 ; Polzin, 2011).

Par ailleurs, en médecine humaine, les patients atteints d'insuffisance rénale terminale présentent également des troubles hématologiques complexes, tels que des dysfonctionnements plaquettaires dus à la présence de toxines urémiques dans le sang perturbant alors le fonctionnement des plaquettes ainsi que leur interaction avec les parois vasculaires. Ces éléments exposent ces patients à un risque accru de saignement en peropératoires. En plus des anomalies plaquettaires, les patients urémiques peuvent présenter des troubles de la coagulation plus complexes, incluant des anomalies des facteurs de coagulation. Ces anomalies peuvent être dues à des modifications de la synthèse hépatique des facteurs de coagulation, à des perturbations dans l'équilibre entre les facteurs procoagulants et anticoagulants, ainsi qu'à une réduction de l'activité de certains facteurs en raison de l'influence des toxines urémiques. Cependant, paradoxalement, ces patients sont également sujets à des complications thromboemboliques, en raison de la thrombocytopénie, de la thrombose glomérulaire, et de la formation de thrombus dans les petites artères et capillaires glomérulaires (Becq et Santos, 2012 ; Boccardo *et al.*, 2004).

Les anesthésiques doivent être choisis avec soin, car les patients atteints d'insuffisance rénale présentent souvent des altérations du métabolisme des médicaments. Les agents qui dépendent fortement de l'excrétion rénale doivent être évités ou dosés avec précaution pour éviter une accumulation toxique. La liaison réduite des protéines plasmatiques, due à l'acidose métabolique et à l'hypoalbuminémie, augmente la fraction libre des médicaments, ce qui peut entraîner une sédation excessive ou des effets indésirables (Felipe De Brito Galvao et Center, 2012).

Enfin, la gestion de la douleur et du stress pendant la chirurgie est cruciale, car l'activation neuroendocrinienne peut augmenter la résistance vasculaire rénale et diminuer le flux sanguin rénal, aggravant ainsi l'insuffisance rénale. L'utilisation de techniques anesthésiques régionales ou de médicaments analgésiques systémiques permet de modérer ces réponses physiologiques et de protéger la fonction rénale pendant l'intervention (Iijima, 2009).

## **B. Adaptation des agents anesthésiques**

### **a. Sédatifs et myorelaxants**

L'acépromazine, en tant que tranquillisant, peut provoquer une hypotension systémique en raison de son action sur les récepteurs  $\alpha$ -adrénergiques vasculaires. Cette hypotension peut dépasser la capacité d'autorégulation rénale des animaux, rendant l'administration du médicament plus risquée pour ceux atteints de maladies rénales (Boström *et al.*, 2003 ; Stepien *et al.*, 1995).

L'étude (Boström *et al.*, 2003) a montré que l'utilisation d'acépromazine pourrait cependant améliorer l'auto-régulation rénale, car l'étude a mis en évidence des variations non significative du DSR et du DFG chez les chiens, malgré une hypotension systémique sous anesthésie générale. De plus, l'utilisation de phénothiazine (prométhazine) pour la prémédication du patient insuffisant rénal a

montré une réduction des dommages histopathologiques dans les reins soumis à une ischémie et une reperfusion (Pazoki-Toroudi *et al.*, 2010).

Cependant, l'étude (Weil, 2010) a permis de démontrer que des doses plus élevées d'acépromazine (0,1 mg/kg) entraînent des variations importantes de la pression artérielle systémique et des paramètres de perfusion rénale.

Par conséquent, en raison de son effet hypotenseur et de l'absence d'antagoniste, l'acépromazine est contre-indiquée chez les animaux souffrant d'insuffisance rénale sévère. Pour les patients ayant une insuffisance rénale légère à modérée et stable, l'acépromazine peut être administrée à des doses plus faibles (0,01-0,02 mg/kg) tout en restant vigilant aux variations de la pression artérielle. Ce dosage réduit le risque d'hypotension sévère tout en permettant une sédation adéquate.

Les agonistes  $\alpha_2$ -adrénergiques, tels que la médétomidine et la dexmédétomidine, ont des effets significatifs sur la fréquence cardiaque, le débit cardiaque et la résistance vasculaire systémique. L'administration de médétomidine, en particulier en association avec une induction par propofol, peut réduire le débit cardiaque d'environ 60 % et le DSR de 50 % chez les chiens (Frendin *et al.*, 2006).

Cependant, les effets rénaux des  $\alpha_2$ -adrénergiques peuvent varier considérablement. Par exemple, l'administration intramusculaire de médétomidine peut entraîner une diminution du DSR et du DFG, tandis que l'administration intraveineuse peut avoir des effets opposés, augmentant le DSR et le DFG. Ces variations sont probablement dues à l'hypertension systémique immédiate qui suit l'administration intraveineuse, un effet moins marqué avec l'administration intramusculaire (Saleh *et al.*, 2005).

En outre, les agonistes  $\alpha_2$ -adrénergiques, comme la médétomidine et la dexmédétomidine, sont souvent associés à un effet diurétique en raison de plusieurs mécanismes, notamment l'inhibition de l'ADH et la diurèse osmotique due à l'inhibition de l'insuline et à l'hyperglycémie qui en résulte. Ces effets diurétiques peuvent être particulièrement problématiques chez les patients avec une obstruction urinaire non résolue, où une augmentation de la production d'urine diluée pourrait exacerber des conditions telles que la déshydratation ou l'hypovolémie (Murahata et Hikasa, 2012 ; Talukder et Hikasa, 2009).

Ainsi, l'utilisation de la dexmédétomidine chez les patients souffrant d'insuffisance rénale nécessite une réduction importante des doses et une prudence extrême. L'administration de ces agents doit être strictement contrôlée, avec une surveillance attentive des paramètres hémodynamiques pour minimiser les risques associés aux variations de la pression artérielle et à la diurèse excessive.

Les benzodiazépines ont des effets minimes sur le débit cardiaque, la résistance vasculaire systémique et la pression artérielle, ce qui signifie qu'ils ont peu d'impact sur le débit sanguin rénal et le taux de filtration glomérulaire (Jones *et al.*, 1979). Cependant, étant donné que les benzodiazépines sont liées aux protéines plasmatiques, leur utilisation chez les patients azotémiques peut augmenter la fraction de médicament libre et actif.

Il est également important de noter que le métabolisme hépatique du midazolam peut être réduit chez les patients atteints d'une lésion rénale aiguë. À mesure que la gravité et la durée de la lésion

rénale aiguë augmentent, l'activité de l'enzyme CYP3A, associée au système P450 dans le foie, diminue, ce qui retarde le métabolisme et prolonge l'effet du midazolam (Kirwan *et al.*, 2012).

Par ailleurs, le diazépam n'est pas soluble dans l'eau, et administré dans du propylène glycol (ANSES, 2023), un véhicule qui peut induire des lésions et une nécrose des cellules tubulaires proximales rénales, en particulier lors d'administrations en perfusion (Hayman *et al.*, 2003 ; Yorgin *et al.*, 1997 ; Zar *et al.*, 2007). Le midazolam, étant soluble dans l'eau et administré en solution aqueuse, pourrait donc être une option plus appropriée pour les patients présentant une maladie rénale significative.

Chez les patients atteints d'une maladie rénale aiguë, ou présentant une acidose, une azotémie ou une hypoprotéinémie sévère, une réduction de la dose initiale est donc justifiée. En revanche, les patients souffrant d'une maladie rénale stable peuvent ne pas nécessiter d'ajustement posologique.

### **b. Analgésiques**

Les opiacés à action prolongée, comme la morphine, doivent être utilisés avec prudence, car leurs métabolites actifs dépendent de l'excrétion rénale et peuvent s'accumuler en cas d'insuffisance rénale sévère, entraînant des effets indésirables tels qu'une sédation prolongée, une dépression respiratoire, ou une neuroexcitation (Conway *et al.*, 2006 ; Davies *et al.*, 1996 ; Osborne *et al.*, 1986 ; Stone *et al.*, 1993 ; Szeto *et al.*, 1977). La morphine est métabolisée en morphine-3-glucuronide et morphine-6-glucuronide, des métabolites éliminés par filtration glomérulaire. La morphine-6-glucuronide, qui possède une activité pharmacologique similaire à celle de la morphine elle-même, peut s'accumuler en cas de dysfonctionnement rénal, prolongeant ainsi les effets cliniques de l'opioïde.

La buprénorphine est souvent privilégiée chez les patients atteints d'insuffisance rénale en raison de ses caractéristiques pharmacocinétiques favorables. Contrairement à certains autres opioïdes, la buprénorphine ne produit pas de métabolites actifs susceptibles de s'accumuler et de provoquer des effets toxiques. Elle est principalement métabolisée par le foie en deux métabolites majeurs, le norbuprénorphine-3-glucuronide et le buprénorphine-3-glucuronide, qui sont excrétés par la bile. Des études ont montré que la dysfonction rénale n'affecte pas de manière significative la clairance de la buprénorphine, ce qui en fait une option sûre pour la gestion de la douleur chez les patients atteints de MRC sans nécessité d'ajustement de la dose (Cowan *et al.*, 1977 ; Giordano *et al.*, 2010 ; Slingsby *et al.*, 2011).

Le butorphanol agit comme un agoniste des récepteurs  $\kappa$  et comme un antagoniste des récepteurs  $\mu$ , ce qui lui confère un profil de sécurité distinct, notamment en ce qui concerne le risque de dépression respiratoire. Chez les patients insuffisants rénaux, le butorphanol est métabolisé en hydroxybutorphanol, norbutorphanol et des conjugués glucuronides. Les études montrent que la clairance du butorphanol est altérée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ce qui implique des ajustements de dose pour éviter l'accumulation excessive du médicament. Chez ces patients, une réduction de la fréquence d'administration peut être envisagée pour limiter les effets secondaires potentiels, bien qu'il n'y ait pas eu de tendance marquée à une augmentation des événements indésirables chez les sujets souffrant de dysfonction rénale (Shyu *et al.*, 1996).

Le fentanyl, un agoniste complet des récepteurs opioïdes, est une autre option couramment utilisée pour les patients insuffisants rénaux. Ce médicament se caractérise par sa haute lipophilie et son

faible poids moléculaire, lui permettant de traverser rapidement la barrière hémato-encéphalique et de se lier aux récepteurs dans le système nerveux central. Le fentanyl est principalement métabolisé par le foie via le cytochrome CYP3A4 en métabolites inactifs, qui sont ensuite excrétés dans l'urine. Bien que le fentanyl soit considéré comme relativement sûr pour les patients atteints de MRC, la demi-vie du fentanyl peut être prolongée chez ces patients. Chez l'humain, lorsqu'il est administré en dose unique, le fentanyl montre peu de changement dans son profil pharmacocinétique. Cependant, une accumulation tissulaire significative et un effet prolongé peuvent survenir avec une perfusion continue (Davies *et al.*, 1996). Ainsi, il est crucial de surveiller attentivement ces patients pour éviter des effets indésirables tels que la somnolence excessive et la dépression respiratoire (Castiglia *et al.*, 1997 ; Davies *et al.*, 1996 ; Koehtop et Rodman, 1997 ; Odoma *et al.*, 2023).

La méthadone, est également utilisée chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Ce médicament se distingue par sa demi-vie plus longue, en raison de sa capacité à former un réservoir dans les tissus. La méthadone est principalement éliminée sous forme de métabolites inactifs via le tractus gastro-intestinal et les reins. Ce qui est notable, c'est que l'insuffisance rénale n'affecte pas de manière significative le temps d'élimination de la méthadone, même en cas d'anurie. Cependant, pour les patients présentant une filtration glomérulaire réduite, une réduction de la dose peut être nécessaire pour éviter une accumulation potentiellement toxique. En raison de son élimination principalement fécale, la méthadone est souvent considérée comme une option sûre pour les patients atteints d'insuffisance rénale (Davison, 2015 ; Dean, 2004 ; Kreek *et al.*, 1980 ; Odoma *et al.*, 2023).

En médecine humaine, il est recommandé d'éviter complètement l'utilisation de la morphine chez les patients souffrant de dysfonctionnement rénal pour éviter une narcose prolongée (Davies *et al.*, 1996). Les autres opioïdes utilisés montrent des altérations faibles ou non significatives de leur profil pharmacocinétique ce qui ne constitue pas une contre-indication en soit. Il convient de rester vigilant lors de leur utilisation de manière à éviter les risques d'accumulations et donc d'effets secondaires majorés.

L'utilisation de la lidocaïne chez les patients insuffisants rénaux requiert une attention particulière en raison des risques accrus de toxicité. La lidocaïne, un anesthésique local de type amide, est métabolisée principalement dans le foie avant son excrétion rénale. En comparaison avec les anesthésiques locaux de type ester, qui sont hydrolysés dans le plasma, les anesthésiques locaux de type amide présentent un avantage en cas d'insuffisance rénale, car ils sont convertis en métabolites inactifs au niveau hépatique. Cependant, même si le métabolisme hépatique réduit le risque d'accumulation de métabolites actifs, il est crucial de prendre des précautions particulières (NYSORA, 2018).

Chez les patients insuffisants rénaux, plusieurs facteurs peuvent influencer l'utilisation des AL, y compris des troubles acido-basiques et des perturbations électrolytiques (Avery *et al.*, 1984). L'acidose métabolique, fréquente chez ces patients, peut diminuer la liaison protéique de la lidocaïne, augmentant ainsi la fraction libre du médicament dans le plasma et le risque de toxicité. De plus, l'hyperkaliémie, souvent présente chez les patients insuffisants rénaux, peut accroître la toxicité cardiaque de la lidocaïne. Les études montrent que l'hyperkaliémie peut réduire de manière significative la dose nécessaire pour provoquer des effets cardiotoxiques. Cela suggère que la

marge de sécurité entre la toxicité neurologique et cardiaque est réduite en présence d'hyperkaliémie.

Les recommandations actuelles en médecine humaine pour l'administration de la lidocaïne chez ces patients incluent une réduction des doses afin de minimiser le risque de toxicité tout en assurant une anesthésie efficace. Il est conseillé d'utiliser la dose minimale nécessaire pour obtenir une anesthésie adéquate et d'éviter les perfusions continues, qui peuvent entraîner des concentrations plasmatiques élevées prolongées. Lorsque des doses répétées sont nécessaires, il est prudent d'augmenter l'intervalle entre les administrations pour permettre une élimination adéquate du médicament. Une surveillance étroite des signes de toxicité neurologique et cardiaque est essentielle. De plus, la dose de lidocaïne doit être ajustée en fonction des caractéristiques spécifiques du patient, telles que l'âge, le poids et les comorbidités (Uppal *et al.*, 2021).

Il est également important de noter que, bien que les données sur l'utilisation de la lidocaïne chez les patients insuffisants rénaux soient limitées, les études expérimentales montrent que la lidocaïne n'affecte pas significativement la fonction rénale chez les rats à rein unique (Gheisari *et al.*, 2023). Ces résultats suggèrent que, sous des conditions appropriées, la lidocaïne peut être utilisée en toute sécurité chez les patients insuffisants rénaux. Toutefois, des recherches supplémentaires sont nécessaires pour affiner les recommandations de dosage et optimiser la sécurité des patients.

### ***c. Narcotiques : agents inducteurs et de maintenance***

Chez les chiens, il a été démontré que le propofol n'entraîne pas de changements significatifs dans le DSR ou le DFG, ce qui en fait une option adaptée pour les patients atteints de maladie rénale (Chang *et al.*, 2011 ; Fusellier *et al.*, 2007). Bien que des données spécifiques ne soient pas disponibles pour toutes les espèces, il est généralement admis que les effets du propofol sur la fonction rénale sont minimes lorsqu'il est administré à des doses modérées à faibles (Shiga *et al.*, 2003 ; Wouters *et al.*, 1995). Cette caractéristique est particulièrement importante chez les patients insuffisants rénaux, car toute altération significative du flux sanguin rénal pourrait exacerber leur condition.

Cependant, une attention particulière doit être portée à la gestion de la pression artérielle lors de l'administration du propofol, car une hypotension transitoire peut survenir après un bolus, ce qui pourrait potentiellement réduire le débit sanguin rénal. Cette hypotension peut être atténuée par une expansion volumique adéquate et une administration préalable d'agents sédatifs ou d'opioïdes (de Gasperi *et al.*, 1996), contribuant ainsi à stabiliser la pression artérielle et à minimiser les risques pour la fonction rénale.

A l'image du propofol, l'alfaxalone constitue un choix satisfaisant pour la réalisation de l'induction chez le patient présentant une insuffisance rénale (Warne *et al.*, 2015).

La kétamine se distingue des autres agents d'induction anesthésique par son mécanisme d'action, qui implique l'antagonisme des récepteurs NMDA. Ce mécanisme entraîne une immobilisation efficace du patient tout en induisant la libération de catécholamines, ce qui augmente la résistance

vasculaire rénale et provoque une hypertension. Cette élévation de la pression artérielle entraîne une augmentation du DSR, sans toutefois modifier le DFG (Kohrs et Durieux, 1998 ; Priano, 1982).

La métabolisation de la kétamine se fait principalement par le foie dans la plupart des espèces, ce qui signifie que la présence d'une maladie rénale n'affecte généralement pas le métabolisme des doses modérées de kétamine. Cependant, chez les chats, l'élimination de la kétamine dépend davantage de l'excrétion rénale. Cela s'explique par le fait que, contrairement à d'autres espèces, la kétamine est métabolisée dans le foie en norkétamine, un métabolite primaire qui n'est pas davantage métabolisé chez les chats (Waterman, 1983). La majeure partie de la kétamine est donc excrétée sous forme inchangée chez cette espèce, ce qui implique un risque accru de toxicité en cas d'insuffisance rénale, car l'élimination du médicament pourrait être compromise (Hall et Taylor, 1994 ; Hanna *et al.*, 1988).

De plus, la kétamine a une liaison aux protéines d'environ 53 %, ce qui signifie que chez les animaux azotémiques, une plus grande proportion de médicament libre peut circuler dans le sang. Toutefois, l'impact clinique de cette augmentation pourrait être négligeable (Baggot et Blake, 1976). Malgré cela, l'utilisation de la kétamine chez les chats insuffisants rénaux est généralement déconseillée en raison du risque d'accumulation et d'élimination retardée, ce qui pourrait entraîner une prolongation de l'effet anesthésique et une toxicité potentielle (tachycardie, hypertension, réactions dysphoriques...). Chez le chien présentant une insuffisance rénale, la kétamine peut être utilisée de manière relativement sûre.

Il est également intéressant de noter que l'utilisation prolongée de kétamine chez l'humain a été associée à des effets urinaires majeures, tels que la cystite ulcéreuse induite par la kétamine et la vésicopathie induite par la kétamine (Middela et Pearce, 2011 ; Morgan *et al.*, 2012). Bien que ces effets n'aient pas été signalés chez les animaux, ils soulignent l'importance d'une utilisation prudente de la kétamine, en particulier chez les patients présentant des vulnérabilités rénales.

Tous les anesthésiques inhalés ont tendance à diminuer le DSR et le DFG. Cette diminution est en partie atténuée par une hydratation préopératoire adéquate (Gelman *et al.*, 1984a ; Merin *et al.*, 1991).

Parmi les agents modernes, le sévoflurane est le plus métabolisé, avec environ 5 % de métabolisme comparé à environ 0,2 % pour l'isoflurane et 0,02 % pour le desflurane (Flood et Rathmell, 2021). La libération d'ions fluorures inorganiques par le sévoflurane a le potentiel d'induire une néphrotoxicité. Cependant, il n'a pas été démontré qu'il y ait une relation entre la concentration sérique d'ions fluorures inorganiques et la toxicité rénale après administration de sévoflurane (Gentz et Malan, 2001 ; Martis *et al.*, 1981).

De plus, le sévoflurane produit le composé A, un agent potentiellement néphrotoxique qui se forme en réaction avec l'hydroxyde de potassium ou de sodium présents dans certains absorbeurs de dioxyde de carbone (Bito et Ikeda, 1994 ; Higuchi *et al.*, 2000). Bien qu'une étude sur des volontaires humains sains ait révélé des signes biochimiques de lésion glomérulaire après une exposition prolongée au sévoflurane, une étude rétrospective de près de 2000 patients humains sous conditions cliniques normales n'a pas trouvé de preuve de lésions rénales (Eger *et al.*, 1997 ; Mazze *et al.*, 2000). Les implications pour les espèces vétérinaires restent inconnues, mais il n'existe pas suffisamment de preuves pour exclure l'utilisation du sévoflurane chez les patients ayant une dysfonction rénale. L'augmentation des débits de gaz frais et l'évitement des absorbeurs de dioxyde de carbone contenant des hydroxydes de potassium et de sodium ainsi que la dessiccation des



absorbeurs de dioxyde de carbone réduiront considérablement la formation de produits de dégradation néphrotoxiques potentiels (Dorsch et Dorsch, 2007).

L'isoflurane et le desflurane, qui sont peu métabolisés en fluorures inorganiques et ne produisent pas de composé A, sont parfois préférés au sévoflurane (Merin *et al.*, 1991). Tous les anesthésiques volatils modernes sont considérés comme appropriés pour le maintien anesthésique des patients atteints de maladie rénale.

L'ensemble des modalités d'adaptation des doses anesthésiques pour l'insuffisance rénale sont présentées dans ce tableau récapitulatif (Tableau 1) :

**Tableau 1 - Tableau récapitulatif d'adaptation des doses anesthésiques pour l'insuffisance rénale (« CI » : Contre-indiqué)**

			Doses usuelles	Insuffisance rénale	
				Chien	Chat
Sédatifs & Myorelaxants	Phénothiazines	Acépromazine	0,01-0,05 mg/kg	CI	
	Benzodiazépines	Diazépam	0,1-0,6 mg/kg	Normal à diminué	
		Midazolam	0,1-0,5 mg/kg		
	$\alpha 2$ agonistes	Dexmédétomidine	0-40 $\mu$ g/kg	Fortement diminué à CI	
Analgésiques	Morphiniques purs	Morphine	0,05-1 mg/kg	Fortement diminué à CI	
		Méthadone	0,05-1 mg/kg	Normal	
		Fentanyl	1-10 $\mu$ g/kg	Bolus : Normal / CRI : Diminué	
	Agonistes partiels	Buprénorphine	10-20 $\mu$ g/kg	Normal	
	Antagonistes et agonistes partiels	Butorphanol	0,2-1 mg/kg	Normal à diminué	
	Anesthésiques locaux	Lidocaïne	Bolus : 1-4 mg/kg CRI : 40-80 $\mu$ g/kg	Normal à diminué	
Narcotiques	Agents inducteurs	Propofol	1-6 mg/kg	Normal	
		Alfaxalone	1-6 mg/kg	Normal	
		Kétamine	0,25-2 mg/kg	CN : Normal	CT : Fortement diminué à CI
	Agents de maintien	Isoflurane	1-2 MAC	Normal	

## 2. L'insuffisance hépatique

### A. Considérations anesthésiques majeures

Lors de l'anesthésie d'un patient présentant une insuffisance hépatique en médecine vétérinaire, plusieurs considérations majeures doivent être prises en compte pour assurer une gestion optimale et sécurisée de l'anesthésie. La dysfonction hépatique peut varier considérablement, allant d'une élévation asymptomatique des enzymes hépatiques à une insuffisance hépatique fulminante. Ainsi, l'approche anesthésique doit être adaptée en fonction du degré de dysfonction hépatique et des anomalies associées.

L'altération de la fonction hépatique affecte la biotransformation des anesthésiques, ce qui peut prolonger leur métabolisme et leur durée d'effet. Les médicaments qui sont principalement métabolisés par le foie, comme les benzodiazépines et certains opioïdes, peuvent présenter des

effets prolongés ou imprévus en cas de dysfonction hépatique. Il est donc crucial de choisir des agents ayant une moindre dépendance à la fonction hépatique ou de doser les médicaments de manière plus précise (Snyder et Johnson, 2015, p. 87).

L'un des défis les plus importants lors de l'anesthésie d'un patient présentant une insuffisance hépatique est la gestion de l'hypotension. Cette hypotension peut être due à une hypovolémie due à l'ascite, une hypoalbuminémie, ou une combinaison des deux (Snyder et Johnson, 2015, p. 88).

L'hypoalbuminémie, conséquence d'une production réduite d'albumine hépatique ou d'une perte accrue, pose également des défis importants. L'albumine est cruciale pour le maintien de la pression oncotique du plasma et la liaison des médicaments anesthésiques. Une diminution des niveaux d'albumine peut entraîner une augmentation des effets des médicaments anesthésiques en raison d'une plus grande proportion de médicament libre et actif dans le plasma. En conséquence, les doses de médicaments doivent être soigneusement ajustées pour éviter une surdose et les complications associées (Felipe De Brito Galvao et Center, 2012, p. 456). De plus, une hypoalbuminémie sévère peut entraîner des problèmes d'hypotension et d'œdème, nécessitant une gestion minutieuse des fluides et un suivi attentif des signes cliniques.

La présence d'ascite chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère peut compliquer l'anesthésie en limitant l'expansion normale des poumons pendant l'anesthésie, augmentant ainsi le risque de désaturation en oxygène. Il est conseillé de drainer l'ascite avant l'anesthésie si possible, en veillant à ne pas retirer trop de liquide trop rapidement pour éviter une hypovolémie soudaine. La préoxygénation avec de l'oxygène pur avant l'induction anesthésique est également recommandée pour minimiser les risques de désaturation rapide en cas de complications respiratoires pendant la procédure (Snyder et Johnson, 2015, p. 88).

Cette potentielle hypotension nécessite une surveillance étroite des paramètres hémodynamiques et une gestion appropriée des fluides. Les colloïdes et les cristalloïdes sont souvent utilisés pour maintenir une pression artérielle adéquate et prévenir la surcharge de volume, mais il est crucial de mesurer la pression en continu pour éviter l'hypervolémie et les complications associées telles que l'œdème pulmonaire (Snyder et Johnson, 2015, p. 88).

L'hypoglycémie est une autre préoccupation majeure chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique. Le foie joue un rôle central dans la régulation de la glycémie en métabolisant le glucose et en le libérant dans le sang selon les besoins de l'organisme. L'insuffisance hépatique peut altérer cette fonction, entraînant des niveaux de glucose sanguin insuffisants. Une hypoglycémie non contrôlée peut aggraver les risques anesthésiques et entraîner des complications telles que des troubles neurologiques ou des altérations de la conscience. Par conséquent, il peut être intéressant de surveiller les niveaux de glucose pendant la période périopératoire et d'administrer une solution glucosée si nécessaire pour maintenir des niveaux glycémiques adéquats (Snyder et Johnson, 2015, p. 88).

La fonction hépatique altérée peut également entraîner des anomalies dans la coagulation, augmentant le risque de saignement pendant les procédures invasives. Les patients avec une insuffisance hépatique peuvent présenter des troubles de la coagulation tels que des temps de prothrombine prolongés ou des déficits en facteurs de coagulation. Il est impératif de vérifier les paramètres de coagulation avant l'anesthésie et de préparer des produits sanguins, tels que du plasma frais congelé, pour gérer les risques de saignement. Les anomalies de coagulation doivent

être corrigées pour minimiser les risques pendant et après la procédure (Snyder et Johnson, 2015, p. 88).

Enfin, les patients souffrant d'encéphalopathie hépatique nécessitent une attention particulière en raison de leur sensibilité accrue aux médicaments agissant sur le récepteur GABA, comme les benzodiazépines. Il est important de réduire les doses de ces médicaments pour éviter une sédation excessive. De plus, les niveaux de potassium doivent être surveillés et corrigés en cas d'hypokaliémie avant l'anesthésie pour prévenir des complications potentielles. La gestion des anesthésies chez les patients avec insuffisance hépatique doit donc être soigneusement planifiée et surveillée pour minimiser les risques et optimiser les résultats (Basile *et al.*, 1990).

## **B. Adaptation des agents anesthésiques**

### **a. Sédatifs et myorelaxants**

L'utilisation de l'acépromazine en médecine vétérinaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique nécessite une adaptation prudente en raison de ses effets vasodilatateurs et de son métabolisme hépatique. Par son action vasodilatatrice il n'est pas rare que cette dernière induise une hypotension systémique en diminuant la résistance vasculaire périphérique (Ludders *et al.*, 1983). Chez les animaux présentant une hypoalbuminémie, qui peut entraîner une hypotension préexistante due à une diminution de la pression oncotique, l'administration d'acépromazine peut exacerber cette hypotension, réduisant encore davantage la perfusion des organes, y compris le foie. Cela pourrait alors réduire d'autant plus la métabolisation de cette dernière, pouvant entraîner une accumulation et ainsi exacerber ces effets secondaires. L'absence d'antagoniste pour l'acépromazine ajoute une couche de complexité, car il n'existe pas de moyen simple d'inverser ses effets en cas de surdosage ou de complications liées à une insuffisance hépatique (Ludders *et al.*, 1983).

L'acépromazine peut aussi altérer l'agrégation plaquettaire, ce qui est particulièrement préoccupant chez les patients atteints d'insuffisance hépatique qui présentent déjà un risque accru de troubles de la coagulation. En effet, ces patients peuvent souffrir de coagulopathies, une condition où le sang ne coagule pas correctement, ce qui augmente le risque de saignement. L'administration d'acépromazine pourrait donc aggraver ces troubles, rendant l'utilisation de ce médicament risquée. Par conséquent, son usage doit être soigneusement évalué dans ces situations, notamment avant des procédures invasives comme une biopsie hépatique (Barr *et al.*, 1992).

Chez les animaux sains, la dexmédétomidine peut induire une dépression cardiovasculaire significative, se manifestant par une réduction du débit cardiaque pouvant atteindre 50 % et des hypotensions majeures (Flacke *et al.*, 1993 ; Kuo et Keegan, 2004). Cette dépression cardiovasculaire pourrait également affecter indirectement le flux sanguin hépatique, mais l'étude (Lawrence *et al.*, 1996) a montré que la dexmédétomidine n'entraîne pas de diminution significative du flux sanguin hépatique chez les chiens soumis à une thoracotomie (Lawrence *et al.*, 1996). Cela suggère que, malgré la dépression cardiovasculaire, le flux sanguin hépatique peut rester relativement préservé.

Par ailleurs, la dexmédétomidine est métabolisée par le foie, et chez les animaux présentant une insuffisance hépatique, ce métabolisme peut être altéré. Cela signifie que la pharmacocinétique de la dexmédétomidine pourrait être modifiée, avec une éventuelle accumulation du médicament ou une prolongation de ses effets en raison de la réduction de la capacité du foie à éliminer le médicament de l'organisme (Baratta *et al.*, 2010). Cependant, l'étude (Sezer *et al.*, 2010) a montré un effet protecteur de la dexmédétomidine sur le foie, même dans des contextes de septicémie expérimentale (Sezer *et al.*, 2010).

Bien que la dexmédétomidine ne semble pas avoir d'effets négatifs notables sur le foie et ne soit pas contre-indiquée pour les patients hépatiques, sa capacité à induire une sédation et une dépression cardiovasculaire extrêmes nécessite une prudence accrue dans son utilisation. Les antagonistes des récepteurs  $\alpha$ 2-adrénergiques, comme l'atipamézole, peuvent être utilisés pour modérer les effets si nécessaire (Baratta *et al.*, 2010). Ainsi, bien que la dexmédétomidine puisse être administrée avec prudence chez les patients hépatiques, une surveillance attentive est essentielle pour gérer les effets cardiovasculaires potentiellement adverses.

L'utilisation des benzodiazépines, telles que le midazolam et le diazépam, en médecine vétérinaire pour l'anesthésie des patients présentant une insuffisance hépatique nécessite des ajustements spécifiques en raison de leur métabolisme hépatique et des effets potentiels sur l'encéphalopathie hépatique. Ces agents exercent leur effet sédatif en renforçant les actions GABA, neurotransmetteur inhibiteur endogène, et ont des effets cardiovasculaires minimes, ce qui les rend généralement bien tolérés chez les patients avec diverses maladies (Jones *et al.*, 1979 ; Tanelian *et al.*, 1993).

Cependant, l'administration orale de diazépam a été associée à une défaillance hépatique fulminante chez les chats (Center *et al.*, 1996). Bien que cet effet indésirable n'ait pas été rapporté après une administration parentérale de diazépam ou de midazolam, et que ces médicaments soient considérés comme sûrs pour une utilisation périopératoire, il est important de noter que leur métabolisme implique une biotransformation hépatique (Center *et al.*, 1996).

L'administration de benzodiazépines pour la sédation et la myorelaxation peropératoire des patients atteints d'insuffisance hépatique est généralement une bonne option, mais elle doit être adaptée en cas d'encéphalopathie hépatique. Cette condition, caractérisée par une hyperammoniémie, une hyperactivité NMDA et une diminution de l'adénosine triphosphate, peut rendre les neurones plus sensibles aux benzodiazépines en raison de la présence accrue de benzodiazépines endogènes (Aronson *et al.*, 1997 ; Palomero-Gallagher et Zilles, 2013). En conséquence, l'administration de benzodiazépines pourrait aggraver l'encéphalopathie hépatique (Jones *et al.*, 1993). Le flumazénil, un antagoniste des récepteurs GABA, peut être utilisé pour contrer les effets prolongés ou excessifs des benzodiazépines si nécessaire (Bozkurt *et al.*, 1996 ; Nishiyama *et al.*, 1993).

Ainsi, en raison de l'effet de l'encéphalopathie hépatique sur le tonus GABAergique, les doses de diazépam et de midazolam doivent être considérablement réduites ou évitées chez les animaux présentant des symptômes d'encéphalopathie hépatique. Dans le cas contraire les benzodiazépines peuvent être utilisées avec prudence et une surveillance des signes d'encéphalopathies

### **b. Analgésiques**

Pour l'anesthésie des patients atteints d'insuffisance hépatique, les opioïdes nécessitent des ajustements spécifiques en raison de leurs effets sur le métabolisme hépatique et la pharmacocinétique. Les opioïdes, en général, subissent une biotransformation hépatique, ce qui peut entraîner une accumulation prolongée et des effets secondaires accrus chez les animaux présentant une insuffisance hépatique. Cette altération du métabolisme peut prolonger la durée d'action des opioïdes, augmenter le risque de dépression respiratoire et d'autres effets indésirables (Tegeger *et al.*, 1999).

La morphine, par exemple, est un opioïde largement métabolisé par le foie, et son utilisation chez les patients avec insuffisance hépatique peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques et des effets prolongés, y compris une contraction accrue du sphincter d'Oddi, ce qui peut exacerber la pression biliaire (Coelho *et al.*, 1986). Bien que des recherches humaines suggèrent que la morphine peut être utilisée en toute sécurité même chez les patients atteints de pancréatite aiguë, sa prudence est recommandée chez les patients avec des maladies hépatiques sévères (Thompson *et al.*, 2001).

La méthadone, bien que généralement considérée comme ayant un profil de sécurité plus favorable, est également métabolisée par le foie. Les patients avec insuffisance hépatique peuvent nécessiter des doses réduites pour éviter l'accumulation et la toxicité potentielles (Guedes Ag *et al.*, 2007 ; Robinson *et al.*, 1988).

De plus, la buprénorphine, étant un agoniste partiel des récepteurs mu-opioïdes, peut également présenter des défis similaires, nécessitant des ajustements posologiques pour éviter des effets prolongés en raison de son métabolisme hépatique (Guedes Ag *et al.*, 2007 ; Robinson *et al.*, 1988). Le butorphanol, en tant qu'agoniste-antagoniste, a une dynamique d'action différente mais reste concerné par le métabolisme hépatique. Les animaux avec insuffisance hépatique peuvent nécessiter des ajustements de dose similaires pour éviter des effets indésirables prolongés (Guedes Ag *et al.*, 2007 ; Robinson *et al.*, 1988).

Le fentanyl, qui est métabolisé principalement par le foie, a une demi-vie très courte, mais peut aussi accumuler dans des conditions d'insuffisance hépatique, nécessitant une réduction de dose pour éviter l'accumulation (Guedes Ag *et al.*, 2007 ; Robinson *et al.*, 1988 ; Thompson et Walton, 1964).

En revanche, le fentanyl et la méthadone, en comparaison à la morphine présentent certains avantages potentiels, car ils ne sont pas associés à une élévation des concentrations plasmatiques d'histamine ni à une diminution de la pression artérielle après administration intraveineuse (Guedes Ag *et al.*, 2007 ; Robinson *et al.*, 1988 ; Thompson et Walton, 1964). Une diminution de la résistance vasculaire systémique pourrait éventuellement se traduire par une diminution du flux sanguin hépatique et, par conséquent, une capacité d'élimination des médicaments réduite ou un dommage hépatique supplémentaire (Lagerkranser *et al.*, 1984).

En résumé, les opioïdes nécessitent une attention particulière chez les patients avec insuffisance hépatique en raison de leur métabolisme hépatique. La réduction des doses est souvent nécessaires pour éviter les complications liées à l'accumulation et pour assurer une gestion efficace de la douleur. Des alternatives comme le rémifentanyl, qui ne sont pas métabolisées par le foie, peuvent offrir des avantages, mais une surveillance continue est cruciale pour garantir une anesthésie sécurisée et efficace (Dershwitz *et al.*, 1996 ; Flood et Rathmell, 2021). Enfin il convient d'ajouter que la naloxone, un antagoniste non sélectif des récepteurs opioïdes, peut être administré si la durée

d'action du médicament est prolongée ou si les effets des agonistes opioïdes sont profonds, ce qui fait des opioïdes garde un statut de choix pour l'analgésie de ces patients.

D'après les données disponibles (Gheisari *et al.*, 2020 ; Mets et Walker, 2006), la lidocaïne provoque les changements les moins significatifs dans les niveaux d'ASAT et d'ALAT chez les rats sans insuffisance hépatique. En comparaison, chez les rats présentant une insuffisance hépatique induite, l'articaïne et la prilocaïne avec felypressine causent les plus faibles augmentations des niveaux d'ASAT, d'ALAT et de GGT. Ces résultats suggèrent que l'articaïne et la prilocaïne pourraient être les choix les plus sûrs pour les patients avec une fonction hépatique altérée, minimisant ainsi les risques d'effets indésirables sur le foie.

L'administration de lidocaïne, bien que généralement bien tolérée chez les individus sans trouble hépatique, nécessite une prudence accrue chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. En particulier, l'ajout d'adrénaline à la lidocaïne semble entraîner des changements significatifs des niveaux d'enzymes hépatique caractérisé par des altérations plus marquées dans les niveaux d'ASAT, d'ALAT et de GGT chez les patients présentant une insuffisance hépatique, nécessitant une gestion soignée de la posologie pour éviter des complications. Ces modifications peuvent être imputable aux actions de l'adrénaline sur la perfusion sanguine au niveau local et systémique, ce qui peut influencer la distribution et le métabolisme de la lidocaïne (Gheisari *et al.*, 2020).

Par ailleurs, la lidocaïne est principalement métabolisée dans le foie par des enzymes hépatiques telles que le cytochrome P450. Lorsque l'épinéphrine est administrée, la vasoconstriction peut modifier le débit sanguin hépatique et affecter l'efficacité du métabolisme hépatique de la lidocaïne. Ce changement dans le métabolisme peut entraîner des niveaux plus élevés de lidocaïne et ses métabolites dans le foie, augmentant ainsi la charge hépatique et le potentiel de toxicité (Gheisari *et al.*, 2020).

Ainsi dans les cas d'insuffisance hépatique légère à modérée l'utilisation de la lidocaïne doit se faire en réduisant les doses. Cependant, en cas d'insuffisance sévère, il est plus prudent d'envisager des alternatives à son utilisation pour limiter les effets indésirables sur la fonction hépatique.

### **c. Narcotiques : agents inducteurs et de maintenance**

L'utilisation du propofol en médecine vétérinaire pour l'anesthésie des patients présentant une insuffisance hépatique est généralement considérée comme sûre et efficace. Le propofol est rapidement métabolisé dans le foie en métabolites inactifs, mais sa clairance totale dépasse le flux sanguin hépatique, suggérant une métabolisation extra-hépatique. Cette caractéristique le rend particulièrement adapté pour les patients atteints de maladie hépatique (Servin *et al.*, 1993 ; Zoran *et al.*, 1993).

De plus, le propofol a été montré pour maintenir le flux sanguin hépatique via une vasodilatation artérielle, un effet bénéfique qui contribue à préserver la fonction hépatique pendant l'anesthésie (Haberer *et al.*, 1993 ; Wouters *et al.*, 1995). Bien que le propofol puisse entraîner une hypotension systémique en cas d'administration en bolus, son effet vasodilatateur au niveau de l'artère hépatique compense cette baisse, rendant son utilisation favorable pour les patients souffrant de dysfonction hépatique (Sams *et al.*, 2008).

Enfin, il a été démontré que le propofol n'exacerbe pas l'encéphalopathie hépatique et qu'il est sans danger chez les patients humains atteints de cirrhose. De plus, Une étude rétrospective a montré qu'il n'y avait pas d'augmentation de la morbidité ou de la mortalité chez les chats atteints de lipidose hépatique anesthésiés au propofol pour la mise en place de sondes d'alimentation, ce qui confirme la sécurité de son utilisation dans ce contexte clinique spécifique (Khamaysi *et al.*, 2011 ; Posner *et al.*, 2008 ; Sharma *et al.*, 2011).

Toutefois, comme pour tout anesthésique, il convient de surveiller attentivement la dose, en raison de ses effets dépresseurs cardiaques et vasodilatateurs dose-dépendants, qui peuvent parfois altérer le flux sanguin hépatique (Sams *et al.*, 2008).

L'utilisation de l'alfaxalone chez les chiens présentant une insuffisance hépatique nécessite des ajustements prudents en raison de sa biotransformation hépatique via les cytochromes P450 et les enzymes de conjugaison. La diminution de l'activité des enzymes hépatiques lors de l'utilisation de l'alfaxalone suggère que l'insuffisance hépatique pourrait ralentir la métabolisation du médicament (Novelli *et al.*, 1975 ; Sear et McGivan, 1981). Cependant, la clairance rapide de l'alfaxalone, son absence d'accumulation après des administrations répétées en bolus IV et la courte durée de son effet en font un agent adapté à l'anesthésie chez les chiens, même en présence de dysfonction hépatique (Muir *et al.*, 2008 ; TAMURA *et al.*, 2015).

Des ajustements de dose peuvent être nécessaires pour éviter une accumulation excessive, bien que l'absence de prolongation de la durée d'action chez les patients en anurie suggère que l'impact de l'insuffisance hépatique est limité, surtout en administration intraveineuse totale (Strunin *et al.*, 1977). Enfin, bien que des investigations supplémentaires soient requises pour comprendre les effets de l'administration intramusculaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique, l'alfaxalone semble être bien toléré en l'absence de signes cliniques marqués d'insuffisance hépatique, à condition que le dosage soit attentivement surveillé et ajusté en fonction des besoins spécifiques du patient (Herbert *et al.*, 2013 ; Quirós Carmona *et al.*, 2014).

Les anesthésiques dissociatifs dépendent principalement de la biotransformation hépatique pour leur métabolisme chez la plupart des espèces, bien que les chats s'appuient davantage sur l'excrétion rénale pour éliminer ces substances (Hanna *et al.*, 1988).

Chez les chiens, des études ont montré que l'administration de kétamine n'entraîne pas de modification significative du flux artériel hépatique ni du flux veineux portal par rapport à la ligne de base, bien que la fourniture d'oxygène au foie soit réduite (Thomson *et al.*, 1988). Cela suggère que la kétamine, lorsqu'elle est administrée en une seule dose pour l'induction, est peu susceptible de prolonger l'effet anesthésique de manière significative en raison de la redistribution du médicament vers les tissus musculaires et adipeux (Kaka et Hayton, 1980).

Cependant, des études (Noppers *et al.*, 2011 ; Wai *et al.*, 2012) chez le rat et des rapports chez l'humain ont révélé que les perfusions prolongées de kétamine peuvent causer des lésions hépatiques, en particulier lorsque les traitements sont répétés sur une courte période. Par conséquent, il est recommandé de surveiller les paramètres hépatiques en cas d'administration prolongée ou répétée de kétamine.

En somme, les anesthésiques dissociatifs, tels que la kétamine, sont des options raisonnables pour l'induction de l'anesthésie chez les patients vétérinaires atteints de maladie hépatique. Cependant, leur utilisation prolongée ou répétée doit être évitée, et une vigilance particulière est requise lorsque ces agents sont combinés avec des benzodiazépines étant donné que cette association peut contribuer à des effets prolongés due à une réduction de l'élimination de ces derniers (Kaka et Hayton, 1980).

Parmi les agents inhalés, l'isoflurane, le sévoflurane et le desflurane sont souvent utilisés en raison de leur profil de métabolisme et de leurs effets hépatiques (Gopinath *et al.*, 1970 ; O'Brien *et al.*, 1986 ; Peters *et al.*, 1969 ; Van Dyke, 1982). Contrairement à l'halothane, historiquement associé à une hépatotoxicité notable, les agents inhalés modernes ne présentent pas de toxicité hépatique directe. Cependant, ils peuvent néanmoins induire des effets physiologiques indésirables (Gopinath *et al.*, 1970 ; O'Brien *et al.*, 1986 ; Peters *et al.*, 1969 ; Van Dyke, 1982).

Tous les anesthésiques halogénés, y compris l'isoflurane, le sévoflurane et le desflurane, réduisent le flux sanguin hépatique de manière dose-dépendante. Cette réduction du flux sanguin peut entraîner une diminution de la clairance des médicaments et des dommages hépatiques potentiels (Frink *et al.*, 1992 ; Gelman *et al.*, 1984b). Parmi ces agents, le sévoflurane et le desflurane semblent avoir un effet moindre sur le flux sanguin hépatique par rapport à l'isoflurane (Frink *et al.*, 1992 ; Hartman *et al.*, 1992). La gestion de la dose est donc cruciale : réduire la dose d'anesthésique inhalé peut avoir un impact significatif pour minimiser les effets indésirables sur le flux sanguin hépatique.

Bien que ces agents soient peu métabolisés par le foie, ce qui signifie que la récupération anesthésique n'est pas directement altérée par une dysfonction hépatique, des augmentations des taux d'ALAT, d'ASAT et de GGT après l'utilisation d'isoflurane et de sévoflurane ont été signalées (Topal *et al.*, 2003). Ces augmentations suggèrent que même si la métabolisation hépatique de ces agents n'affecte pas directement leur élimination, des changements dans les paramètres hépatiques peuvent se produire.

L'isoflurane, administré dans une émulsion lipidique, a montré un effet protecteur contre les lésions d'ischémie/reperfusion hépatique chez le rat, possiblement en inhibant les cellules de Kupffer. En revanche, une étude a révélé que l'inhalation de sévoflurane pouvait offrir des effets protecteurs lorsqu'elle est administrée avant, pendant et après l'incident, tandis que l'isoflurane n'a pas montré de bénéfices dans ce modèle (Bedirli *et al.*, 2008). Cela suggère que la préconditionnement par inhalation pourrait avoir des effets bénéfiques lors de la chirurgie hépatique si une lésion ischémique/reperfusion est anticipée.

Il est crucial de surveiller de près la ventilation et les niveaux de CO<sub>2</sub> artériel, car l'hypotension causée par les agents inhalés peut réduire davantage le flux sanguin hépatique, aggravée par la dépression respiratoire dose-dépendante (Fujita *et al.*, 1989). Une ventilation en pression positive peut être nécessaire pour maintenir les niveaux de CO<sub>2</sub> dans des limites normales et éviter l'hypercapnie, contribuant ainsi à la stabilité du flux sanguin hépatique.

En conclusion, bien que les anesthésiques volatils soient relativement sûrs pour l'anesthésie des patients insuffisants hépatiques, une gestion précise des paramètres hémodynamiques et des doses est essentielle pour minimiser les effets indésirables associés à leur utilisation.



L'ensemble des modalités d'adaptation des doses anesthésiques pour l'insuffisance hépatique sont présentées dans ce tableau récapitulatif (Tableau 2) :

**Tableau 2 - Tableau récapitulatif d'adaptation des doses anesthésiques pour l'insuffisance hépatique (« CI » : Contre-indiqué)**

			Doses usuelles	Insuffisance hépatique
Sédatifs & Myorelaxants	Phénothiazines	Acépromazine	0,01-0,05 mg/kg	Fortement diminué à CI
	Benzodiazépines	Diazépam	0,1-0,6 mg/kg	Normal (CI si encéphalose hépatique)
		Midazolam	0,1-0,5 mg/kg	
	α2 agonistes	Dexmédétomidine	0-40 µg/kg	Diminué
Analgésiques	Morphiniques purs	Morphine	0,05-1 mg/kg	Diminué
		Méthadone	0,05-1 mg/kg	Diminué
		Fentanyl	1-10 µg/kg	Diminué
	Agonistes partiels	Buprénorphine	10-20 µg/kg	Diminué
	Antagonistes et agonistes partiels	Butorphanol	0,2-1 mg/kg	Diminué
	Anesthésiques locaux	Lidocaïne	Bolus : 1-4 mg/kg CRI : 40-80 µg/kg	Fortement diminué à CI
Narcotiques	Agents inducteurs	Propofol	1-6 mg/kg	Normal
		Alfaxalone	1-6 mg/kg	Normal
		Kétamine	0,25-2 mg/kg	Normal à diminué
	Agents de maintien	Isoflurane	1-2 MAC	Normal à diminué

### 3. L'obésité

#### A. Considérations anesthésiques majeures

Comme vu précédemment, l'obésité peut influencer la pharmacocinétique des anesthésiques, rendant les doses standard inappropriées. Les médicaments à action rapide comme le fentanyl, la lidocaïne et la kétamine permettent une titration précise et un ajustement rapide de la profondeur anesthésique, ce qui est crucial pour les animaux obèses. Les agents réversibles, permettent d'éviter des effets prolongés non désirés, facilitant une gestion plus souple et sécurisée de l'anesthésie (Nielsen *et al.*, 2005 ; Schroeder *et al.*, 2012). Par ailleurs, les doses doivent souvent être ajustés, certaines seront calculées en fonction du poids maigre estimé pour éviter les surdosages, car les animaux avec un score de condition corporelle supérieur à 6 doivent recevoir des doses réduites d'au moins 20 %.

La gestion des voies aériennes et de la ventilation est particulièrement critique pour les animaux obèses en raison des difficultés supplémentaires causées par la quantité importante de tissu adipeux. La pré-oxygénation est recommandée pour prolonger le temps avant la désaturation. Si l'animal tolère le masque ou avec une administration continue d'oxygène est fortement recommandée jusqu'à ce que les voies respiratoires soient sécurisées (McNally *et al.*, 2009). En

décubitus dorsal, la position en Trendelenburg inversé peut aider à réduire la pression abdominale sur le diaphragme, mais si cela n'est pas possible, des coussins triangulaires placés sous le thorax peuvent également être efficaces. De plus l'application d'une pression positive à l'expiration (PEEP) peut également améliorer l'oxygénation et la compliance respiratoire en augmentant le volume des alvéoles ventilés et en réduisant les zones d'atélectasie (Aldenkortt *et al.*, 2012 ; Perilli *et al.*, 2000). La surveillance continue de la saturation en oxygène avec un oxymètre de pouls et de la EtCO<sub>2</sub> avec un capnographe est essentielle pour détecter les problèmes de ventilation. L'oxygène et les équipements nécessaires pour la réintubation doivent être prêts à tout moment en cas de complications.

Les protocoles anesthésiques doivent être ajustés pour répondre aux défis particuliers posés par l'obésité. Les techniques locorégionales, comme les blocs nerveux, peuvent aider à réduire les besoins en anesthésiques généraux et en analgésiques postopératoires, minimisant ainsi les risques liés à l'obésité. En raison des difficultés d'accès veineux fréquentes chez les animaux obèses, il peut être nécessaire d'utiliser des techniques de guidage par échographie pour faciliter l'insertion des cathéters (Brill *et al.*, 2014). L'utilisation de médicaments à action courte et réversible, ainsi que la titration intraveineuse des anesthésiques, permet une gestion plus précise et sécurisée de l'anesthésie.

## **B. Adaptation des agents anesthésiques**

### **a. Sédatifs et myorelaxants**

L'utilisation des benzodiazépines, telles que le midazolam et le diazépam, en médecine vétérinaire chez les animaux obèses nécessite une adaptation soigneuse en raison de leur pharmacocinétique modifiée par l'obésité. Chez ses patients, le Vd des benzodiazépines est significativement augmenté en raison de leur lipophilie élevée. Le tissu adipeux excédentaire entraîne une distribution accrue du médicament dans ces tissus, ce qui peut provoquer une accumulation et prolonger les effets du médicament. Par exemple, des études ont montré que le Vd du midazolam chez les animaux obèses peut être presque trois fois plus élevé que chez les animaux de poids normal. Cette augmentation du Vd est associée à une prolongation de la demi-vie d'élimination du médicament, mais la clairance métabolique totale reste généralement constante. Cela signifie que, bien que le médicament reste plus longtemps dans le corps, il est éliminé à un rythme similaire à celui des animaux non obèses (Abernethy *et al.*, 1984, 1983 ; Cheymol, 1993 ; Greenblatt *et al.*, 1984).

Lors de l'administration initiale de benzodiazépines chez un animal obèse, il est conseillé de calculer la dose totale en tenant compte du poids total (TBW). Cependant, pour éviter une sédation excessive, il est important de ne pas dépasser les dosages utilisés pour les animaux non-obèses. (Whitwam, 1995).

Lorsque les benzodiazépines sont administrées en perfusion continue, il est recommandé d'ajuster la vitesse de perfusion en fonction de l'IBW plutôt que du poids corporel total. La clairance du médicament n'étant pas significativement modifiée par l'obésité, l'utilisation du poids idéal pour ajuster la perfusion permet de limiter l'accumulation excessive et de prévenir les effets prolongés. Cette approche aide à maintenir une sédation adéquate tout en minimisant les risques associés à une surdose (Greenblatt *et al.*, 1984).

Enfin, les réinjections de benzodiazépines chez les animaux obèses doivent être espacées ou évitées pour réduire les risques d'accumulation et de prolongation des effets. Une gestion prudente de la sédation, accompagnée d'une surveillance continue, est essentielle pour prévenir des complications telles qu'une sédation excessive ou prolongée (Whitwam, 1995).

L'utilisation des  $\alpha 2$  agonistes, tels que la dexmédétomidine, chez les patients obèses dans le cadre de l'anesthésie nécessite une attention particulière en raison des altérations pharmacocinétiques induites par l'obésité. Bien que ces agents puissent offrir des avantages théoriques, leur administration doit être soigneusement ajustée pour éviter des concentrations sériques excessives. Chez les patients obèses, la masse grasse n'augmente pas proportionnellement le Vd de la dexmédétomidine, ce qui peut entraîner des surdosages si les doses sont calculées en fonction du poids corporel total.

De plus, il semblerait que l'influence de l'obésité sur la clairance n'est pas complètement établie et semble varier selon les études. Certaines études comme (Cortínez *et al.*, 2015) suggèrent que l'obésité pourrait altérer la clairance de la dexmédétomidine, notamment en raison d'un flux sanguin hépatique altéré et d'une possible diminution de la fonction hépatique liée à des conditions comme la stéatose (essentiellement rencontré chez le chat). Cependant, d'autres études (Rolle *et al.*, 2018) n'ont pas trouvé de preuve claire que l'obésité en soi diminue la clairance de la dexmédétomidine. Ces recherches montrent que la clairance de la dexmédétomidine reste similaire entre les patients obèses et les non-obèses lorsqu'elle est ajustée pour le poids corporel idéal ou la masse maigre.

Par conséquent, il est recommandé d'utiliser le poids corporel idéal ou la masse maigre pour ajuster les doses, ce qui permet de mieux correspondre aux changements pharmacocinétiques observés et d'assurer une administration plus sûre et efficace de la dexmédétomidine chez les patients obèses.

### ***b. Analgésiques***

Le fentanyl, un opioïde hautement liposoluble, pourrait théoriquement être affecté par l'obésité en raison de la quantité accrue de tissu adipeux chez les patients obèses. Cependant, plusieurs études montrent que les paramètres pharmacocinétiques du fentanyl ne sont pas significativement altérés par l'obésité. Schwartz *et al.* ont exploré ces dynamiques en observant que l'obésité n'a pas d'effet notable sur le Vd ou la clairance du fentanyl, ce qui implique que l'ajustement des doses basé sur le TBW pourrait entraîner des concentrations plasmatiques excessivement élevées et des effets indésirables associés (Schwartz *et al.*, 1991). En raison de ces observations, il est recommandé d'administrer le fentanyl en se basant sur le IBW plutôt que sur le TBW. Cette approche vise à éviter les risques de surdosage et les complications telles que la dépression respiratoire, qui peuvent survenir si des doses trop élevées sont administrées en fonction du TBW. Cette recommandation est soutenue par les recherches qui montrent que, malgré la liposolubilité du fentanyl, son pharmacocinétique demeure relativement stable chez les patients obèses, réduisant ainsi la nécessité d'ajuster la dose en fonction de l'excès de masse grasse (Schwartz *et al.*, 1991).

Chez les patients obèses, les modifications pharmacocinétiques de la morphine sont significatives, influençant son Vd, sa clairance et sa demi-vie d'élimination. Le Vd de la morphine est généralement

augmenté chez les personnes obèses en raison de l'augmentation du tissu adipeux, qui stocke les médicaments lipophiles comme la morphine (Abernethy et Greenblatt, 1986 ; Säwe *et al.*, 1981). Cette augmentation du Vd nécessite souvent une dose initiale plus élevée pour atteindre des concentrations plasmatiques thérapeutiques similaires à celles observées chez les patients non obèses. La clairance de la morphine est généralement diminuée chez les patients obèses (Abernethy et Greenblatt, 1986). L'inflammation chronique et les altérations des fonctions hépatiques et rénales peuvent affecter les enzymes responsables du métabolisme de la morphine, telles que les UGTs (glucuronosyltransférases), ainsi que les protéines de transport comme la P-gp (Bosma *et al.*, 2006 ; Clément *et al.*, 2004 ; Thörn *et al.*, 2005). Cette réduction de la clairance conduit à une élimination plus lente du médicament, augmentant le risque de toxicité (Chen *et al.*, 1994). De plus, la demi-vie d'élimination de la morphine est prolongée en raison de l'augmentation du Vd et de la diminution de la clairance (Chen *et al.*, 1994 ; Hartmann *et al.*, 2001). Cette demi-vie prolongée peut entraîner une accumulation de morphine si les doses ne sont pas ajustées de manière appropriée (Abernethy et Greenblatt, 1986 ; Casati et Putzu, 2005).

En pratique clinique, il est conseillé de se baser sur le poids idéal pour déterminer les doses de morphine, y compris pour la première administration. Bien que le Vd soit augmenté, ce qui pourrait justifier une dose initiale plus élevée, le risque accru d'accumulation et de toxicité impose d'ajuster les doses en fonction du poids idéal ou de la masse maigre pour les doses d'entretien.

Le manque de données spécifiques sur la morphine et les autres opioïdes (méthadone, buprénorphine, butorphanol) chez les patients obèses souligne la nécessité de recherches supplémentaires pour affiner les stratégies de dosage. Une surveillance attentive du degré d'analgésie et des signes de toxicité est essentielle pour adapter les doses de manière appropriée (Lloret Linares *et al.*, 2009).

L'anesthésie régionale chez les patients obèses offre des avantages notables, notamment en réduisant les besoins en opioïdes. Cela diminue significativement le risque de dépression respiratoire, une complication redoutée dans cette population à haut risque (Coveney *et al.*, 1998 ; D'Alessio *et al.*, 1995 ; Lynch *et al.*, 1995). La réduction de l'utilisation des opioïdes permet également de minimiser l'incidence des nausées et vomissements postopératoires, fréquents chez ces patients (Coveney *et al.*, 1998 ; D'Alessio *et al.*, 1995 ; Lynch *et al.*, 1995). Cependant, la réalisation de l'anesthésie régionale chez les patients obèses présente des défis techniques importants. Les modifications anatomiques dues à l'obésité compliquent l'identification des repères osseux ce qui rend difficile l'insertion des aiguilles pour les blocs neuraxiaux et périphériques. De plus, la présence de poches de graisse dans l'espace épidural peut entraîner des pertes de résistance faussement positives lors de la mise en place de la cathéterisation épidurale (Ingrande *et al.*, 2009). L'utilisation de l'échographie a donc été proposée comme une solution efficace pour améliorer la précision des blocs, bien que cela nécessite une formation et une expérience suffisantes pour être réellement bénéfique (Grau *et al.*, 2003 ; Wallace *et al.*, 1992).

Sur le plan pharmacocinétique, l'obésité modifie la distribution et l'élimination des anesthésiques locaux. Les patients obèses présentent un volume de liquide céphalo-rachidien réduit, ce qui favorise une diffusion céphalique plus importante des anesthésiques locaux lors de l'anesthésie neuraxiale. Cette modification conduit à une anesthésie plus étendue avec des doses plus faibles de médicament, ce qui nécessite une vigilance accrue pour éviter les complications telles qu'un bloc

excessif pouvant entraîner une dépression respiratoire et cardiovasculaire (Taivainen *et al.*, 1990). Par ailleurs, des études ont montré que l'élimination de la lidocaïne est prolongée chez les patients obèses en raison d'une augmentation du Vd, sans changement significatif de la clairance (Abernethy et Greenblatt, 1984). Pour ajuster les doses d'anesthésiques locaux chez les patients obèses, il est recommandé de se baser sur le poids idéal ou la masse maigre, plutôt que sur le poids total, afin de réduire les risques d'accumulation excessive du médicament.

### ***c. Narcotiques : agents inducteurs et de maintenance***

Lors de l'induction anesthésique, la gestion du propofol chez les patients obèses soulève des débats quant à la dose idéale. Certains auteurs préconisent de calculer la dose d'induction en se basant sur le poids idéal corporel plutôt que sur le poids réel corporel, en raison du fait que le Vd initial du propofol n'est pas significativement modifié par l'obésité (De Baerdemaeker *et al.*, 2004). Cette méthode vise à éviter un surdosage potentiel, compte tenu du fait que l'obésité n'entraîne pas nécessairement une augmentation proportionnelle du besoin en propofol pour atteindre des concentrations efficaces dans le cerveau.

Cependant, d'autres études, comme celles menées par Igarashi et ses collègues, suggèrent l'utilisation du poids réel pour déterminer la dose d'induction (Igarashi *et al.*, 2002). Cette approche est justifiée par la lipophilie élevée du propofol, qui pourrait nécessiter une dose plus importante chez les patients obèses pour garantir une induction efficace. Pour concilier ces perspectives, certains auteurs, notamment Gepts et ses collègues, proposent d'utiliser un poids corrigé, calculé selon la formule suivante : Poids Idéal + 0,4 x Excès de Poids. Cette approche permet de trouver un équilibre entre les risques de surdose et ceux d'une induction inadéquate (Gepts, 1998).

Bien que l'obésité entraîne une augmentation du Vd à l'équilibre, le propofol ne montre pas de tendance à s'accumuler ou à prolonger ses effets en raison de sa clairance métabolique élevée, qui reste corrélée au poids corporel (Boveri *et al.*, 2013).

Pour la maintenance de l'anesthésie, il peut être nécessaire d'ajuster la dose en cas de perfusion continue. Les données suggèrent que les doses de propofol peuvent être augmentées pour maintenir une anesthésie adéquate, en fonction du poids corporel total (Igarashi *et al.*, 2002). Cependant, cette augmentation doit être faite avec précaution, en tenant compte des effets cardiovasculaires potentiels des doses élevées, surtout chez les patients obèses. La concentration plasmatique du propofol à la fin de la chirurgie dépend également du poids corporel total, ce qui peut entraîner un risque accru d'effets cardiovasculaires délétères si les doses ne sont pas correctement ajustées (Igarashi *et al.*, 2002).

L'étude (Perez *et al.*, 2023) a montré que les chiens obèses nécessitent des doses d'alfaxalone plus faibles par kilogramme de masse corporelle totale pour atteindre l'intubation endotrachéale, comparativement aux chiens de poids normal. Plus précisément, les chiens obèses ont reçu en moyenne 1,63 mg/kg d'alfaxalone, tandis que les chiens de poids normal ont nécessité 2,18 mg/kg. Cette différence suggère que la dose totale d'alfaxalone nécessaire pour l'induction de l'anesthésie est réduite chez les chiens obèses lorsque l'on se base sur le TBW.

En outre, l'étude a révélé que l'incidence de l'apnée post-induction était significativement plus élevée chez les chiens obèses (15 sur 17) par rapport aux chiens de poids normal (6 sur 17). Cette observation renforce l'idée que les chiens obèses, malgré une dose totale d'alfaxalone inférieure, présentent un risque accru d'apnée après l'induction, ce qui peut être lié à une concentration relative plus élevée du médicament dans les tissus adipeux.

Ainsi, les résultats de cette étude indiquent que la dose d'alfaxalone devrait être calculée en fonction de la LBM plutôt qu'en fonction du TBW. L'utilisation du LBW comme référence pour le calcul des doses d'alfaxalone pourrait réduire le risque de surdosage relatif et, par conséquent, diminuer l'incidence des complications comme l'apnée post-induction chez les chiens obèses. Cette approche permettrait une administration plus précise et plus sécurisée de l'alfaxalone pour l'induction de l'anesthésie.

La kétamine présente un intérêt particulier en anesthésie chez les patients obèses en raison de ses propriétés uniques et de son potentiel à réduire les besoins en opioïdes, améliorant ainsi la gestion de la douleur per et post-opératoire. Dans le cadre de la chirurgie bariatrique en médecine humaine, où la récupération rapide est cruciale pour minimiser les complications postopératoires, la kétamine a démontré son efficacité en réduisant non seulement la consommation totale d'opioïdes, mais aussi les scores de douleur évalués par l'échelle visuelle analogique à 4 et 8 heures après l'opération qu'elle soit administrée sous forme de bolus ou bien sous forme de perfusion continue. Cela est particulièrement intéressant étant donné que l'utilisation excessive d'opioïdes peut exacerber les risques anesthésiques en provoquant des effets secondaires tels que de la nausée, les vomissements ou encore une dépression respiratoire dont la gravité est d'autant plus importante chez les patients obèses. Cependant, malgré ces avantages, l'utilisation de la kétamine chez les patients obèses nécessite une adaptation spécifique du dosage en raison de la complexité de ses caractéristiques pharmacocinétiques (Adhikary *et al.*, 2021 ; Hasanein *et al.*, 2011 ; Jabbour *et al.*, 2020 ; Kasputyté *et al.*, 2020 ; Mehta *et al.*, 2021 ; Sollazzi *et al.*, 2009 ; Wang *et al.*, 2019).

La kétamine est hautement lipophile, avec un grand Vd et une clairance rapide, ce qui complique les recommandations de dosage, particulièrement pour des administrations prolongées chez des patients gravement malades (Chaouch *et al.*, 2022). Chez les patients obèses, dont la physiologie altérée modifie la distribution et la clairance des médicaments, il est recommandé de baser le calcul des doses sur le poids corporel idéal plutôt que sur le poids corporel total. En effet, bien que la lipophilie de la kétamine suggère une distribution dans les tissus adipeux, la clairance du médicament est davantage liée à la masse corporelle maigre et n'augmente pas proportionnellement avec la masse grasseuse (De Oliveira *et al.*, 2013). Cette approche vise à éviter un surdosage potentiellement dangereux, surtout dans des régimes de perfusion continue où l'accumulation de la kétamine et de son métabolite actif, la norkétamine, pourrait autrement survenir. Ainsi, une gestion prudente du dosage est essentielle pour optimiser l'efficacité de la kétamine tout en minimisant les risques d'effets indésirables chez les patients obèses en anesthésie.

L'isoflurane est l'agent anesthésique inhalé le plus couramment utilisé en médecine vétérinaire, notamment en raison de sa stabilité et de son profil de sécurité. Cependant, lorsqu'il est utilisé chez les patients obèses, certaines considérations pharmacocinétiques doivent être prises en compte.

L'isoflurane est un anesthésique volatil avec une solubilité lipidique modérée. Cela signifie qu'il a une affinité pour les tissus adipeux, mais cette affinité est moins prononcée que celle d'agents plus anciens comme l'halothane. Concrètement, cela signifie que l'isoflurane peut s'accumuler dans les graisses corporelles, mais cette accumulation est moins importante et donc moins susceptible de prolonger l'émergence de l'anesthésie, comparé à ces anciens anesthésiques (Bentley *et al.*, 1982, 1979 ; Cork *et al.*, 1981 ; Young *et al.*, 1975).

Chez les patients obèses, la surveillance de la fonction respiratoire est cruciale pendant l'anesthésie à l'isoflurane, car la réduction de la FRC et des volumes pulmonaires peut exacerber les risques de désaturation et d'atélectasie. Cependant, grâce à sa stabilité hémodynamique relative et à son large usage, l'isoflurane reste l'agent de choix en médecine vétérinaire pour cette population (Adhikary *et al.*, 2021 ; Eichenberger *et al.*, 2002 ; Pedoto, 2012).

En comparaison, des agents anesthésiques plus récents comme le desflurane et le sévoflurane, qui sont plus solubles dans l'eau et moins dans les graisses, sont moins sujets à une accumulation dans le tissu adipeux. En médecine humaine, ces agents sont souvent préférés pour les patients obèses car ils permettent une récupération plus rapide et plus prévisible après l'anesthésie. Cependant, en médecine vétérinaire, ces agents sont moins couramment utilisés, principalement en raison de leur coût et de la moindre disponibilité (Juvin *et al.*, 2000 ; Sollazzi *et al.*, 2001 ; Torri *et al.*, 2001).

L'ensemble des modalités d'adaptation des doses anesthésiques pour l'obésité sont présentées dans ce tableau récapitulatif (Tableau 3) :

**Tableau 3 - Tableau récapitulatif d'adaptation des doses anesthésiques pour l'obésité (« / » : Manque de données permettant de conclure)**

			Doses usuelles	Obésité
Sédatifs & Myorelaxants	Phénothiazines	Acépromazine	0,01-0,05 mg/kg	/
	Benzodiazépines	Diazépam	0,1-0,6 mg/kg	Bolus : Normal (TBW) CRI : Diminué (IBW)
		Midazolam	0,1-0,5 mg/kg	
	$\alpha 2$ agonistes	Dexmédétomidine	0-40 $\mu$ g/kg	Diminué (IBW)
Analgésiques	Morphiniques purs	Morphine	0,05-1 mg/kg	Diminué (IBW)
		Méthadone	0,05-1 mg/kg	Diminué (IBW)
		Fentanyl	1-10 $\mu$ g/kg	Diminué (IBW)
	Agonistes partiels	Buprénorphine	10-20 $\mu$ g/kg	Diminué (IBW)
	Antagonistes et agonistes partiels	Butorphanol	0,2-1 mg/kg	Diminué (IBW)
	Anesthésiques locaux	Lidocaïne	Bolus : 1-4 mg/kg CRI : 40-80 $\mu$ g/kg	Diminué (IBW)
Narcotiques	Agents inducteurs	Propofol	1-6 mg/kg	Normal (TBW)
		Alfaxalone	1-6 mg/kg	Diminué (LBW)
		Kétamine	0,25-2 mg/kg	Diminué (IBW)
	Agents de maintien	Isoflurane	1-2 MAC	Normal (TBW)

## 4. La gestation

### A. Considérations anesthésiques majeures

Lors de l'anesthésie d'une chienne ou d'une chatte gestante, plusieurs considérations spécifiques doivent être prises en compte pour protéger à la fois la mère et ses fœtus. La gestion de l'anesthésie doit se concentrer sur la minimisation des effets sur le flux sanguin utérin et la réduction des risques de dépression néonatale post-partum.

Pendant la gestation, la perfusion utéro-placentaire est cruciale pour le bien-être fœtal. L'administration d'anesthésiques qui pourraient altérer le débit sanguin utérin, entraîner une hypotension maternelle ou provoquer une dépression respiratoire doit être soigneusement modulée (Brooks et Keil, 1994 ; Camann et Ostheimer, 1990). Toute baisse de la pression artérielle maternelle peut réduire la perfusion utérine, compromettant ainsi l'oxygénation des fœtus et augmentant les risques de détresse fœtale (Snyder et Johnson, 2015, p. 299).

La bradycardie maternelle, qui pourrait réduire le débit cardiaque et donc la perfusion utérine, doit être évitée. La surveillance continue de la fréquence cardiaque, de la pression artérielle et de l'oxygénation est essentielle pour ajuster en temps réel les doses anesthésiques et éviter des perturbations hémodynamiques (Fishburne *et al.*, 1980).

Il est également crucial de considérer le potentiel de passage placentaire des agents anesthésiques. Certains anesthésiques peuvent traverser la barrière placentaire et induire une dépression néonatale à la naissance. Par conséquent, la sélection des agents anesthésiques doit tenir compte de leur profil pharmacologique et de leur potentiel à affecter le fœtus (Grimm *et al.*, 2015, p. 708).

Enfin, la gestion des voies aériennes doit être une priorité pour éviter toute aspiration et maintenir une oxygénation adéquate, particulièrement en fin de gestation où le volume abdominal accru peut compromettre la fonction respiratoire de la mère. L'intubation rapide et la ventilation assistée, si nécessaire, sont recommandées pour assurer une oxygénation maternelle optimale et, par conséquent, une oxygénation fœtale suffisante (Camann et Ostheimer, 1990 ; Hollinshead *et al.*, 2010).

### B. Adaptation des agents anesthésiques

#### a. Sédatifs et myorelaxants

L'acépromazine, est un sédatif de la classe des phénothiazines et bien qu'elle n'ait pas montré d'augmentation de la mortalité néonatale ou maternelle (Luna *et al.*, 2004), elle est généralement contre-indiquée chez les chiennes et chattes gestantes en raison de plusieurs risques significatifs. L'utilisation de ce médicament peut entraîner une vasodilatation périphérique marquée et une hypotension, ce qui peut compromettre la perfusion utérine et réduire l'apport en oxygène et en nutriments aux fœtus. Cette diminution de la perfusion peut entraîner des conséquences graves, telles que des retards de croissance fœtale ou, dans les cas les plus sévères, des pertes fœtales.

De plus, l'acépromazine traverse facilement la barrière placentaire, exposant ainsi les fœtus à ses effets. Cela peut entraîner une sédation prolongée et une dépression respiratoire chez les nouveau-nés, compromettant leur capacité à s'adapter après la naissance. L'absence d'un antidote spécifique



et réversible complique encore davantage la gestion des effets indésirables, ce qui rend l'utilisation de l'acépromazine particulièrement risquée pendant la gestation et déconseillée dans la plupart des cas (Moon *et al.*, 1998).

Les benzodiazépines, telles que le midazolam et le diazépam, sont souvent considérées comme des sédatifs relativement sûrs pour les chiennes et chattes gestantes en raison de leur faible impact sur la fonction cardiovasculaire. Cependant, ces médicaments traversent facilement le placenta, ce qui peut entraîner une dépression néonatale caractérisée par une hypotonie, une léthargie et des troubles respiratoires (Moon *et al.*, 2000, 1998 ; Moon-Massat et Erb, 2002).

Pour reverser ces effets, le flumazénil, un antagoniste des benzodiazépines, peut être utilisé. De plus, chez les chats, l'administration de benzodiazépines peut parfois provoquer une excitation paradoxale plutôt qu'une sédation, ce qui peut compliquer la gestion anesthésique pendant la gestation (Tranquilli *et al.*, 1992).

Les  $\alpha_2$ -agonistes sont souvent déconseillés chez les femelles gestantes en raison de leur effets indésirables sur le système cardiovasculaire et sur la perfusion utérine. Ces médicaments provoquent une bradycardie significative et une vasoconstriction périphérique, augmentant la postcharge et réduisant le débit sanguin utérin, ce qui peut compromettre la perfusion et l'oxygénation des fœtus (Jansen *et al.*, 1984 ; Moon *et al.*, 2000 ; Sakamoto *et al.*, 1997). Les agonistes  $\alpha_2$  traversent également le placenta, pouvant entraîner une bradycardie fœtale sévère et une dépression respiratoire chez les nouveau-nés. De plus, deux études ont mis en évidence une augmentation de l'incidence des avortements associé à l'utilisation de ces molécules (Jedruch *et al.*, 1989 ; Katila et Oijala, 1988).

Bien que l'atipamézole puisse être utilisé pour inverser les effets des agonistes  $\alpha_2$ , la prudence est de mise en raison des risques élevés de complications, notamment l'hypotension et la détresse respiratoire chez les nouveau-nés, rendant ces agents peu recommandés pour les animaux gestants.

### ***b. Analgésiques***

Les opioïdes, tels que la morphine, la mépéridine et le fentanyl, sont fréquemment utilisés pour la sédation préopératoire chez les chiennes et chattes gestantes en raison de leur impact limité sur le système cardiovasculaire. Ces médicaments sont efficaces pour gérer la douleur et induire une sédation, mais ils traversent facilement la barrière placentaire, ce qui peut entraîner une dépression respiratoire fœtale et néonatale (Hodgkinson *et al.*, 1978 ; Raffe, 2015).

La morphine, par exemple, bien qu'efficace pour le contrôle de la douleur, peut provoquer une sédation et une dépression respiratoire importante chez les nouveau-nés si elle est administrée près du moment de la naissance. Le fentanyl est préféré en raison de son élimination rapide par le fœtus, réduisant ainsi les risques d'accumulation et de dépression respiratoire prolongée chez le nouveau-né (Duke-Novakovski *et al.*, 2016, p. 370). Le butorphanol et la buprénorphine semblent cependant entraîner moins d'effets respiratoires, mais ne confèrent pas une analgésie suffisante pour la réalisation d'une césarienne (Grimm *et al.*, 2015, p. 712).

Pour inverser la dépression opioïde chez les nouveau-nés, l'antagoniste des opioïdes, la naloxone (0,01–0,02 mg/kg), peut être administrée par voie sublinguale, intramusculaire ou directement dans la veine ombilicale. Cela permet de restaurer la respiration normale et de prévenir les complications liées à l'exposition aux opioïdes pendant la gestation (Duke-Novakovski *et al.*, 2016, p. 370).

Les techniques d'anesthésie locale sont généralement considérées comme la « norme d'or » en termes de viabilité fœtale et maternelle optimale, bien que Funkquist (Funkquist *et al.*, 1997) aient rapporté des taux de survie néonatale des chiots similaires avec une anesthésie péridurale à la lidocaïne ou avec l'association propofol-isoflurane. Les blocs locaux peuvent augmenter efficacement l'analgésie et, lorsqu'ils sont utilisés dans le cadre d'une technique anesthésique équilibrée, peuvent minimiser l'exposition systémique des agents anesthésiques et réduire le besoin d'analgésiques généraux ou agents inhalés potentiellement nocifs pour les fœtus (Loftus *et al.*, 2010).

La lidocaïne est l'agent préféré pour l'anesthésie péridurale lors d'une césarienne en raison de son début d'action rapide et de sa durée d'action relativement courte. L'adrénaline peut être ajoutée pour prolonger l'analgésie et réduire l'absorption systémique de la lidocaïne (Jones, 2001). Une hypotension secondaire à un blocage sympathique spinal temporaire peut se produire, et une dépression voire un arrêt respiratoire peut survenir si le bloc se propage crânialement à la région cervicale. L'hypotension associée à l'anesthésie spinale peut réduire le débit sanguin utérin et le pH du cordon ombilical plus que l'anesthésie péridurale ou générale (Reynolds et Seed, 2005).

Enfin, il est important de reconnaître que les anesthésiques locaux, bien qu'efficaces pour la gestion de la douleur, ne remplacent pas toujours la nécessité d'une analgésie systémique pendant des procédures prolongées ou complexes. Les techniques locales, en combinaison avec une anesthésie générale bien contrôlée, offrent un équilibre optimal entre sécurité maternelle et fœtale, tout en assurant une gestion adéquate de la douleur.

### **c. Narcotiques : agents inducteurs et de maintenance**

Le propofol est souvent l'agent d'induction de choix pour les chiennes et chattes gestantes, car il présente un faible risque de dépression néonatale lorsqu'il est utilisé correctement. Par exemple, une étude menée par Moon-Massat (Moon-Massat et Erb, 2002) a comparé l'utilisation du propofol à celle de l'isoflurane et du thiopental chez des chiennes subissant une césarienne. Les résultats ont indiqué que les chiots nés de mères anesthésiées au propofol avaient une vitalité améliorée, mesurée par une meilleure fréquence respiratoire et un tonus musculaire supérieur par rapport à ceux exposés au thiopental.

Bien que ce dernier traverse la barrière placentaire, les concentrations fœtales restent bien inférieures à celles observées chez la mère, ce qui suggère une certaine protection placentaire. De plus, le propofol est rapidement éliminé par le fœtus, bien que l'élimination soit plus lente que chez la mère. Cependant, il est crucial de minimiser la dose et d'éviter l'administration répétée ou de perfusion continue, car le fœtus élimine le propofol plus lentement que la mère, ce qui pourrait entraîner en cas d'accumulation une dépression prolongée chez les nouveau-nés après la naissance (Funkquist *et al.*, 1997 ; Gaynor *et al.*, 1998 ; Setoyama *et al.*, 2003).

L'alfaxalone est une alternative intéressante au propofol pour l'induction anesthésique chez les chiennes et chattes gestantes. Ce médicament possède un profil de sécurité favorable avec des effets minimalement dépressifs sur le fœtus. L'alfaxalone traverse le placenta, mais les nouveau-nés récupèrent généralement plus rapidement que ceux exposés au thiopental ou à d'autres agents d'induction. Il induit une dépression cardiorespiratoire comparable à celle du propofol, mais son utilisation est associée à un réveil plus rapide chez la mère et à une meilleure survie des chiots immédiatement après la naissance. Néanmoins, l'utilisation de l'alfaxalone n'offre pas de supériorité significative en termes de survie à long terme des chiots ou des chatons (Mathis *et al.*, 2012 ; Rodríguez *et al.*, 2012).

La kétamine est un anesthésique dissociatif qui offre une stabilité cardiovasculaire, ce qui en fait un choix parfois considéré pour l'induction anesthésique. Cependant, elle entraîne une dépression fœtale plus profonde, nécessitant une réanimation intensive (Pascoe et Moon, 2001). Bien que la kétamine n'affecte pas la survie des chiots, elle réduit à la fois la respiration spontanée à la naissance et les réflexes neurologiques des chiots nés par césarienne (Luna *et al.*, 2004 ; Moon-Massat et Erb, 2002). Comme la kétamine et l'agent chimiquement similaire, la tiletamine, nécessitent une administration concomitante de benzodiazépines, ces médicaments sont régulièrement contre-indiqués dans le cadre de l'anesthésie des femelles gestantes.

Les anesthésiques volatils comme l'isoflurane et le sévoflurane sont largement utilisés pour le maintien de l'anesthésie chez les chiennes et chattes gestantes. Leur faible solubilité permet une gestion précise de la profondeur anesthésique et un réveil rapide, réduisant ainsi l'exposition fœtale. Ils ont d'ailleurs montré une augmentation des taux de survie des chiots par rapport à d'autres protocoles (Dodman, 1979 ; Moon *et al.*, 2000 ; Moon-Massat et Erb, 2002).

Ces agents induisent une vasodilatation et peuvent entraîner une hypotension maternelle, ce qui pourrait réduire la perfusion utérine. Il est donc recommandé de surveiller attentivement la pression artérielle maternelle et d'ajuster la concentration d'anesthésique inhalé en conséquence. Bien qu'ils traversent le placenta, leur utilisation avec une surveillance adéquate permet de limiter les effets néfastes sur le fœtus, en particulier lorsqu'ils sont associés à des techniques d'anesthésie régionale (Malan *et al.*, 1995 ; Mathews, 2005).

En pratique, il est recommandé de minimiser la durée d'exposition aux agents inhalés en maintenant le temps entre l'induction et la naissance des chiots aussi court que possible. Cela peut aider à réduire la dépression néonatale, améliorant ainsi les scores de vitalité à la naissance. Toutefois, l'utilisation exclusive d'agents inhalés n'est pas idéale. Une approche multimodale est largement préférée en passant notamment par une anesthésie locale ou une analgésie systémique concomitante pour équilibrer les besoins anesthésiques de la mère et la sécurité des nouveau-nés.

L'ensemble des modalités d'adaptation des doses anesthésiques pour la gestation sont présentées dans ce tableau récapitulatif (Tableau 4) :

**Tableau 4 - Tableau récapitulatif d'adaptation des doses anesthésiques pour la gestation (« CI » : Contre-indiqué)**

			Doses usuelles	Gestation
Sédatifs & Myorelaxants	Phénothiazines	Acépromazine	0,01-0,05 mg/kg	CI
	Benzodiazépines	Diazépam	0,1-0,6 mg/kg	Normal
		Midazolam	0,1-0,5 mg/kg	
	$\alpha$ 2 agonistes	Dexmédétomidine	0-40 $\mu$ g/kg	Fortement diminué à CI
Analgésiques	Morphiniques purs	Morphine	0,05-1 mg/kg	Normal (après naissance)
		Méthadone	0,05-1 mg/kg	Normal (après naissance)
		Fentanyl	1-10 $\mu$ g/kg	Normal
	Agonistes partiels	Buprénorphine	10-20 $\mu$ g/kg	Normal
	Antagonistes et agonistes partiels	Butorphanol	0,2-1 mg/kg	Normal
	Anesthésiques locaux	Lidocaïne	Bolus : 1-4 mg/kg CRI : 40-80 $\mu$ g/kg	Normal
Narcotiques	Agents inducteurs	Propofol	1-6 mg/kg	Normal à diminué
		Alfaxalone	1-6 mg/kg	Normal à diminué
		Kétamine	0,25-2 mg/kg	CI
	Agents de maintien	Isoflurane	1-2 MAC	Normal à diminué

## 5. L'insuffisance cardiaque

### A. Considérations anesthésiques majeures

#### a. Maladie valvulaire dégénérative

Lors de l'anesthésie d'un chien présentant une MVDM, il est impératif de se concentrer sur la gestion de la régurgitation mitrale pour éviter une détérioration de l'état cardiaque. La régurgitation mitrale, causée par l'incapacité de la valve mitrale à se fermer correctement, peut être aggravée par une surcharge volémique ou une fréquence cardiaque inadéquate. La régurgitation est exacerbée par un intervalle diastolique prolongé, augmentant le volume télédiastolique du ventricule gauche et amplifiant le reflux sanguin vers l'oreillette gauche. Ainsi, il est essentiel d'éviter la bradycardie, l'administration excessive de fluides, qui pourrait prolonger cet intervalle diastolique et aggraver la régurgitation mitrale (Yoran *et al.*, 1979).

Pour optimiser la gestion de la postcharge, il est conseillé d'utiliser des agents anesthésiques favorisant la dilatation artériolaire, tels que les anesthésiques injectables qui n'induisent pas de vasoconstriction significative (comme les alpa-2 agonistes par exemple). Les anesthésiques inhalés doivent être utilisés avec parcimonie, car leurs effets négatifs sur la fonction cardiovasculaire peuvent inclure une vasodilatation généralisée, une hypotension et une dépression myocardique (Grimm *et al.*, 2015, p. 501 ; Snyder et Johnson, 2015, p. 20). En pratique, la gestion de la MVDM implique une surveillance attentive de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle, avec l'utilisation d'analgésiques et d'anesthésiques qui ne provoquent pas une surcharge volémique ou une vasodilatation excessive. Les agents tels que le propofol ou l'alfaxalone peuvent être utilisés

pour l'induction, tout en réduisant les doses pour minimiser les risques de dépression cardiovasculaire.

### ***b. Mycardiopathie hypertrophique***

Tout d'abord, il est crucial d'optimiser le remplissage diastolique du ventricule gauche. La tachycardie, en réduisant le temps disponible pour le remplissage ventriculaire pendant la diastole, peut aggraver l'insuffisance cardiaque. Par conséquent, il est essentiel de maintenir une fréquence cardiaque normale ou légèrement réduite avant l'anesthésie pour maximiser le remplissage diastolique et éviter une surcharge de travail myocardique. Assurer un volume intravasculaire adéquat est également primordial, car l'hypovolémie peut réduire encore davantage le remplissage ventriculaire, déjà compromis par la CMH (Grimm *et al.*, 2015, p. 505).

Par ailleurs, la gestion de l'obstruction de la voie d'éjection du ventricule gauche est un autre aspect crucial. Cette obstruction, souvent présente dans les cas de CMH, peut être exacerbée par une contractilité myocardique excessive, une diminution du volume ventriculaire ou une réduction de la post-charge. Ainsi, il est important de minimiser ces facteurs aggravants pour éviter une détérioration de l'obstruction et du volume d'éjection systolique (Duke-Novakovski *et al.*, 2016, p. 297).

Il est également nécessaire de faire attention aux agents augmentant la contractilité myocardique, comme la kétamine, qui peuvent exacerber l'obstruction de la voie d'éjection, entraîner des effets sympathomimétiques et augmenter la demande en oxygène du myocarde. Une utilisation prudente de ces agents est requise pour éviter des complications supplémentaires (Duke-Novakovski *et al.*, 2016, p. 297 ; Haskins *et al.*, 1985 ; Pascoe *et al.*, 2007 ; White *et al.*, 1982).

Pour réduire le stress du patient, ce qui est crucial pour éviter les réponses sympathiques excessives, l'utilisation d'agonistes  $\alpha_2$  à de faibles doses peut être bénéfique. Ces agents, en réduisant le stress et en favorisant un meilleur remplissage ventriculaire grâce à leur effet bradycardisant, peuvent aider à maintenir une fréquence cardiaque appropriée. Cependant, il est important de surveiller attentivement la bradycardie, car une bradycardie excessive pourrait aggraver la congestion cardiaque (Lamont *et al.*, 2002).

Enfin, si un soutien vasopresseur est souvent nécessaire pour maintenir une pression artérielle adéquate, les agonistes  $\alpha_1$ , comme la phényléphrine, sont préférables. Ils augmentent la résistance vasculaire systémique sans affecter la contractilité myocardique, ce qui aide à maintenir une perfusion myocardique adéquate tout en réduisant l'obstruction de la voie d'éjection (Wiese *et al.*, 2012).

### ***c. L'insuffisance cardiaque***

L'insuffisance cardiaque représente un défi majeur en anesthésie vétérinaire, en raison de la fragilité cardiovasculaire des patients atteints. Les principaux objectifs anesthésiques sont de maintenir une perfusion tissulaire adéquate tout en évitant toute surcharge supplémentaire du cœur. Pour ce faire, il est crucial d'évaluer de manière approfondie l'état cardiaque du patient avant toute procédure, en utilisant des examens comme l'échocardiographie, l'électrocardiogramme, et la mesure de la pression artérielle. La gestion de l'anesthésie doit viser à minimiser les fluctuations hémodynamiques, à éviter l'hypotension et à limiter les demandes en oxygène du myocarde. Les

patients doivent être stabilisés au maximum avant l'induction, avec un contrôle optimal des arythmies, de la tension artérielle et de la fonction cardiaque en général. L'utilisation de monitoring invasif, comme la mesure de la pression artérielle et des gaz sanguins, est souvent recommandée pour ces patients à risque élevé, permettant une réponse rapide et précise en cas de décompensation.

## **B. Adaptation des agents anesthésiques**

### **a. Sédatifs et myorelaxants**

L'acépromazine, un sédatif largement utilisé en médecine vétérinaire, présente des risques significatifs lorsqu'elle est administrée à des patients cardiaques, notamment ceux atteints de CMH ou de la MVDM. Bien que ce médicament soit efficace pour induire une sédation, son utilisation chez ces patients est controversée en raison de son action antagoniste sur les récepteurs  $\alpha$ 1-adrénrgiques, entraînant une vasodilatation périphérique et une hypotension marquée (Dyson et Pettifer, 1997 ; Farver *et al.*, 1986). Chez les chats atteints de CMH, cette hypotension peut compromettre le débit cardiaque et aggraver l'obstruction de la voie d'éjection du ventricule gauche. En revanche, chez les chiens souffrant de MVDM, la réduction de la postcharge induite par l'acépromazine pourrait théoriquement diminuer la régurgitation mitrale en réduisant la pression contre laquelle le ventricule gauche doit travailler. Cependant, l'absence d'antidote réversible ainsi que le risque d'hypotension majeure rendent son utilisation délicate, nécessitant une attention particulière à la dose administrée et une surveillance étroite de la fonction cardiaque pendant l'anesthésie (Duke-Novakovski *et al.*, 2016 ; Smith *et al.*, 2001).

Les agonistes  $\alpha$ 2, tels que la dexmédétomidine et la médétomidine, sont des agents sédatifs et analgésiques puissants, mais leur utilisation chez les patients cardiaques nécessite une prudence extrême. Chez les chiens atteints de MVDM, ces agents sont généralement contre-indiqués en raison de leur effet combiné d'augmentation de la postcharge et de bradycardie (Congdon *et al.*, 2011 ; Kuo et Keegan, 2004). L'élévation de la postcharge provoquée par ces médicaments peut accroître la régurgitation mitrale, exacerbant ainsi la surcharge du volume sanguin dans l'oreillette gauche et aggravant l'insuffisance cardiaque. La bradycardie, en ralentissant la fréquence cardiaque, peut réduire le débit cardiaque et favoriser la décompensation cardiaque, rendant ces agents particulièrement risqués pour les patients atteints de MVDM (Duke-Novakovski *et al.*, 2016, p. 296).

En revanche, chez les chats atteints de CMH, l'utilisation des agonistes  $\alpha$ 2 présente une situation plus complexe. La bradycardie induite par ces médicaments pourrait, en théorie, améliorer le remplissage diastolique en prolongeant le temps de remplissage du ventricule gauche, ce qui peut être bénéfique dans certains cas de CMH. Cependant, cette bradycardie doit être soigneusement contrôlée, car une réduction excessive de la fréquence cardiaque peut entraîner une diminution dangereuse du débit cardiaque et aggraver l'insuffisance cardiaque. La capacité de reverser leurs effets avec l'atipamézole offre un certain niveau de sécurité, permettant une gestion plus flexible et réactive de l'anesthésie. Toutefois, l'administration de ces agents chez les patients atteints de CMH doit se faire à faibles doses, avec une surveillance continue de la fonction cardiaque, afin de

minimiser les risques de décompensation (Duke-Novakovski *et al.*, 2016, p. 297 ; Lamont *et al.*, 2002).

Les benzodiazépines, telles que le midazolam et le diazépam, sont considérées comme des choix sûrs pour les cardiopathes. Ces médicaments n'ont que peu ou pas d'effets sur le système cardiovasculaire, ce qui les rend utiles pour minimiser le risque de dépression cardiaque. De plus, ils possèdent des propriétés anxiolytiques et sédatives qui peuvent être bénéfiques pour réduire le stress préanesthésique, un facteur important chez les chats souffrant de maladies cardiaques. Cependant, chez certains chats, les benzodiazépines peuvent induire une excitation paradoxale plutôt qu'une sédation, ce qui peut compliquer leur gestion anesthésique (Biermann *et al.*, 2012 ; Haskins *et al.*, 1986 ; Ilkiw *et al.*, 1996 ; Robinson et Borer-Weir, 2013 ; Sánchez *et al.*, 2013 ; Sunzel *et al.*, 1988).

### **b. Analgésiques**

Les opioïdes, tels que le fentanyl, la méthadone et la morphine, sont privilégiés pour leur capacité à offrir une analgésie puissante tout en ayant un impact minimal sur la fonction cardiovasculaire. Leur principal avantage réside dans leur efficacité à réduire les besoins en anesthésiques volatils, ce qui peut aider à prévenir l'hypotension anesthésique.

Cependant, la morphine peut induire quelques effets secondaires telles que des vomissements ou une légère bradycardie. De plus, l'administration intraveineuse peut entraîner une libération d'histamine pouvant entraîner une hypotension et une vasodilatation secondaire. Ce sont les raisons pour lesquelles la morphine ne constitue pas l'opioïde de choix pour les patients cardiopathes (Barnhart *et al.*, 2000 ; Monteiro *et al.*, 2009 ; Robinson *et al.*, 1988).

Le fentanyl étant 80 à 100 fois plus puissant que la morphine avec une courte durée d'action représente un opioïde de choix pour l'induction ou la perfusion continue. Il est aussi moins susceptible de provoquer des vomissements (Andreoni et Lynne Hughes, 2009 ; Covey-Crump et Murison, 2008 ; Ilkiw *et al.*, 1994 ; Psatha *et al.*, 2011). A forte dose, ce dernier peut entraîner une dépression cardiorespiratoire qu'il convient d'éviter lors de l'anesthésie de patients cardiopathes. Il est donc souvent associé à des benzodiazépines pour améliorer la relaxation musculaire et réduire les risques d'excitation (Poulos *et al.*, 2013). De la même manière, la méthadone est plutôt recommandée notamment lors d'intervention avec des durées importantes étant donnée sa durée d'action prolongée par rapport aux autres opioïdes. Elle est généralement bien tolérée chez les patients cardiopathes et présente un impact limité sur la fonction cardiovasculaire (Gimenes *et al.*, 2011 ; Michelsen *et al.*, 1996 ; Musk et Flaherty, 2007).

Le butorphanol et la buprénorphine ne présentent que très peu d'effets sur la fonction cardiovasculaire, les doses utilisées sont relativement similaires à celles utilisées chez les patients sains.

Les perfusions de lidocaïne et d'opioïdes peuvent réduire les besoins en anesthésiques inhalés, améliorant ainsi la stabilité cardiovasculaire en diminuant les effets négatifs des anesthésiques inhalés (Matsubara *et al.*, 2009 ; Muir *et al.*, 2003 ; Wilson *et al.*, 2008). La lidocaïne, en particulier, est utile pour réduire les concentrations de sévoflurane et d'isoflurane (Rezende *et al.*, 2011).

L'utilisation de blocs nerveux et d'épidurales peut réduire considérablement les besoins en anesthésiques inhalés. Bien que ces techniques soient très efficaces pour la gestion de la douleur sans affecter directement le système cardiovasculaire, il est important de surveiller les signes de toxicité des anesthésiques locaux, tels que la cardiotoxicité et la neurotoxicité (Liu *et al.*, 1983 ; Pypendop *et al.*, 2006 ; Snyder et Snyder, 2013).

### **c. Narcotiques : agents inducteurs et de maintenance**

Pour les patients atteints de MVDM ou de CMH, les agents tels que le propofol et l'alfaxalone sont couramment utilisés pour l'induction anesthésique. Ces agents sont appréciés pour leur action rapide et leur profil de sécurité cardiovasculaire relativement favorable. Cependant, les deux peuvent provoquer une hypotension en raison de leur capacité à réduire la résistance vasculaire systémique et à causer une légère dépression myocardique. Afin de minimiser ces effets, il est recommandé d'utiliser des doses réduites et de les combiner avec des benzodiazépines, ce qui permet de limiter les effets secondaires cardiovasculaires (Doursout *et al.*, 2002 ; Ledingham et Watt, 1983 ; Naguib et Sari-Kouzel, 1991 ; Wakita *et al.*, 2013).

Les anesthésiques dissociatifs comme la kétamine et la tiletamine sont généralement contre-indiqués pour les patients cardiaques, qu'ils souffrent de MVDM ou de CMH, en raison de leur effet sympathomimétique. Ces agents augmentent la fréquence cardiaque, la contractilité myocardique, et la pression artérielle, ce qui peut être particulièrement dangereux pour les patients avec CMH en exacerbant l'obstruction de la voie d'éjection du ventricule gauche et en induisant des arythmies. Par conséquent, ces agents doivent être évités, surtout chez les chats présentant une CMH modérée à sévère (Pagel *et al.*, 1993, 1991b ; Psatha *et al.*, 2011 ; Warltier et Pagel, 1992).

L'isoflurane est souvent utilisé pour l'entretien de l'anesthésie chez les patients cardiaques, mais il peut induire une vasodilatation et une hypotension dose-dépendante. Pour minimiser ces effets cardiovasculaires négatifs, il est recommandé de réduire les concentrations d'isoflurane autant que possible. L'ajout d'opioïdes ou d'analgésiques est souvent nécessaire pour compléter l'anesthésie, permettant ainsi de maintenir des concentrations plus basses d'isoflurane. Une surveillance attentive de la pression artérielle et des signes d'hypotension est essentielle pendant cette phase (Aroni *et al.*, 2009 ; Sinner et Graf, 2008 ; Waxman *et al.*, 1980).

L'ensemble des modalités d'adaptation des doses anesthésiques pour l'insuffisance cardiaque sont présentées dans ce tableau récapitulatif (Tableau 5) :



**Tableau 5 - Tableau récapitulatif d'adaptation des doses anesthésiques pour l'insuffisance cardiaque associée à la MVDM et à la CMH (CI » : Contre-indiqué)**

			Doses usuelles	Insuffisance cardiaque	
				MVD	CMH
Sédatifs & Myorelaxants	Phénothiazines	Acépromazine	0,01-0,05 mg/kg	Fortement diminué à CI	CI
	Benzodiazépines	Diazépam	0,1-0,6 mg/kg	Normal	
		Midazolam	0,1-0,5 mg/kg		
	$\alpha$ 2 agonistes	Dexmédétomidine	0-40 $\mu$ g/kg	CI	Fortement diminué à CI
Analgésiques	Morphiniques purs	Morphine	0,05-1 mg/kg	Normal à diminué	
		Méthadone	0,05-1 mg/kg	Normal	
		Fentanyl	1-10 $\mu$ g/kg	Normal	
	Agonistes partiels	Buprénorphine	10-20 $\mu$ g/kg	Normal	
	Antagonistes et agonistes partiels	Butorphanol	0,2-1 mg/kg	Normal	
	Anesthésiques locaux	Lidocaïne	Bolus : 1-4 mg/kg CRI : 40-80 $\mu$ g/kg	Normal	
Narcotiques	Agents inducteurs	Propofol	1-6 mg/kg	Diminué	
		Alfaxalone	1-6 mg/kg		
		Kétamine	0,25-2 mg/kg		
	Agents de maintien	Isoflurane	1-2 MAC	CI	Diminué

# Conclusion

---

L'étude de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamique des molécules anesthésiques chez les carnivores domestiques dans le cadre d'affections concomitantes fréquentes demeure un domaine en évolution en médecine vétérinaire. L'état actuel des connaissances dans ce domaine n'est pas aussi exhaustif qu'il pourrait paraître, et les données disponibles sont souvent fragmentaires ou limitées. De plus, la littérature montre que les avis des auteurs divergent fréquemment quant à l'adaptation des doses en fonction des états pathologiques spécifiques étudiés ici. Ces divergences soulignent la complexité de la gestion anesthésique dans ces conditions et la nécessité d'une approche individualisée.

Face à cette incertitude, un principe fondamental à retenir est celui de la titration. Ce processus consiste à ajuster progressivement la dose d'anesthésique en fonction de la réponse clinique observée chez l'animal, permettant ainsi de limiter les risques de toxicité tout en garantissant une anesthésie efficace. La titration est particulièrement importante lorsque les connaissances scientifiques sur l'effet des pathologies sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamique sont insuffisantes.

Un autre axe crucial pour optimiser la gestion anesthésique est l'utilisation de l'anesthésie multimodale. Cette approche, qui combine plusieurs classes de médicaments agissant sur différentes voies d'analgésie, de narcose ou de myorelaxation, permet de réduire les doses de chaque molécule anesthésique, limitant ainsi les effets indésirables associés à des doses élevées. L'anesthésie multimodale s'avère particulièrement pertinente dans les situations où les états pathologiques altèrent la pharmacocinétique et augmentent le risque de toxicité.

Enfin, l'utilisation croissante des anesthésiques locaux représente une avancée importante dans la gestion de la douleur et des doses anesthésiques. Ces agents permettent une analgésie ciblée en réduisant la nécessité de recourir à des doses élevées d'opioïdes, tout en offrant une efficacité considérable pour le contrôle de la douleur. L'anesthésie locale constitue ainsi une solution de choix, en particulier dans un contexte de réduction des doses globales d'anesthésiques, contribuant à minimiser les risques associés à l'anesthésie générale.

En somme, bien que des avancées aient été réalisées dans la compréhension des effets des pathologies sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamique des anesthésiques, davantage de recherches sont nécessaires pour offrir des recommandations précises et unifiées. Enfin, dans cette thèse, un tableau récapitulatif a été élaboré à partir des données collectées, afin de proposer une synthèse des adaptations de doses anesthésiques pour chaque pathologie étudiée — l'obésité, la gestation, l'insuffisance cardiaque, hépatique et rénale — et pour chacune des molécules anesthésiques les plus couramment utilisées en médecine vétérinaire. Ce tableau constitue un outil pratique destiné à faciliter l'ajustement des doses, en tenant compte des altérations pharmacocinétiques et pharmacodynamiques spécifiques à chaque état pathologique. (Annexe 1)



# Liste des références bibliographiques

---

- ABBO, L.A., KO, J.C.H., MAXWELL, L.K., *et al.* (2008) Pharmacokinetics of buprenorphine following intravenous and oral transmucosal administration in dogs. *Veterinary therapeutics: research in applied veterinary medicine* vol. 9, n° 2, p. 83-93.
- ABELSON, A.L., FAISSLER, D., KARAS, A.Z. (2008) In cooperation with the american college of veterinary anesthesiologists. *Journal of the american veterinary medical association* vol. 232, n° 9, p. 1298-1300. [<https://doi.org/10.2460/javma.232.9.1298>]
- ABERNETHY, D.R., GREENBLATT, D.J. (1986) Drug disposition in obese humans. An update. *Clinical pharmacokinetics* vol. 11, n° 3, p. 199-213. [<https://doi.org/10.2165/00003088-198611030-00002>]
- ABERNETHY, D.R., GREENBLATT, D.J. (1984) Lidocaine disposition in obesity. *The american journal of cardiology* vol. 53, n° 8, p. 1183-1186. [[https://doi.org/10.1016/0002-9149\(84\)90659-3](https://doi.org/10.1016/0002-9149(84)90659-3)]
- ABERNETHY, D.R., GREENBLATT, D.J., DIVOLL, M., *et al.* (1984) The influence of obesity on the pharmacokinetics of oral alprazolam and triazolam. *Clinical pharmacokinetics* vol. 9, n° 2, p. 177-183. [<https://doi.org/10.2165/00003088-198409020-00005>]
- ABERNETHY, D.R., GREENBLATT, D.J., DIVOLL, M., *et al.* (1983) Prolonged accumulation of diazepam in obesity. *Journal of clinical pharmacology* vol. 23, n° 8-9, p. 369-376. [<https://doi.org/10.1002/j.1552-4604.1983.tb02750.x>]
- ADAMS, J.P., MURPHY, P.G. (2000) Obesity in anaesthesia and intensive care. *British journal of anaesthesia* vol. 85, n° 1, p. 91-108. [<https://doi.org/10.1093/bja/85.1.91>]
- ADAMS, R.W., CUCCHIARA, R.F., GRONERT, G.A., *et al.* (1981) Isoflurane and cerebrospinal fluid pressure in neurosurgical patients. *Anesthesiology* vol. 54, n° 2, p. 97-99. [<https://doi.org/10.1097/0000542-198102000-00001>]
- ADHIKARY, S.D., THIRUVENKATARAJAN, V., MCFADDEN, A., *et al.* (2021) Analgesic efficacy of ketamine and magnesium after laparoscopic sleeve gastrectomy: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of clinical anesthesia* vol. 68, p. 110097. [<https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2020.110097>]
- AKCASU A, YILLAR DO, AKKAN AG, *et al.* (2009) The role of mast cells in the genesis of acute manifestations following the intravenous injection of meperidine in dogs. *Journal of basic and clinical physiology and pharmacology* vol. 20, n° 1, p. 67-72. [<https://doi.org/10.1515/jbcpp.2009.20.1.67>]
- ALDENKORTT, M., LYSAKOWSKI, C., ELIA, N., *et al.* (2012) Ventilation strategies in obese patients undergoing surgery: a quantitative systematic review and meta-analysis. *British journal of anaesthesia* vol. 109, n° 4, p. 493-502. [<https://doi.org/10.1093/bja/aes338>]
- AL-KHUDHAIRI, D., ASKITOPOULOU, H., WHITWAM, J.G. (1982) Acute « tolerance » to the central respiratory effects of midazolam in the dog. *British journal of anaesthesia* vol. 54, n° 9, p. 953-958. [<https://doi.org/10.1093/bja/54.9.953>]
- AMBRISKO, T.D., JOHNSON, C.B., CHAMBERS, P. (2011) Effect of alfaxalone infusion on the electroencephalogram of dogs anaesthetized with halothane. *Veterinary anaesthesia and analgesia* vol. 38, n° 6, p. 529-535. [<https://doi.org/10.1111/j.1467-2995.2011.00650.x>]
- ANDALUZ, A., TUSELL, J., TRASSERRES, O., *et al.* (2003) Transplacental transfer of propofol in pregnant ewes. *Veterinary journal (London, England: 1997)* vol. 166, n° 2, p. 198-204. [[https://doi.org/10.1016/s1090-0233\(02\)00259-9](https://doi.org/10.1016/s1090-0233(02)00259-9)]
- ANDERSON, G.D. (2005) Pregnancy-induced changes in pharmacokinetics: a mechanistic-based approach. *Clinical pharmacokinetics* vol. 44, n° 10, p. 989-1008. [<https://doi.org/10.2165/00003088-200544100-00001>]
- ANDREONI, V., LYNNE HUGHES, J.M. (2009) Propofol and fentanyl infusions in dogs of various breeds undergoing surgery. *Veterinary anaesthesia and analgesia* vol. 36, n° 6, p. 523-531. [<https://doi.org/10.1111/j.1467-2995.2009.00490.x>]

- ANDRESS, J.L., DAY, T.K., DAY, D. (1995) The effects of consecutive day propofol anesthesia on feline red blood cells. *Veterinary surgery: VS* vol. 24, n° 3, p. 277-282. [https://doi.org/10.1111/j.1532-950x.1995.tb01331.x]
- ANNETTA, M.G., IEMMA, D., GARISTO, C., *et al.* (2005) Ketamine: new indications for an old drug. *Current drug targets* vol. 6, n° 7, p. 789-794. [https://doi.org/10.2174/138945005774574533]
- ANSAH, O.B., RAEKALLIO, M., VAINIO, O. (1998) Comparing oral and intramuscular administration of medetomidine in cats. *Journal of veterinary anaesthesia* vol. 25, n° 1, p. 41-46. [https://doi.org/10.1111/j.1467-2995.1998.tb00168.x]
- ANSES, A. (2023) Résumé des caractéristiques du produit - Diazedor 5 mg/mL solution injectable pour chiens et chats. In *Résumé des caractéristiques du produit*. [https://www.ircp.anmv.anses.fr/rcp.aspx?NomMedicament=DIAZEDOR+5+MG%2FML+SOLUTION+INJECTABLE+POUR+CHIENS+ET+CHATS] (consulté le 01/09/2024).
- ANSES, A. (2021) Résumé des caractéristiques du produit - Iso-Vet 100% liquide pour inhalation par vapeur. In *Résumé des caractéristiques du produit*. [https://www.ircp.anmv.anses.fr/rcp.aspx?NomMedicament=ISO-VET+100+%25+LIQUIDE+POUR+INHALATION+PAR+VAPEUR] (consulté le 12/10/2024).
- ANSM (2024) Résumé des caractéristiques du produit - Dexmedetomidine Atlan 100 microgrammes/mL, solution à diluer pour perfusion - Base de données publique des médicaments. In *Résumé des caractéristiques du produit*. [https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69985582&typedoc=R] (consulté le 02/09/2024).
- ANTOŃCZYK, A., KIEŁBOWICZ, Z., NIŻAŃSKI, W., *et al.* (2023) Comparison of 2 anesthetic protocols and surgical timing during cesarean section on neonatal vitality and umbilical cord blood parameters. *BMC veterinary research* vol. 19, n° 1, p. 48. [https://doi.org/10.1186/s12917-023-03607-2]
- ARONI, F., IACOVIDOU, N., DONTAS, I., *et al.* (2009) Pharmacological aspects and potential new clinical applications of ketamine: reevaluation of an old drug. *Journal of clinical pharmacology* vol. 49, n° 8, p. 957-964. [https://doi.org/10.1177/0091270009337941]
- ARONSON, L.R., GACAD, R.C., KAMINSKY-RUSS, K., *et al.* (1997) Endogenous benzodiazepine activity in the peripheral and portal blood of dogs with congenital portosystemic shunts. *Veterinary surgery: VS* vol. 26, n° 3, p. 189-194. [https://doi.org/10.1111/j.1532-950x.1997.tb01483.x]
- ARTRU, A.A., SHAPIRA, Y., BOWDLE, T.A. (1992) Electroencephalogram, cerebral metabolic, and vascular responses to propofol anesthesia in dogs. *Journal of neurosurgical anesthesiology* vol. 4, n° 2, p. 99-109. [https://doi.org/10.1097/00008506-199204000-00005]
- AUROY, Y., BENHAMOU, D., BARGUES, L., *et al.* (2002) Major complications of regional anesthesia in France: the SOS regional anesthesia hotline service. *Anesthesiology* vol. 97, n° 5, p. 1274-1280. [https://doi.org/10.1097/0000542-200211000-00034]
- AVERY, P., REDON, D., SCHAEZNER, G., *et al.* (1984) The influence of serum potassium on the cerebral and cardiac toxicity of bupivacaine and lidocaine. *Anesthesiology* vol. 61, n° 2, p. 134-138. [https://doi.org/10.1097/0000542-198408000-00004]
- BACH, J.F., ROZANSKI, E.A., BEDENICE, D., *et al.* (2007) Association of expiratory airway dysfunction with marked obesity in healthy adult dogs. *American journal of veterinary research* vol. 68, n° 6, p. 670-675. [https://doi.org/10.2460/ajvr.68.6.670]
- BAGGOT, J.D., BLAKE, J.W. (1976) Disposition kinetics of ketamine in the domestic cat. *Archives internationales de pharmacodynamie et de therapie* vol. 220, n° 1, p. 115-124.
- BALDINI, G., BAGRY, H., APRIKIAN, A., *et al.* (2009) Postoperative urinary retention: anesthetic and perioperative considerations. *Anesthesiology* vol. 110, n° 5, p. 1139-1157. [https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e31819f7aea]
- BALLARD, S., SHULTS, T., KOWNACKI, A.A., *et al.* (1982) The pharmacokinetics, pharmacological responses and behavioral effects of acepromazine in the horse. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics* vol. 5, n° 1, p. 21-31. [https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.1982.tb00495.x]
- BARATTA, M.T., ZAYA, M.J., WHITE, J.A., *et al.* (2010) Canine CYP2B11 metabolizes and is inhibited by anesthetic agents often co-administered in dogs. *Journal of veterinary*

- pharmacology and therapeutics* vol. 33, n° 1, p. 50-55. [<https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.2009.01101.x>]
- BARNHART, M.D., HUBBELL, J.A., MUIR, W.W., *et al.* (2000) Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and analgesic effects of morphine after rectal, intramuscular, and intravenous administration in dogs. *American journal of veterinary research* vol. 61, n° 1, p. 24-28. [<https://doi.org/10.2460/ajvr.2000.61.24>]
- BARR, S.C., LUDDERS, J.W., LOONEY, A.L., *et al.* (1992) Platelet aggregation in dogs after sedation with acepromazine and atropine and during subsequent general anesthesia and surgery. *American journal of veterinary research* vol. 53, n° 11, p. 2067-2070.
- BASILE, A.S., PANNELL, L., JAOUNI, T., *et al.* (1990) Brain concentrations of benzodiazepines are elevated in an animal model of hepatic encephalopathy. *Proceedings of the national academy of sciences of the united states of america* vol. 87, n° 14, p. 5263-5267. [<https://doi.org/10.1073/pnas.87.14.5263>]
- BECQ, M.C., SANTOS, S.D. (2012) Anesthésie de l'insuffisant rénal. In *Le Congrès: infirmiers. infirmier(e)s anesthésistes diplômé(e)s d'état - SFAR*. [[https://sofia.medicalistes.fr/spip/IMG/pdf/Anesthesie\\_de\\_l\\_insuffisant\\_renal.pdf](https://sofia.medicalistes.fr/spip/IMG/pdf/Anesthesie_de_l_insuffisant_renal.pdf)]
- BEDIRLI, N., OFLUOGLU, E., KEREM, M., *et al.* (2008) Hepatic energy metabolism and the differential protective effects of sevoflurane and isoflurane anesthesia in a rat hepatic ischemia-reperfusion injury model. *Anesthesia and analgesia* vol. 106, n° 3, p. 830-837, table of contents. [<https://doi.org/10.1213/ane.0b013e3181616fc9>]
- BELLANTUONO, C., TOFANI, S., DI SCIASCIO, G., *et al.* (2013) Benzodiazepine exposure in pregnancy and risk of major malformations: a critical overview. *General hospital psychiatry* vol. 35, n° 1, p. 3-8. [<https://doi.org/10.1016/j.genhosppsy.2012.09.003>]
- BENEDEK, I.H., FISKE, W.D., GRIFFEN, W.O., *et al.* (1983) Serum alpha 1-acid glycoprotein and the binding of drugs in obesity. *British journal of clinical pharmacology* vol. 16, n° 6, p. 751-754. [<https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1983.tb02258.x>]
- BENET, L.Z., HOENER, B. (2002) Changes in plasma protein binding have little clinical relevance. *Clinical pharmacology and therapeutics* vol. 71, n° 3, p. 115-121. [<https://doi.org/10.1067/mcp.2002.121829>]
- BENTLEY, J.B., VAUGHAN, R.W., GANDOLFI, A.J., *et al.* (1982) Halothane biotransformation in obese and nonobese patients. *Anesthesiology* vol. 57, n° 2, p. 94-97. [<https://doi.org/10.1097/00000542-198208000-00005>]
- BENTLEY, J.B., VAUGHAN, R.W., MILLER, M.S., *et al.* (1979) Serum inorganic fluoride levels in obese patients during and after enflurane anesthesia. *Anesthesia and analgesia* vol. 58, n° 5, p. 409-412. [<https://doi.org/10.1213/00000539-197909000-00013>]
- BERNARD, J.M., DOURSOUT, M.F., WOUTERS, P., *et al.* (1991) Effects of enflurane and isoflurane on hepatic and renal circulations in chronically instrumented dogs. *Anesthesiology* vol. 74, n° 2, p. 298-302. [<https://doi.org/10.1097/00000542-199102000-00016>]
- BETTSCHART-WOLFENBERGER, R., FREEMAN, S.L., BOWEN, I.M., *et al.* (2005) Cardiopulmonary effects and pharmacokinetics of i.v. dexmedetomidine in ponies. *Equine veterinary journal* vol. 37, n° 1, p. 60-64. [<https://doi.org/10.2746/0425164054406801>]
- BIERMANN, K., HUNGERBÜHLER, S., MISCHKE, R., *et al.* (2012) Sedative, cardiovascular, haematologic and biochemical effects of four different drug combinations administered intramuscularly in cats. *Veterinary anaesthesia and analgesia* vol. 39, n° 2, p. 137-150. [<https://doi.org/10.1111/j.1467-2995.2011.00699.x>]
- BISWAI, A.V., LIU, W.S., STANLEY, T.H., *et al.* (1976) The effects of large doses of fentanyl and fentanyl with nitrous oxide on renal function in the dog. *Canadian anaesthetists' society journal* vol. 23, n° 3, p. 296-302. [<https://doi.org/10.1007/BF03005705>]
- BITO, H., IKEDA, K. (1994) Long-duration, low-flow sevoflurane anesthesia using two carbon dioxide absorbents. Quantification of degradation products in the circuit. *Anesthesiology* vol. 81, n° 2, p. 340-345. [<https://doi.org/10.1097/00000542-199408000-00011>]
- BLEY, C.R., ROOS, M., PRICE, J., *et al.* (2007) Clinical assessment of repeated propofol-associated anesthesia in cats. *Journal of the american veterinary medical association* vol. 231, n° 9, p. 1347-1353. [<https://doi.org/10.2460/javma.231.9.1347>]

- BLOOR, B.C., FRANKLAND, M., ALPER, G., *et al.* (1992a) Hemodynamic and sedative effects of dexmedetomidine in dog. *The journal of pharmacology and experimental therapeutics* vol. 263, n° 2, p. 690-697.
- BLOOR, B.C., FRANKLAND, M., ALPER, G., *et al.* (1992b) Hemodynamic and sedative effects of dexmedetomidine in dog. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* vol. 263, n° 2, p. 690-697.
- BLOUIN, R.T., SEIFERT, H.A., BABENCO, H.D., *et al.* (1993) Propofol depresses the hypoxic ventilatory response during conscious sedation and isohypercapnia. *Anesthesiology* vol. 79, n° 6, p. 1177-1182. [<https://doi.org/10.1097/00000542-199312000-00007>]
- BOCCARDO, P., REMUZZI, G., GALBUSERA, M. (2004) Platelet dysfunction in renal failure. *Seminars in thrombosis and hemostasis* vol. 30, n° 5, p. 579-589. [<https://doi.org/10.1055/s-2004-835678>]
- BOLAN, E.A., TALLARIDA, R.J., PASTERNAK, G.W. (2002) Synergy between mu opioid ligands: evidence for functional interactions among mu opioid receptor subtypes. *The journal of pharmacology and experimental therapeutics* vol. 303, n° 2, p. 557-562. [<https://doi.org/10.1124/jpet.102.035881>]
- BONICA J.J. (2001) Role of spinal GABA in acute and persistent nociception. In *Proquest*. [<https://www.proquest.com/openview/dfffca2c04dc2eac36329100a7dad9b/1?pq-origsite=gscholar&cbl=47693>] (consulté le 01/09/2024).
- BONNOT, O., VOLLSET, S.-E., GODET, P.-F., *et al.* (2003) In utero exposure to benzodiazepine. Is there a risk for anal atresia with lorazepam? *L'encephale* vol. 29, n° 6, p. 553-559.
- BOSMA, R.J., KRIKKEN, J.A., HOMAN VAN DER HEIDE, J.J., *et al.* (2006) Obesity and renal hemodynamics. *Contributions to nephrology* vol. 151, p. 184-202. [<https://doi.org/10.1159/000095329>]
- BOSTRÖM, I., NYMAN, G., KAMPA, N., *et al.* (2003) Effects of acepromazine on renal function in anesthetized dogs. *American journal of veterinary research* vol. 64, n° 5, p. 590-598. [<https://doi.org/10.2460/ajvr.2003.64.590>]
- BOVERI, S., BREARLEY, J.C., DUGDALE, A.H. (2013) The effect of body condition on propofol requirement in dogs. *Veterinary anaesthesia and analgesia* vol. 40, n° 5, p. 449-454. [<https://doi.org/10.1111/vaa.12034>]
- BOZKURT, P., KAYA, G., SÜZER, O., *et al.* (1996) Diazepam serum concentration-sedative effect relationship in patients with liver disease. *Middle east journal of anaesthesiology* vol. 13, n° 4, p. 405-413.
- BRILL, M.J.E., DIEPSTRATEN, J., VAN RONGEN, A., *et al.* (2012) Impact of obesity on drug metabolism and elimination in adults and children. *Clinical pharmacokinetics* vol. 51, n° 5, p. 277-304. [<https://doi.org/10.2165/11599410-000000000-00000>]
- BRILL, M.J.E., HOUWINK, A.P.I., SCHMIDT, S., *et al.* (2014) Reduced subcutaneous tissue distribution of cefazolin in morbidly obese versus non-obese patients determined using clinical microdialysis. *The journal of antimicrobial chemotherapy* vol. 69, n° 3, p. 715-723. [<https://doi.org/10.1093/jac/dkt444>]
- BRODBELT, David C, BLISSITT, K.J., HAMMOND, R.A., *et al.* (2008) The risk of death: the confidential Enquiry into perioperative small animal fatalities. *Veterinary anaesthesia and analgesia* vol. 35, n° 5, p. 365-373. [<https://doi.org/10.1111/j.1467-2995.2008.00397.x>]
- BRODBELT, David C., PFEIFFER, D.U., YOUNG, L.E., *et al.* (2008) Results of the confidential enquiry into perioperative small animal fatalities regarding risk factors for anesthetic-related death in dogs. *Journal of the american veterinary medical association* vol. 233, n° 7, p. 1096-1104. [<https://doi.org/10.2460/javma.233.7.1096>]
- BROOKS, V.L., KEIL, L.C. (1994) Hemorrhage decreases arterial pressure sooner in pregnant compared with nonpregnant dogs: role of baroreflex. *The american journal of physiology* vol. 266, n° 4 Pt 2, p. H1610-1619. [<https://doi.org/10.1152/ajpheart.1994.266.4.H1610>]
- BROSNAN, R., GONG, D., COTTEN, J., *et al.* (2006) Chirality in anesthesia II: stereoselective modulation of ion channel function by secondary alcohol enantiomers. *Anesthesia and analgesia* vol. 103, n° 1, p. 86-91, table of contents. [<https://doi.org/10.1213/01.ane.0000221437.87338.af>]

- BROWN, S.A., JACOBSON, J.D., HARTSFIELD, S.M. (1993) Pharmacokinetics of midazolam administered concurrently with ketamine after intravenous bolus or infusion in dogs. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics* vol. 16, n° 4, p. 419-425. [https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.1993.tb00207.x]
- BUISMAN, M., WAGNER, M.C., HASIUK, M.M., *et al.* (2016) Effects of ketamine and alfaxalone on application of a feline pain assessment scale. *Journal of feline medicine and surgery* vol. 18, n° 8, p. 643-651. [https://doi.org/10.1177/1098612X15591590]
- BURTON, S., LEMKE, K.A., IHLE, S.L., *et al.* (1998) Effects of medetomidine on serum osmolality; urine volume, osmolality and pH; free water clearance; and fractional clearance of sodium, chloride, potassium, and glucose in dogs. *American journal of veterinary research* vol. 59, n° 6, p. 756-761.
- BUTCH, K. (2010) Pharmacokinetics of acetaminophen, codeine, and the codeine metabolites morphine and codeine-6-glucuronide in healthy Greyhound dogs p. 15-21. [https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.2009.01098.x]
- BUTTERWICK, R. (2000) How at is that cat? *Journal of feline medicine and surgery* vol. 2, n° 2, p. 91-94. [https://doi.org/10.1053/jfms.2000.0078]
- CAMANN, W.R., OSTHEIMER, G.W. (1990) Physiological adaptations during pregnancy. *International anesthesiology clinics* vol. 28, n° 1, p. 2-10. [https://doi.org/10.1097/00004311-199002810-00002]
- CASATI, A., PUTZU, M. (2005) Anesthesia in the obese patient: pharmacokinetic considerations. *Journal of clinical anesthesia* vol. 17, n° 2, p. 134-145. [https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2004.01.009]
- CASTIGLIA, Y.M., BRAZ, J.R., VIANNA, P.T., *et al.* (1997) Effect of high-dose fentanyl on renal function in dogs. *Sao paulo medical journal = Revista paulista de medicina* vol. 115, n° 3, p. 1433-1439. [https://doi.org/10.1590/s1516-31801997000300006]
- CATTERALL, W.A. (2000) From ionic currents to molecular mechanisms: the structure and function of voltage-gated sodium channels. *Neuron* vol. 26, n° 1, p. 13-25. [https://doi.org/10.1016/s0896-6273(00)81133-2]
- CAULKETT, N., READ, M., FOWLER, D., *et al.* (2003) A comparison of the analgesic effects of butorphanol with those of meloxicam after elective ovariohysterectomy in dogs. *The canadian veterinary journal* vol. 44, n° 7, p. 565-570.
- CELESIA, G.G., CHEN, R.C., BAMFORTH, B.J. (1975) Effects of ketamine in epilepsy. *Neurology* vol. 25, n° 2, p. 169-172. [https://doi.org/10.1212/wnl.25.2.169]
- CENTER, S.A., ELSTON, T.H., ROWLAND, P.H., *et al.* (1996) Fulminant hepatic failure associated with oral administration of diazepam in 11 cats. *Journal of the american veterinary medical association* vol. 209, n° 3, p. 618-625.
- CHAN, M.T., MAINLAND, P., GIN, T. (1996) Minimum alveolar concentration of halothane and enflurane are decreased in early pregnancy. *Anesthesiology* vol. 85, n° 4, p. 782-786. [https://doi.org/10.1097/00000542-199610000-00013]
- CHANG, J., KIM, S., JUNG, J., *et al.* (2011) Evaluation of the effects of thiopental, propofol, and etomidate on glomerular filtration rate measured by the use of dynamic computed tomography in dogs. *American journal of veterinary research* vol. 72, n° 1, p. 146-151. [https://doi.org/10.2460/ajvr.72.1.146]
- CHAOUCH, M.A.M.A., DAGHMOURI, M.A., BOUTRON, M., *et al.* (2022) Ketamine as a component of multimodal analgesia for pain management in bariatric surgery: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Annals of medicine & surgery* vol. 78, p. 1-8. [https://doi.org/10.1016/j.amsu.2022.103783]
- CHARALAMBOUS, M., MUÑANA, K., PATTERSON, E.E., *et al.* (2024) ACVIM Consensus Statement on the management of status epilepticus and cluster seizures in dogs and cats. *Journal of veterinary internal medicine* vol. 38, n° 1, p. 19-40. [https://doi.org/10.1111/jvim.16928]
- CHEN, C.F., CHAPMAN, B.J., MUNDAY, K.A. (1985) The effect of althesin, ketamine or pentothal on renal function in saline loaded rats. *Clinical and experimental pharmacology & physiology* vol. 12, n° 2, p. 99-105. [https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.1985.tb02311.x]



- CHEN, Y.L., LE VRAUX, V., LENEVEU, A., *et al.* (1994) Acute-phase response, interleukin-6, and alteration of cyclosporine pharmacokinetics. *Clinical pharmacology and therapeutics* vol. 55, n° 6, p. 649-660. [<https://doi.org/10.1038/clpt.1994.82>]
- CHENG, M.A., TEMPELHOFF, R., SILBERGELD, D.L., *et al.* (1996) Large-dose propofol alone in adult epileptic patients: electrocorticographic results. *Anesthesia and analgesia* vol. 83, n° 1, p. 169-174. [<https://doi.org/10.1097/00000539-199607000-00029>]
- CHEYMO, G. (1993) Clinical pharmacokinetics of drugs in obesity. *Clin. Pharmacokinet.* p. 103-114.
- CHEYMOL, G. (2000) Effects of obesity on pharmacokinetics implications for drug therapy. *Clinical pharmacokinetics* vol. 39, n° 3, p. 215-231. [<https://doi.org/10.2165/00003088-200039030-00004>]
- CHEYMOL, G. (1993) Clinical pharmacokinetics of drugs in obesity. An update. *Clinical pharmacokinetics* vol. 25, n° 2, p. 103-114. [<https://doi.org/10.2165/00003088-199325020-00003>]
- CHIKAMUNE, T., KATAMOTO, H., OHASHI, F., *et al.* (1995) Serum lipid and lipoprotein concentrations in obese dogs. *The journal of veterinary medical science* vol. 57, n° 4, p. 595-598. [<https://doi.org/10.1292/jvms.57.595>]
- CHILD, K.J., CURRIE, J.P., DIS, B., *et al.* (1971) The pharmacological properties in animals of CT1341--a new steroid anaesthetic agent. *British journal of anaesthesia* vol. 43, n° 1, p. 2-13. [<https://doi.org/10.1093/bja/43.1.2-a>]
- CLEALE, R.M., MUIR, W.W., WASELAU, A.-C., *et al.* (2009) Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of propofol administered to cats in a novel, aqueous, nano-droplet formulation or as an oil-in-water macroemulsion. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics* vol. 32, n° 5, p. 436-445. [<https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.2009.01059.x>]
- CLÉMENT, K., VIGUERIE, N., POITOU, C., *et al.* (2004) Weight loss regulates inflammation-related genes in white adipose tissue of obese subjects. *FASEB journal: official publication of the federation of american societies for experimental biology* vol. 18, n° 14, p. 1657-1669. [<https://doi.org/10.1096/fj.04-2204com>]
- COELHO, J.C., SENNINGER, N., RUNKEL, N., *et al.* (1986) Effect of analgesic drugs on the electromyographic activity of the gastrointestinal tract and sphincter of Oddi and on biliary pressure. *Annals of surgery* vol. 204, n° 1, p. 53-58. [<https://doi.org/10.1097/00000658-198607000-00007>]
- CONDE RUIZ, C., DEL CARRO, A.P., ROSSET, E., *et al.* (2016) Alfaxalone for total intravenous anaesthesia in bitches undergoing elective caesarean section and its effects on puppies: a randomized clinical trial. *Veterinary anaesthesia and analgesia* vol. 43, n° 3, p. 281-290. [<https://doi.org/10.1111/vaa.12298>]
- CONGDON, J.M., MARQUEZ, M., NIYOM, S., *et al.* (2011) Evaluation of the sedative and cardiovascular effects of intramuscular administration of dexmedetomidine with and without concurrent atropine administration in dogs. *Journal of the american veterinary medical association* vol. 239, n° 1, p. 81-89. [<https://doi.org/10.2460/javma.239.1.81>]
- CONWAY, B.R., FOGARTY, D.G., NELSON, W.E., *et al.* (2006) Opiate toxicity in patients with renal failure. *BMJ: British Medical Journal* vol. 332, n° 7537, p. 345-346.
- CORK, R.C., VAUGHAN, R.W., BENTLEY, J.B. (1981) General anesthesia for morbidly obese patients--an examination of postoperative outcomes. *Anesthesiology* vol. 54, n° 4, p. 310-313. [<https://doi.org/10.1097/00000542-198104000-00010>]
- CORTÍNEZ, L.I., ANDERSON, B.J., HOLFORD, N.H.G., *et al.* (2015) Dexmedetomidine pharmacokinetics in the obese. *European journal of clinical pharmacology* vol. 71, n° 12, p. 1501-1508. [<https://doi.org/10.1007/s00228-015-1948-2>]
- COTLER, S., GUSTAFSON, J.H., COLBURN, W.A. (1984) Pharmacokinetics of diazepam and nordiazepam in the cat. *Journal of pharmaceutical sciences* vol. 73, n° 3, p. 348-351. [<https://doi.org/10.1002/jps.2600730315>]
- COTTRELL, G.A., LAMBERT, J.J., PETERS, J.A. (1987) Modulation of GABA<sub>A</sub> receptor activity by alphaxalone. *British journal of pharmacology* vol. 90, n° 3, p. 491-500. [<https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1987.tb11198.x>]

- COURT, M.H., DUAN, S.X., HESSE, L.M., *et al.* (2001) Cytochrome P-450 2B6 is responsible for interindividual variability of propofol hydroxylation by human liver microsomes. *Anesthesiology* vol. 94, n° 1, p. 110-119. [<https://doi.org/10.1097/00000542-200101000-00021>]
- COURT, M.H., GREENBLATT, D.J. (1992) Pharmacokinetics and preliminary observations of behavioral changes following administration of midazolam to dogs. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics* vol. 15, n° 4, p. 343-350. [<https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.1992.tb01026.x>]
- COVENEY, E., WELTZ, C.R., GREENGRASS, R., *et al.* (1998) Use of paravertebral block anesthesia in the surgical management of breast cancer: experience in 156 cases. *Annals of surgery* vol. 227, n° 4, p. 496-501. [<https://doi.org/10.1097/00000658-199804000-00008>]
- COVEY-CRUMP, G.L., MURISON, P.J. (2008) Fentanyl or midazolam for co-induction of anaesthesia with propofol in dogs. *Veterinary anaesthesia and analgesia* vol. 35, n° 6, p. 463-472. [<https://doi.org/10.1111/j.1467-2995.2008.00408.x>]
- COWAN, A., DOXEY, J.C., HARRY, E.J.R. (1977) The animal pharmacology of buprenorphine, an oripavine analgesic agent. *British journal of pharmacology* vol. 60, n° 4, p. 547-554. [<https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1977.tb07533.x>]
- CUCCHIARA, R.F., THEYE, R.A., MICHENFELDER, J.D. (1974) The effects of isoflurane on canine cerebral metabolism and blood flow. *Anesthesiology* vol. 40, n° 6, p. 571-574. [<https://doi.org/10.1097/00000542-197406000-00011>]
- CULLEN, D.J., EGER, E.I. (1974) Cardiovascular effects of carbon dioxide in man. *Anesthesiology* vol. 41, n° 4, p. 345-349. [<https://doi.org/10.1097/00000542-197410000-00006>]
- DALE, O., THONER, J., NILSEN, T., *et al.* (2007) Serum and cerebrospinal fluid morphine pharmacokinetics after single doses of intravenous and intramuscular morphine after hip replacement surgery. *European journal of clinical pharmacology* vol. 63, n° 9, p. 837-842. [<https://doi.org/10.1007/s00228-007-0329-x>]
- D'ALESSIO, J.G., ROSENBLUM, M., SHEA, K.P., *et al.* (1995) A retrospective comparison of interscalene block and general anesthesia for ambulatory surgery shoulder arthroscopy. *Regional anesthesia* vol. 20, n° 1, p. 62-68.
- DAVIDSON, C.D., PETTIFER, G.R., HENRY, J.D. (2004) Plasma fentanyl concentrations and analgesic effects during full or partial exposure to transdermal fentanyl patches in cats. *Journal of the american veterinary medical association* vol. 224, n° 5, p. 700-705. [<https://doi.org/10.2460/javma.2004.224.700>]
- DAVIDSON, W.J., MACKENZIE-RIFE, K.A., WITMANS, M.B., *et al.* (2014) Obesity negatively impacts lung function in children and adolescents. *Pediatric pulmonology* vol. 49, n° 10, p. 1003-1010. [<https://doi.org/10.1002/ppul.22915>]
- DAVIES, G., KINGSWOOD, C., STREET, M. (1996) Pharmacokinetics of opioids in renal dysfunction. *Clinical pharmacokinetics* vol. 31, n° 6, p. 410-422. [<https://doi.org/10.2165/00003088-199631060-00002>]
- DAVIS, M., SIMMONS, C.J., DORDONI, B., *et al.* (1973) Induction of hepatic enzymes during normal human pregnancy. *The journal of obstetrics and gynaecology of the british commonwealth* vol. 80, n° 8, p. 690-694. [<https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1973.tb16051.x>]
- DAVISON, S.N. (2015) Pain, Analgesics, and Safety in Patients with CKD. *Clinical Journal of the american society of nephrology: CJASN* vol. 10, n° 3, p. 350-352. [<https://doi.org/10.2215/CJN.00600115>]
- DAWIDOWICZ, A.L., FORMAL, E., MARDAROWICZ, M., *et al.* (2000) The role of human lungs in the biotransformation of propofol. *Anesthesiology* vol. 93, n° 4, p. 992-997. [<https://doi.org/10.1097/00000542-200010000-00020>]
- DAWIDOWICZ, A.L., KALITYNSKI, R., FIJALKOWSKA, A. (2003) Free and bound propofol concentrations in human cerebrospinal fluid. *British journal of clinical pharmacology* vol. 56, n° 5, p. 545-550. [<https://doi.org/10.1046/j.1365-2125.2003.01920.x>]
- DAWSON, B., MICHENFELDER, J.D., THEYE, R.A. (1971) Effects of ketamine on canine cerebral blood flow and metabolism: modification by prior administration of thiopental. *Anesthesia and analgesia* vol. 50, n° 3, p. 443-447.

- DE BAERDEMAEKER, L.E., MORTIER, E.P., STRUYS, M.M. (2004) Pharmacokinetics in obese patients. *Continuing education in anaesthesia critical care & pain* vol. 4, n° 5, p. 152-155. [https://doi.org/10.1093/bjaceaccp/mkh042]
- DE OLIVEIRA, G.S., CASTRO-ALVES, L.J., KHAN, J.H., *et al.* (2013) Perioperative systemic magnesium to minimize postoperative pain: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology* vol. 119, n° 1, p. 178-190. [https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e318297630d]
- DEAN, M. (2004) Opioids in renal failure and dialysis patients. *Journal of pain and symptom management* vol. 28, n° 5, p. 497-504. [https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2004.02.021]
- DEAN, M., STOCK, B., PATTERSON, R.J., *et al.* (1980) Serum protein binding of drugs during and after pregnancy in humans. *Clinical pharmacology and therapeutics* vol. 28, n° 2, p. 253-261. [https://doi.org/10.1038/clpt.1980.158]
- DECLEMENTI, C. (2018) Chapter 82 - Prevention and Treatment of Poisoning. In Gupta, R.C. (Éd.), *Veterinary toxicology (Third Edition)*. Academic Press, p. 1141-1159. [https://doi.org/10.1016/B978-0-12-811410-0.00082-9]
- DE GASPERI, A., MAZZA, E., NOË, L., *et al.* (1996) Pharmacokinetic profile of the induction dose of propofol in chronic renal failure patients undergoing renal transplantation. *Minerva anestesologica* vol. 62, n° 1-2, p. 25-31.
- DELCO, F., TCHAMBAZ, L., SCHLIENGER, R., *et al.* (2005) Dose adjustment in patients with liver disease. *Drug safety* vol. 28, n° 6, p. 529-545. [https://doi.org/10.2165/00002018-200528060-00005]
- DERSHWITZ, M., HOKE, J.F., ROSOW, C.E., *et al.* (1996) Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl in volunteer subjects with severe liver disease. *Anesthesiology* vol. 84, n° 4, p. 812-820. [https://doi.org/10.1097/00000542-199604000-00008]
- DIBARTOLA, S.P., DE MORAIS, H.A. (2006) Disorders of potassium: hypokalemia and hyperkalemia. In *Fluid, Electrolyte, and Acid-Base Disorders in Small Animal Practice*. Elsevier, p. 91-121. [https://doi.org/10.1016/B0-72-163949-6/50008-4]
- DICKSTEIN, K., TILL, A.E., AARSLAND, T., *et al.* (1987) The pharmacokinetics of enalapril in hospitalized patients with congestive heart failure. *British journal of clinical pharmacology* vol. 23, n° 4, p. 403-410. [https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1987.tb03069.x]
- DODMAN, N.H. (1979) Anaesthesia for caesarean section in the dog and cat: a review. *The journal of small animal practice* vol. 20, n° 8, p. 449-460. [https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.1979.tb06750.x]
- DOEBELI, A., MICHEL, E., BETTSCHART, R., *et al.* (2013) Apgar score after induction of anesthesia for canine cesarean section with alfaxalone versus propofol. *Theriogenology* vol. 80, n° 8, p. 850-854. [https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2013.07.006]
- DORSCH, J.A., DORSCH, S.E. (2007) *Understanding anesthesia equipment*, 5<sup>e</sup>. Wolters Kluwer.
- DOURSOUT, M.F., JOSEPH, P.M., LIANG, Y.Y., *et al.* (2002) Role of propofol and its solvent, intralipid, in nitric oxide-induced peripheral vasodilatation in dogs. *British journal of anaesthesia* vol. 89, n° 3, p. 492-498.
- DOWLING, T.C., BRIGLIA, A.E., FINK, J.C., *et al.* (2003) Characterization of hepatic cytochrome P4503A activity in patients with end-stage renal disease. *Clinical pharmacology and therapeutics* vol. 73, n° 5, p. 427-434. [https://doi.org/10.1016/S0009-9236(03)00056-0]
- DREISBACH, A.W., JAPA, S., GEBREKAL, A.B., *et al.* (2003) Cytochrome P4502C9 activity in end-stage renal disease [2]. *Clinical pharmacology and therapeutics* vol. 73, n° 5, p. 475-477. [https://doi.org/10.1016/S0009-9236(03)00015-8]
- DRYNAN, E.A., GRAY, P., RAISIS, A.L. (2012) Incidence of seizures associated with the use of acepromazine in dogs undergoing myelography. *Journal of veterinary emergency and critical care (San Antonio, Tex.: 2001)* vol. 22, n° 2, p. 262-266. [https://doi.org/10.1111/j.1476-4431.2012.00721.x]
- DUKE-NOVAKOVSKI, T., VRIES, M. de, SEYMOUR, C. (Éd.) (2016) *BSAVA manual of canine and feline anaesthesia and analgesia*, Third edition., BSAVA manuals series. Gloucester, British Small Animal Veterinary Association.

- DUNLOP, C.I., STEFFEY, E.P., MILLER, M.F., *et al.* (1987) Temporal effects of halothane and isoflurane in laterally recumbent ventilated male horses. *American journal of veterinary research* vol. 48, n° 8, p. 1250-1255.
- DYSON, D., PETTIFER, G. (1997) Evaluation of the arrhythmogenicity of a low dose of acepromazine: comparison with xylazine. *Canadian Journal of veterinary research* vol. 61, n° 4, p. 241-245.
- DYSON, D.H., DOHERTY, T., ANDERSON, G.I., *et al.* (1990) Reversal of oxymorphone sedation by naloxone, nalmefene, and butorphanol. *Veterinary surgery: VS* vol. 19, n° 5, p. 398-403. [<https://doi.org/10.1111/j.1532-950x.1990.tb01217.x>]
- EDNEY, A.T., SMITH, P.M. (1986) Study of obesity in dogs visiting veterinary practices in the United Kingdom. *The veterinary record* vol. 118, n° 14, p. 391-396. [<https://doi.org/10.1136/vr.118.14.391>]
- EGER, E.I. (1992) Desflurane animal and human pharmacology: aspects of kinetics, safety, and MAC. *Anesthesia and analgesia* vol. 75, n° 4 Suppl, p. S3-7; discussion S8-9.
- EGER, E.I., GONG, D., KOBLIN, D.D., *et al.* (1997) Dose-related biochemical markers of renal injury after sevoflurane versus desflurane anesthesia in volunteers. *Anesthesia and analgesia* vol. 85, n° 5, p. 1154-1163. [<https://doi.org/10.1097/00000539-199711000-00036>]
- EGGLESTON, S.T., LUSH, L.W. (1996) Understanding allergic reactions to local anesthetics. *The annals of pharmacotherapy* vol. 30, n° 7-8, p. 851-857. [<https://doi.org/10.1177/106002809603000724>]
- EICHENBERGER, A.-S., PROIETTI, S., WICKY, S., *et al.* (2002) Morbid obesity and postoperative pulmonary atelectasis: an underestimated problem. *Anesthesia and analgesia* vol. 95, n° 6, p. 1788-1792, table of contents. [<https://doi.org/10.1097/00000539-200212000-00060>]
- ELLIS, A., GRACE, P.M., WIESELER, J., *et al.* (2016) Morphine amplifies mechanical allodynia via TLR4 in a rat model of spinal cord injury. *Brain, behavior, and immunity* vol. 58, p. 348-356. [<https://doi.org/10.1016/j.bbi.2016.08.004>]
- EL-SHERIF, N., TURITTO, G. (2011) Electrolyte disorders and arrhythmogenesis. *Cardiology journal* vol. 18, n° 3, p. 233-245.
- ENGELKING, L.R., BLYDEN, G.T., LOFSTEDT, J., *et al.* (1987) Pharmacokinetics of antipyrine, acetaminophen and lidocaine in fed and fasted horses. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics* vol. 10, n° 1, p. 73-82. [<https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.1987.tb00079.x>]
- ETTINGER, S.J., FELDMAN, E.C., COTÉ, E. (2016) Textbook of Veterinary Internal Medicine, 8<sup>e</sup>. Elsevier.
- EWING, K.K., MOHAMMED, H.O., SCARLETT, J.M., *et al.* (1993) Reduction of isoflurane anesthetic requirement by medetomidine and its restoration by atipamezole in dogs. *American journal of veterinary research* vol. 54, n° 2, p. 294-299.
- FARVER, T.B., HASKINS, S.C., PATZ, J.D. (1986) Cardiopulmonary effects of acepromazine and of the subsequent administration of ketamine in the dog. *American journal of veterinary research* vol. 47, n° 3, p. 631-635.
- FELIPE DE BRITO GALVAO, J., CENTER, S.A. (2012) Fluid, electrolyte, and acid-base disturbances in liver disease. In *Fluid, Electrolyte, and Acid-Base Disorders in Small Animal Practice*. Elsevier, p. 456-499. [<https://doi.org/10.1016/B978-1-4377-0654-3.00026-3>]
- FERASIN, L., STURGESS, C.P., CANNON, M.J., *et al.* (2003) Feline idiopathic cardiomyopathy: a retrospective study of 106 cats (1994-2001). *Journal of feline medicine and surgery* vol. 5, n° 3, p. 151-159. [[https://doi.org/10.1016/S1098-612X\(02\)00133-X](https://doi.org/10.1016/S1098-612X(02)00133-X)]
- FERRÉ, P.J., PASLOSKE, K., WHITTEM, T., *et al.* (2006) Plasma pharmacokinetics of alfaxalone in dogs after an intravenous bolus of Alfaxan-CD RTU. *Veterinary anaesthesia and analgesia* vol. 33, n° 4, p. 229-236. [<https://doi.org/10.1111/j.1467-2995.2005.00264.x>]
- FERREIRA, T.H., REZENDE, M.L., MAMA, K.R., *et al.* (2011) Plasma concentrations and behavioral, antinociceptive, and physiologic effects of methadone after intravenous and oral transmucosal administration in cats. *American journal of veterinary research* vol. 72, n° 6, p. 764-771. [<https://doi.org/10.2460/ajvr.72.6.764>]
- FETTMAN, M.J., STANTON, C.A., BANKS, L.L., *et al.* (1997) Effects of neutering on bodyweight, metabolic rate and glucose tolerance of domestic cats. *Research in veterinary science* vol. 62, n° 2, p. 131-136. [[https://doi.org/10.1016/s0034-5288\(97\)90134-x](https://doi.org/10.1016/s0034-5288(97)90134-x)]

- FINK, B.R. (1989) Mechanisms of differential axial blockade in epidural and subarachnoid anesthesia. *Anesthesiology* vol. 70, n° 5, p. 851-858. [<https://doi.org/10.1097/00000542-198905000-00023>]
- FISCHER, B.L., LUDDERS, J.W., ASAKAWA, M., *et al.* (2009) A comparison of epidural buprenorphine plus detomidine with morphine plus detomidine in horses undergoing bilateral stifle arthroscopy. *Veterinary anaesthesia and analgesia* vol. 36, n° 1, p. 67-76. [<https://doi.org/10.1111/j.1467-2995.2008.00422.x>]
- FISHBURNE, J.I., MEIS, P.J., URBAN, R.B., *et al.* (1980) Vascular and uterine responses to dobutamine and dopamine in the gravid ewe. *American journal of obstetrics and gynecology* vol. 137, n° 8, p. 944-952. [[https://doi.org/10.1016/s0002-9378\(16\)32836-8](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(16)32836-8)]
- FLACKE, W.E., FLACKE, J.W., BLOOR, B.C., *et al.* (1993) Effects of dexmedetomidine on systemic and coronary hemodynamics in the anesthetized dog. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia* vol. 7, n° 1, p. 41-49. [[https://doi.org/10.1016/1053-0770\(93\)90117-4](https://doi.org/10.1016/1053-0770(93)90117-4)]
- FLOOD, P., RATHMELL, J. (2021) *Stoelting's pharmacology and physiology in anesthetic practice*, 6th. Lippincott Williams & Wilkins (LWW).
- FORSTER, A., JUGE, O., MOREL, D. (1982) Effects of midazolam on cerebral blood flow in human volunteers. *Anesthesiology* vol. 56, n° 6, p. 453-455. [<https://doi.org/10.1097/00000542-198206000-00009>]
- FOZZARD, H.A., LEE, P.J., LIPKIND, G.M. (2005) Mechanism of local anesthetic drug action on voltage-gated sodium channels. *Current pharmaceutical design* vol. 11, n° 21, p. 2671-2686. [<https://doi.org/10.2174/1381612054546833>]
- FRENDIN, J.H.M., BOSTRÖM, I.M., KAMPA, N., *et al.* (2006) Effects of carprofen on renal function during medetomidine-propofol-isoflurane anesthesia in dogs. *American journal of veterinary research* vol. 67, n° 12, p. 1967-1973. [<https://doi.org/10.2460/ajvr.67.12.1967>]
- FRINK, E.J., MORGAN, S.E., COETZEE, A., *et al.* (1992) The effects of sevoflurane, halothane, enflurane, and isoflurane on hepatic blood flow and oxygenation in chronically instrumented greyhound dogs. *Anesthesiology* vol. 76, n° 1, p. 85-90. [<https://doi.org/10.1097/00000542-199201000-00013>]
- FUJITA, Y., SAKAI, T., OHSUMI, A., *et al.* (1989) Effects of hypocapnia and hypercapnia on splanchnic circulation and hepatic function in the beagle. *Anesthesia and analgesia* vol. 69, n° 2, p. 152-157.
- FUNKQUIST, P.M., NYMAN, G.C., LÖFGREN, A.J., *et al.* (1997) Use of propofol-isoflurane as an anesthetic regimen for cesarean section in dogs. *Journal of the american veterinary medical association* vol. 211, n° 3, p. 313-317.
- FUSELLIER, M., DESFONTIS, J.-C., MADEC, S., *et al.* (2007) Influence of three anesthetic protocols on glomerular filtration rate in dogs. *American journal of veterinary research* vol. 68, n° 8, p. 807-811. [<https://doi.org/10.2460/ajvr.68.8.807>]
- GADES, N.M., DANNEMAN, P.J., WIXSON, S.K., *et al.* (2000) The magnitude and duration of the analgesic effect of morphine, butorphanol, and buprenorphine in rats and mice. *Contemporary topics in laboratory animal science* vol. 39, n° 2, p. 8-13.
- GALE, E.A.M. (2008) Should we dump the metabolic syndrome? Yes. *BMJ (Clinical research ed.)* vol. 336, n° 7645, p. 640. [<https://doi.org/10.1136/bmj.39477.500197.AD>]
- GASSER, H.S., ERLANGER, J. (1929) The rôle of fiber size in the establishment of a nerve block by pressure or cocaine. *American journal of physiology-legacy content* vol. 88, n° 4, p. 581-591. [<https://doi.org/10.1152/ajplegacy.1929.88.4.581>]
- GAYNOR, J.S., WERTZ, E.M., ALVIS, M., *et al.* (1998) A comparison of the haemodynamic effects of propofol and isoflurane in pregnant ewes. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics* vol. 21, n° 1, p. 69-73. [<https://doi.org/10.1046/j.1365-2885.1998.00110.x>]
- GELLASCH, K.L., KRUSE-ELLIOTT, K.T., OSMOND, C.S., *et al.* (2002) Comparison of transdermal administration of fentanyl versus intramuscular administration of butorphanol for analgesia after onychectomy in cats. *Journal of the american veterinary medical association* vol. 220, n° 7, p. 1020-1024. [<https://doi.org/10.2460/javma.2002.220.1020>]
- GELMAN, S., FOWLER, K.C., SMITH, L.R. (1984a) Regional blood flow during isoflurane and halothane anesthesia. *Anesthesia and analgesia* vol. 63, n° 6, p. 557-565.

- GELMAN, S., FOWLER, K.C., SMITH, L.R. (1984b) Liver circulation and function during isoflurane and halothane anesthesia. *Anesthesiology* vol. 61, n° 6, p. 726-730. [https://doi.org/10.1097/00000542-198412000-00017]
- GENTZ, B.A., MALAN, T.P. (2001) Renal toxicity with sevoflurane: a storm in a teacup? *Drugs* vol. 61, n° 15, p. 2155-2162. [https://doi.org/10.2165/00003495-200161150-00001]
- GEPTS, E. (1998) Pharmacokinetic concepts for TCI anaesthesia. *Anaesthesia* vol. 53 Suppl 1, p. 4-12. [https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.1998.53s111.x]
- GERDIN, E., SALMONSON, T., LINDBERG, B., *et al.* (1990) Maternal kinetics of morphine during labour. *Journal of perinatal medicine* vol. 18, n° 6, p. 479-487. [https://doi.org/10.1515/jpme.1990.18.6.479]
- GHAFFARI, M.S., MALMASI, A., BOKAIE, S. (2010) Effect of acepromazine or xylazine on tear production as measured by Schirmer tear test in normal cats. *Veterinary ophthalmology* vol. 13, n° 1, p. 1-3. [https://doi.org/10.1111/j.1463-5224.2009.00738.x]
- GHEISARI, R., ARASTEH, P., ESTAKHRI, F., *et al.* (2020) The safety and side effects of amide-based local anesthetics in rats with acetaminophen-induced hepatic injury. *Iranian journal of medical sciences* vol. 45, n° 5, p. 377-382. [https://doi.org/10.30476/ijms.2020.72596.0]
- GHEISARI, R., SAATCHI, M., ESTAKHRI, F., *et al.* (2023) Effect of local anesthetics on renal function: An animal study in Iran. *Dental research journal* vol. 20, p. 106.
- GIMENES, A.M., DE ARAUJO AGUIAR, A.J., PERRI, S.H.V., *et al.* (2011) Effect of intravenous propofol and remifentanyl on heart rate, blood pressure and nociceptive response in acepromazine premedicated dogs. *Veterinary anaesthesia and analgesia* vol. 38, n° 1, p. 54-62. [https://doi.org/10.1111/j.1467-2995.2010.00579.x]
- GINTZLER, A.R., LIU, N.J. (2001) The maternal spinal cord: biochemical and physiological correlates of steroid-activated antinociceptive processes. *Progress in brain research* vol. 133, p. 83-97. [https://doi.org/10.1016/s0079-6123(01)33007-8]
- GIORDANO, T., STEAGALL, P.V.M., FERREIRA, T.H., *et al.* (2010) Postoperative analgesic effects of intravenous, intramuscular, subcutaneous or oral transmucosal buprenorphine administered to cats undergoing ovariohysterectomy. *Veterinary anaesthesia and analgesia* vol. 37, n° 4, p. 357-366. [https://doi.org/10.1111/j.1467-2995.2010.00541.x]
- GOODCHILD, C.S., SERRAO, J.M. (1989) Cardiovascular effects of propofol in the anaesthetized dog. *British journal of anaesthesia* vol. 63, n° 1, p. 87-92. [https://doi.org/10.1093/bja/63.1.87]
- GOODMAN, N.W., BLACK, A.M., CARTER, J.A. (1987) Some ventilatory effects of propofol as sole anaesthetic agent. *British journal of anaesthesia* vol. 59, n° 12, p. 1497-1503. [https://doi.org/10.1093/bja/59.12.1497]
- GOPINATH, C., JONES, R.S., FORD, E.J. (1970) The effect of the repeated administration of halothane on the liver of the horse. *The journal of pathology* vol. 102, n° 2, p. 107-114. [https://doi.org/10.1002/path.1711020206]
- GORMAN, A.L., ELLIOTT, K.J., INTURRISI, C.E. (1997) The d- and l-isomers of methadone bind to the non-competitive site on the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor in rat forebrain and spinal cord. *Neuroscience letters* vol. 223, n° 1, p. 5-8. [https://doi.org/10.1016/s0304-3940(97)13391-2]
- GOUJU, J., LEGEAY, S. (2023) Pharmacokinetics of obese adults: Not only an increase in weight. *Biomedicine & pharmacotherapy* vol. 166, p. 115281. [https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.115281]
- GOYENCHEA JARAMILLO, L.A., MURRELL, J.C., HELLEBREKERS, L.J. (2006) Investigation of the interaction between buprenorphine and sufentanil during anaesthesia for ovariectomy in dogs. *Veterinary anaesthesia and analgesia* vol. 33, n° 6, p. 399-407. [https://doi.org/10.1111/j.1467-2995.2006.00285.x]
- GRAU, T., BARTUSSECK, E., CONRADI, R., *et al.* (2003) Ultrasound imaging improves learning curves in obstetric epidural anesthesia: a preliminary study. *Canadian journal of anaesthesia* vol. 50, n° 10, p. 1047-1050. [https://doi.org/10.1007/BF03018371]
- GREENBLATT, D.J., ABERNETHY, D.R., LOCNISKAR, A., *et al.* (1984) Effect of age, gender, and obesity on midazolam kinetics. *Anesthesiology* vol. 61, n° 1, p. 27-35.

- GREENBLATT, D.J., ALLEN, M.D., SHADER, R.I. (1977) Toxicity of high-dose flurazepam in the elderly. *Clinical pharmacology and therapeutics* vol. 21, n° 3, p. 355-361. [<https://doi.org/10.1002/cpt1977213355>]
- GRIMM, K.A., LAMONT, L.A., TRANQUILLI, W.J., *et al.* (Éd.) (2015) Veterinary anesthesia and analgesia, Fifth edition of Lumb and Jones. Ames, Iowa, Wiley Blackwell.
- GRIMSRUD, K.N., MAMA, K.R., STEFFEY, E.P., *et al.* (2012) Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous medetomidine in the horse. *Veterinary anaesthesia and analgesia* vol. 39, n° 1, p. 38-48. [<https://doi.org/10.1111/j.1467-2995.2011.00669.x>]
- GROSS, M.E., SMITH, J.A., TRANQUILLI, W.J. (1993) Cardiorespiratory effects of combined midazolam and butorphanol in isoflurane-anesthetized cats. *Veterinary surgery: VS* vol. 22, n° 2, p. 159-162. [<https://doi.org/10.1111/j.1532-950x.1993.tb01692.x>]
- GUEDES AG, PAPICH MG, RUDE EP, *et al.* (2007) Comparison of plasma histamine levels after intravenous administration of hydromorphone and morphine in dogs. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics* vol. 30, n° 6, p. 516-522. [<https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.2007.00911.x>]
- GUYARD-DANGREMONT, V., DESRUMAUX, C., GAMBERT, P., *et al.* (1998) Phospholipid and cholesteryl ester transfer activities in plasma from 14 vertebrate species. Relation to atherogenesis susceptibility. *Comparative biochemistry and physiology. Part B, biochemistry & molecular biology* vol. 120, n° 3, p. 517-525. [[https://doi.org/10.1016/s0305-0491\(98\)10038-x](https://doi.org/10.1016/s0305-0491(98)10038-x)]
- HABERER, J.P., AUDIBERT, G., SAUNIER, C.G., *et al.* (1993) Effect of propofol and thiopentone on regional blood flow in brain and peripheral tissues during normoxia and hypoxia in the dog. *Clinical physiology (Oxford, England)* vol. 13, n° 2, p. 197-207. [<https://doi.org/10.1111/j.1475-097x.1993.tb00380.x>]
- HABRE, W., PETÁK, F., SLY, P.D., *et al.* (2001) Protective effects of volatile agents against methacholine-induced bronchoconstriction in rats. *Anesthesiology* vol. 94, n° 2, p. 348-353. [<https://doi.org/10.1097/00000542-200102000-00026>]
- HALL, L.W. (1972) Althesin in the larger animal. *Postgraduate medical journal* vol. 48, p. Suppl 2:55-58.
- HALL, L.W., TAYLOR, P.M. (1994) Anaesthesia of the cat. London, Baillière Tindall.
- HALL, R.I., SCHWIEGER, I.M., HUG, C.C. (1988) The anesthetic efficacy of midazolam in the enflurane-anesthetized dog. *Anesthesiology* vol. 68, n° 6, p. 862-866. [<https://doi.org/10.1097/00000542-198806000-00005>]
- HANNA, R.M., BORCHARD, R.E., SCHMIDT, S.L. (1988) Pharmacokinetics of ketamine HCl and metabolite I in the cat: a comparison of i.v., i.m., and rectal administration. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics* vol. 11, n° 1, p. 84-93. [<https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.1988.tb00125.x>]
- HARTMAN, J.C., PAGEL, P.S., PROCTOR, L.T., *et al.* (1992) Influence of desflurane, isoflurane and halothane on regional tissue perfusion in dogs. *Canadian journal of anaesthesia* vol. 39, n° 8, p. 877-887. [<https://doi.org/10.1007/BF03008300>]
- HARTMANN, G., KIM, H., PIQUETTE-MILLER, M. (2001) Regulation of the hepatic multidrug resistance gene expression by endotoxin and inflammatory cytokines in mice. *International immunopharmacology* vol. 1, n° 2, p. 189-199. [[https://doi.org/10.1016/s0162-3109\(00\)00271-x](https://doi.org/10.1016/s0162-3109(00)00271-x)]
- HASANEIN, R., EL-SAYED, W., NABIL, N., *et al.* (2011) The effect of combined remifentanil and low dose ketamine infusion in patients undergoing laparoscopic gastric bypass. *Egyptian journal of anaesthesia* vol. 27, n° 4, p. 255-260. [<https://doi.org/10.1016/j.egja.2011.07.009>]
- HASHEM, A., KIETZMANN, M., SCHERKL, R. (1992) The pharmacokinetics and bioavailability of acepromazine in the plasma of dogs. *DTW. Deutsche tierärztliche wochenschrift* vol. 99, n° 10, p. 396-398.
- HASKINS, S.C., FARVER, T.B., PATZ, J.D. (1986) Cardiovascular changes in dogs given diazepam and diazepam-ketamine. *American journal of veterinary research* vol. 47, n° 4, p. 795-798.
- HASKINS, S.C., FARVER, T.B., PATZ, J.D. (1985) Ketamine in dogs. *American journal of veterinary research* vol. 46, n° 9, p. 1855-1860.

- HATIPOGLU, S., YILDIZ, H., BULBULOGLU, E., *et al.* (2014) Protective effects of intravenous anesthetics on kidney tissue in obstructive jaundice. *World journal of gastroenterology* vol. 20, n° 12, p. 3320-3326. [<https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i12.3320>]
- HAYMAN, M., SEIDL, E.C., ALI, M., *et al.* (2003) Acute tubular necrosis associated with propylene glycol from concomitant administration of intravenous lorazepam and trimethoprim-sulfamethoxazole. *Pharmacotherapy* vol. 23, n° 9, p. 1190-1194. [<https://doi.org/10.1592/phco.23.10.1190.32753>]
- HE, Y.-L., UEYAMA, H., TASHIRO, C., *et al.* (2000) Pulmonary disposition of propofol in surgical patients. *Anesthesiology* vol. 93, n° 4, p. 986-991. [<https://doi.org/10.1097/00000542-200010000-00019>]
- HEARD, D.J., WEBB, A.I., DANIELS, R.T. (1986) Effect of acepromazine on the anesthetic requirement of halothane in the dog. *American journal of veterinary research* vol. 47, n° 10, p. 2113-2115.
- HÉBERT, P.C., WELLS, G., BLAJCHMAN, M.A., *et al.* (1999) A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *The new england journal of medicine* vol. 340, n° 6, p. 409-417. [<https://doi.org/10.1056/NEJM199902113400601>]
- HELLYER, P.W., FREEMAN, L.C., HUBBELL, J.A. (1991) Induction of anesthesia with diazepam-ketamine and midazolam-ketamine in greyhounds. *Veterinary surgery: VS* vol. 20, n° 2, p. 143-147. [<https://doi.org/10.1111/j.1532-950x.1991.tb00324.x>]
- HELLYER, P.W., MAMA, K.R., SHAFFORD, H.L., *et al.* (2001) Effects of diazepam and flumazenil on minimum alveolar concentrations for dogs anesthetized with isoflurane or a combination of isoflurane and fentanyl. *American journal of veterinary research* vol. 62, n° 4, p. 555-560. [<https://doi.org/10.2460/ajvr.2001.62.555>]
- HENEGAR, J.R., BIGLER, S.A., HENEGAR, L.K., *et al.* (2001) Functional and structural changes in the kidney in the early stages of obesity. *Journal of the american society of nephrology: JASN* vol. 12, n° 6, p. 1211-1217. [<https://doi.org/10.1681/ASN.V1261211>]
- HERBERT, G.L., BOWLT, K.L., FORD-FENNAH, V., *et al.* (2013) Alfaxalone for total intravenous anaesthesia in dogs undergoing ovariohysterectomy: a comparison of premedication with acepromazine or dexmedetomidine. *Veterinary anaesthesia and analgesia* vol. 40, n° 2, p. 124-133. [<https://doi.org/10.1111/j.1467-2995.2012.00752.x>]
- HIGGINS, S.T., HUGHES, J.R. (1998) Human behavioral pharmacology. In Lattal, K.A., Perone, M. (Éd.), *Handbook of Research Methods in Human Operant Behavior*. Boston, MA, Springer US, p. 579-618. [[https://doi.org/10.1007/978-1-4899-1947-2\\_18](https://doi.org/10.1007/978-1-4899-1947-2_18)]
- HIGUCHI, H., ADACHI, Y., ARIMURA, S., *et al.* (2000) Compound A concentrations during low-flow sevoflurane anesthesia correlate directly with the concentration of monovalent bases in carbon dioxide absorbents. *Anesthesia and analgesia* vol. 91, n° 2, p. 434-439. [<https://doi.org/10.1097/00000539-200008000-00039>]
- HIRAOKA, H., YAMAMOTO, K., MIYOSHI, S., *et al.* (2005) Kidneys contribute to the extrahepatic clearance of propofol in humans, but not lungs and brain. *British journal of clinical pharmacology* vol. 60, n° 2, p. 176-182. [<https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2005.02393.x>]
- HIROTA, K., LAMBERT, D.G. (1996) Ketamine: its mechanism(s) of action and unusual clinical uses. *British journal of anaesthesia* vol. 77, n° 4, p. 441-444. [<https://doi.org/10.1093/bja/77.4.441>]
- HIRSHMAN, C.A., DOWNES, H., FARBOOD, A., *et al.* (1979) Ketamine block of bronchospasm in experimental canine asthma. *British journal of anaesthesia* vol. 51, n° 8, p. 713-718. [<https://doi.org/10.1093/bja/51.8.713>]
- HIRSHMAN, C.A., MCCULLOUGH, R.E., COHEN, P.J., *et al.* (1977) Depression of hypoxic ventilatory response by halothane, enflurane and isoflurane in dogs. *British journal of anaesthesia* vol. 49, n° 10, p. 957-963. [<https://doi.org/10.1093/bja/49.10.957>]
- HODGKINSON, R., BHATT, M., WANG, C.N. (1978) Double-blind comparison of the neurobehaviour of neonates following the administration of different doses of meperidine to the mother. *Canadian anaesthetists' society journal* vol. 25, n° 5, p. 405-411. [<https://doi.org/10.1007/BF03006570>]
- HOENIG, M. (2012) The cat as a model for human obesity and diabetes. *Journal of diabetes science and technology* vol. 6, n° 3, p. 525-533.



- HOENIG, M., PACH, N., THOMASETH, K., *et al.* (2013) Cats differ from other species in their cytokine and antioxidant enzyme response when developing obesity. *Obesity (Silver Spring, Md.)* vol. 21, n° 9, p. E407-414. [<https://doi.org/10.1002/oby.20306>]
- HOLLINSHEAD, F.K., HANLON, D.W., GILBERT, R.O., *et al.* (2010) Calcium, parathyroid hormone, oxytocin and pH profiles in the whelping bitch. *Theriogenology* vol. 73, n° 9, p. 1276-1283. [<https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2009.12.008>]
- HOUGHTON, K.J., RECH, R.H., SAWYER, D.C., *et al.* (1991) Dose-response of intravenous butorphanol to increase visceral nociceptive threshold in dogs. *Proceedings of the society for experimental biology and medicine. Society for experimental biology and medicine (New York, N.Y.)* vol. 197, n° 3, p. 290-296. [<https://doi.org/10.3181/00379727-197-43258>]
- HUSTVEIT, O., MAURSET, A., OYE, I. (1995) Interaction of the chiral forms of ketamine with opioid, phencyclidine, sigma and muscarinic receptors. *Pharmacology & toxicology* vol. 77, n° 6, p. 355-359. [<https://doi.org/10.1111/j.1600-0773.1995.tb01041.x>]
- IGARASHI, T., NAGATA, O., IWAKIRI, H., *et al.* (2002) Two cases of intraoperative awareness during intravenous anesthesia with propofol in morbidly obese patients. *Masui. The Japanese journal of anesthesiology* vol. 51, n° 11, p. 1243-1247.
- IJIMA, T. (2009) Complexity of blood volume control system and its implications in perioperative fluid management. *Journal of anesthesia* vol. 23, n° 4, p. 534-542. [<https://doi.org/10.1007/s00540-009-0797-5>]
- ILKIW, J.E., PASCOE, P.J., HASKINS, S.C., *et al.* (1994) The cardiovascular sparing effect of fentanyl and atropine, administered to enflurane anesthetized dogs. *Canadian journal of veterinary research* vol. 58, n° 4, p. 248-253.
- ILKIW, J.E., SUTER, C.M., FARVER, T.B., *et al.* (1996) The behaviour of healthy awake cats following intravenous and intramuscular administration of midazolam. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics* vol. 19, n° 3, p. 205-216. [<https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.1996.tb00040.x>]
- INGRANDE, J., BRODSKY, J.B., LEMMENS, H.J. (2009) Regional anesthesia and obesity: *Current Opinion in Anaesthesiology* vol. 22, n° 5, p. 683-686. [<https://doi.org/10.1097/ACO.0b013e32832eb7bd>]
- INGVAST-LARSSON, C., HOLGERSSON, A., BONDESSON, U., *et al.* (2010) Clinical pharmacology of methadone in dogs. *Veterinary anaesthesia and analgesia* vol. 37, n° 1, p. 48-56. [<https://doi.org/10.1111/j.1467-2995.2009.00476.x>]
- ITO, H., WATANABE, Y., ISSHIKI, A., *et al.* (1999) Neuroprotective properties of propofol and midazolam, but not pentobarbital, on neuronal damage induced by forebrain ischemia, based on the GABAA receptors. *Acta anaesthesiologica scandinavica* vol. 43, n° 2, p. 153-162. [<https://doi.org/10.1034/j.1399-6576.1999.430206.x>]
- JABBOUR, H., JABBOUR, K., ABI LUTFALLAH, A., *et al.* (2020) Magnesium and Ketamine Reduce Early Morphine Consumption After Open Bariatric Surgery: a Prospective Randomized Double-Blind Study. *Obesity surgery* vol. 30, n° 4, p. 1452-1458. [<https://doi.org/10.1007/s11695-019-04317-1>]
- JACQZ, E., WARD, S., JOHNSON, R., *et al.* (1986) Extrahepatic glucuronidation of morphine in the dog. *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals* vol. 14, n° 6, p. 627-630.
- JAMBRISAK, R.A. (2020) Side effects of premedications for canines with liver and kidney diseases during general anesthesia. Thèse de Médecine vétérinaire. Lithuanian university of health sciences veterinary academy.
- JANSEN, C.A., LOWE, K.C., NATHANIELSZ, P.W. (1984) The effects of xylazine on uterine activity, fetal and maternal oxygenation, cardiovascular function, and fetal breathing. *American journal of obstetrics and gynecology* vol. 148, n° 4, p. 386-390. [[https://doi.org/10.1016/0002-9378\(84\)90712-9](https://doi.org/10.1016/0002-9378(84)90712-9)]
- JASPAR, N., MAZZARELLI, M., TESSIER, C., *et al.* (1983) Effect of ketamine on control of breathing in cats. *Journal of applied physiology: respiratory, environmental and exercise physiology* vol. 55, n° 3, p. 851-859. [<https://doi.org/10.1152/jappl.1983.55.3.851>]

- JEDRUCH, J., GAJEWSKI, Z., KUUSSAARI, J. (1989) The effect of detomidine hydrochloride on the electrical activity of uterus in pregnant mares. *Acta veterinaria scandinavica* vol. 30, n° 3, p. 307-311. [<https://doi.org/10.1186/BF03548036>]
- JEUSETTE, I.C., LHOEST, E.T., ISTASSE, L.P., *et al.* (2005) Influence of obesity on plasma lipid and lipoprotein concentrations in dogs. *American journal of veterinary research* vol. 66, n° 1, p. 81-86. [<https://doi.org/10.2460/ajvr.2005.66.81>]
- JOHNSON, J.A., ROBERTSON, S.A., PYPENDOP, B.H. (2007) Antinociceptive effects of butorphanol, buprenorphine, or both, administered intramuscularly in cats. *American journal of veterinary research* vol. 68, n° 7, p. 699-703. [<https://doi.org/10.2460/ajvr.68.7.699>]
- JONES, D.J., STEHLING, L.C., ZAUDER, H.L. (1979) Cardiovascular responses to diazepam and midazolam maleate in the dog. *Anesthesiology* vol. 51, n° 5, p. 430-434. [<https://doi.org/10.1097/00000542-197911000-00012>]
- JONES, E.A., YURDAYDIN, C., BASILE, A.S. (1993) The role of endogenous benzodiazepines in hepatic encephalopathy: animal studies. *Alcohol and alcoholism (Oxford, Oxfordshire). Supplement* vol. 2, p. 175-180.
- JONES, R.L., NZEKWU, M.-M.U. (2006) The effects of body mass index on lung volumes. *Chest* vol. 130, n° 3, p. 827-833. [<https://doi.org/10.1378/chest.130.3.827>]
- JONES, R.S. (2001) Epidural analgesia in the dog and cat. *Veterinary journal (London, England: 1997)* vol. 161, n° 2, p. 123-131. [<https://doi.org/10.1053/tvjl.2000.0528>]
- JUVIN, P., VADAM, C., MALEK, L., *et al.* (2000) Postoperative recovery after desflurane, propofol, or isoflurane anesthesia among morbidly obese patients: a prospective, randomized study. *Anesthesia and analgesia* vol. 91, n° 3, p. 714-719. [<https://doi.org/10.1097/00000539-200009000-00041>]
- KAKA, J.S., HAYTON, W.L. (1980) Pharmacokinetics of ketamine and two metabolites in the dog. *Journal of pharmacokinetics and biopharmaceutics* vol. 8, n° 2, p. 193-202. [<https://doi.org/10.1007/BF01065193>]
- KALICHMAN, M.W. (1993) Physiologic mechanisms by which local anesthetics may cause injury to nerve and spinal cord. *Regional anesthesia* vol. 18, n° 6 Suppl, p. 448-452.
- KANTO, J.H. (1985) Midazolam: the first water-soluble benzodiazepine. Pharmacology, pharmacokinetics and efficacy in insomnia and anesthesia. *Pharmacotherapy* vol. 5, n° 3, p. 138-155. [<https://doi.org/10.1002/j.1875-9114.1985.tb03411.x>]
- KASPUTYTĖ, G., KARBONSKIENĖ, A., MACAS, A., *et al.* (2020) Role of ketamine in multimodal analgesia protocol for bariatric surgery. *Medicina* vol. 56, n° 3, p. 96. [<https://doi.org/10.3390/medicina56030096>]
- KATILA, T., OIJALA, M. (1988) The effect of detomidine (Domosedan) on the maintenance of equine pregnancy and foetal development: ten cases. *Equine veterinary journal* vol. 20, n° 5, p. 323-326. [<https://doi.org/10.1111/j.2042-3306.1988.tb01536.x>]
- KAUL, C.L., GREWAL, R.S. (1970) Is epinephrine reversal a phenomenon purely of -adrenergic block? *Archives internationales de pharmacodynamie et de therapie* vol. 186, n° 2, p. 363-378.
- KAY, B., ROLLY, G. (1977) I.C.I. 35868, a new intravenous induction agent. *Acta anaesthesiologica belgica* vol. 28, n° 4, p. 303-316.
- KEALY, R.D., LAWLER, D.F., BALLAM, J.M., *et al.* (2002) Effects of diet restriction on life span and age-related changes in dogs. *Journal of the american veterinary medical association* vol. 220, n° 9, p. 1315-1320. [<https://doi.org/10.2460/javma.2002.220.1315>]
- KEEGAN, R.D., GREENE, S.A., BAGLEY, R.S., *et al.* (1995) Effects of medetomidine administration on intracranial pressure and cardiovascular variables of isoflurane-anesthetized dogs. *American journal of veterinary research* vol. 56, n° 2, p. 193-198.
- KEENE, B.W., ATKINS, C.E., BONAGURA, J.D., *et al.* (2019) ACVIM consensus guidelines for the diagnosis and treatment of myxomatous mitral valve disease in dogs. *Journal of veterinary internal medicine* vol. 33, n° 3, p. 1127-1140. [<https://doi.org/10.1111/jvim.15488>]
- KERR, M.G. (1968) Cardiovascular dynamics in pregnancy and labour. *British medical bulletin* vol. 24, n° 1, p. 19-24. [<https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.bmb.a070587>]

- KHAMAYSI, I., WILLIAM, N., OLGA, A., *et al.* (2011) Sub-clinical hepatic encephalopathy in cirrhotic patients is not aggravated by sedation with propofol compared to midazolam: a randomized controlled study. *Journal of hepatology* vol. 54, n° 1, p. 72-77. [https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.06.023]
- KHEMAWOOT, P., YOKOGAWA, K., SHIMADA, T., *et al.* (2007) Obesity-induced increase of CYP2E1 activity and its effect on disposition kinetics of chlorzoxazone in Zucker rats. *Biochemical pharmacology* vol. 73, n° 1, p. 155-162. [https://doi.org/10.1016/j.bcp.2006.09.006]
- KIRWAN, C.J., MACPHEE, I. a. M., LEE, T., *et al.* (2012) Acute kidney injury reduces the hepatic metabolism of midazolam in critically ill patients. *Intensive care medicine* vol. 38, n° 1, p. 76-84. [https://doi.org/10.1007/s00134-011-2360-8]
- KLOTZ, U. (2009) Pharmacokinetics and drug metabolism in the elderly. *Drug metabolism reviews* vol. 41, n° 2, p. 67-76. [https://doi.org/10.1080/03602530902722679]
- KNILL, R.L., KIERASZEWICZ, H.T., DODGSON, B.G., *et al.* (1983) Chemical regulation of ventilation during isoflurane sedation and anaesthesia in humans. *Canadian anaesthetists' society journal* vol. 30, n° 6, p. 607-614. [https://doi.org/10.1007/BF03015231]
- KO, J.C.H., PAYTON, M.E., WHITE, A.G., *et al.* (2006) Effects of intravenous diazepam or microdose medetomidine on propofol-induced sedation in dogs. *Journal of the american animal hospital association* vol. 42, n° 1, p. 18-27. [https://doi.org/10.5326/0420018]
- KOEHNTOPI, D.E., RODMAN, J.H. (1997) Fentanyl pharmacokinetics in patients undergoing renal transplantation. *Pharmacotherapy* vol. 17, n° 4, p. 746-752.
- KOHLHAUER, M., PERROT, S., TISSIER, R. (2019) Pharmacie, pharmacologie et toxicologie du médicament vétérinaire - Polycopié. Maisons-Alfort, École Nationale Vétérinaire d'Alfort, Unité de Pharmacie Toxicologie.
- KOHR, R., DURIEUX, M.E. (1998) Ketamine: teaching an old drug new tricks. *Anesthesia and analgesia* vol. 87, n° 5, p. 1186-1193. [https://doi.org/10.1097/00000539-199811000-00039]
- KOMAI, H., MCDOWELL, T.S. (2001) Local anesthetic inhibition of voltage-activated potassium currents in rat dorsal root ganglion neurons. *Anesthesiology* vol. 94, n° 6, p. 1089-1095. [https://doi.org/10.1097/00000542-200106000-00025]
- KÖPPEL, C., ARNDT, I., IBE, K. (1990) Effects of enzyme induction, renal and cardiac function on ketamine plasma kinetics in patients with ketamine long-term analgesedation. *European journal of drug metabolism and pharmacokinetics* vol. 15, n° 3, p. 259-263. [https://doi.org/10.1007/BF03190213]
- KREEK, M.J., SCHECTER, A.J., GUTJAH, C.L., *et al.* (1980) Methadone use in patients with chronic renal disease. *Drug and alcohol dependence* vol. 5, n° 3, p. 197-205. [https://doi.org/10.1016/0376-8716(80)90180-5]
- KUKANICH, B., CLARK, T.P. (2012) The history and pharmacology of fentanyl: relevance to a novel, long-acting transdermal fentanyl solution newly approved for use in dogs. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics* vol. 35 Suppl 2, p. 3-19. [https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.2012.01416.x]
- KUKANICH, B., LASCELLES, B.D.X., AMAN, A.M., *et al.* (2005) The effects of inhibiting cytochrome P450 3A, p-glycoprotein, and gastric acid secretion on the oral bioavailability of methadone in dogs. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics* vol. 28, n° 5, p. 461-466. [https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.2005.00681.x]
- KUKANICH, B., LASCELLES, B.D.X., PAPICH, M.G. (2005) Pharmacokinetics of morphine and plasma concentrations of morphine-6-glucuronide following morphine administration to dogs. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics* vol. 28, n° 4, p. 371-376. [https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.2005.00661.x]
- KUO, W.-C., KEEGAN, R.D. (2004) Comparative cardiovascular, analgesic, and sedative effects of medetomidine, medetomidine-hydromorphone, and medetomidine-butorphanol in dogs. *American journal of veterinary research* vol. 65, n° 7, p. 931-937. [https://doi.org/10.2460/ajvr.2004.65.931]
- KUSHNIR, Y., EPSTEIN, A. (2012) Anesthesia for the Pregnant Cat and Dog. *Israel journal of veterinary medicine* vol. 67, p. 19-23.

- KUUSELA, E., RAEKALLIO, M., ANTTILA, M., *et al.* (2000) Clinical effects and pharmacokinetics of medetomidine and its enantiomers in dogs. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics* vol. 23, n° 1, p. 15-20. [<https://doi.org/10.1046/j.1365-2885.2000.00245.x>]
- KYLES, A.E., PAPICH, M., HARDIE, E.M. (1996) Disposition of transdermally administered fentanyl in dogs. *American journal of veterinary research* vol. 57, n° 5, p. 715-719.
- LAFHAMME, D. (1997) Development and validation of a body condition score system for dogs p. 10-15. [<https://doi.org/IND20597515>]
- LAGERKRANSER, M., ANDREEN, M., IRESTEDT, L. (1984) Central and splanchnic haemodynamics in the dog during controlled hypotension with sodium nitroprusside. *Acta anaesthesiologica scandinavica* vol. 28, n° 1, p. 81-86. [<https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.1984.tb02016.x>]
- LAMONT, L.A., BULMER, B.J., SISSON, D.D., *et al.* (2002) Doppler echocardiographic effects of medetomidine on dynamic left ventricular outflow tract obstruction in cats. *Journal of the american veterinary medical association* vol. 221, n° 9, p. 1276-1281. [<https://doi.org/10.2460/javma.2002.221.1276>]
- LANGSTON, C. (2008) Managing fluid and electrolyte disorders in renal failure. *The veterinary clinics of north america. Small animal practice* vol. 38, n° 3, p. 677-697, xiii. [<https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2008.01.007>]
- LAWRENCE, C.J., PRINZEN, F.W., DE LANGE, S. (1996) The effect of dexmedetomidine on nutrient organ blood flow. *Anesthesia and analgesia* vol. 83, n° 6, p. 1160-1165. [<https://doi.org/10.1097/0000539-199612000-00005>]
- LEDINGHAM, I.M., WATT, I. (1983) Influence of sedation on mortality in critically ill multiple trauma patients. *Lancet (London, England)* vol. 1, n° 8336, p. 1270. [[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(83\)92712-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(83)92712-5)]
- LEE, D.D., PAPICH, M.G., HARDIE, E.M. (2000) Comparison of pharmacokinetics of fentanyl after intravenous and transdermal administration in cats. *American journal of veterinary research* vol. 61, n° 6, p. 672-677. [<https://doi.org/10.2460/ajvr.2000.61.672>]
- LEE, H.K., WANG, S.C. (1975) Mechanism of morphine-induced miosis in the dog. *Journal of pharmacology and experimental therapeutics* vol. 192, n° 2, p. 415-431.
- LEMKE, K.A. (2004a) Understanding the pathophysiology of perioperative pain. *The canadian veterinary journal* vol. 45, n° 5, p. 405-413.
- LEMKE, K.A. (2004b) Perioperative use of selective alpha-2 agonists and antagonists in small animals. *The canadian veterinary journal* vol. 45, n° 6, p. 475-480.
- LEMKE, K.A., TRANQUILLI, W.J., THURMON, J.C., *et al.* (1993) Hemodynamic effects of atropine and glycopyrrolate in isoflurane-xylazine-anesthetized dogs. *Veterinary surgery: VS* vol. 22, n° 2, p. 163-169. [<https://doi.org/10.1111/j.1532-950x.1993.tb01693.x>]
- LITTLE, A.A., KROTSCHICK, U., BOOTHE, D.M., *et al.* (2008) Pharmacokinetics of buccal mucosal administration of fentanyl in a carboxymethylcellulose gel compared with IV administration in dogs. *Veterinary therapeutics: research in applied veterinary medicine* vol. 9, n° 3, p. 201-211.
- LIU, P.L., FELDMAN, H.S., GIASI, R., *et al.* (1983) Comparative CNS toxicity of lidocaine, etidocaine, bupivacaine, and tetracaine in awake dogs following rapid intravenous administration. *Anesthesia and analgesia* vol. 62, n° 4, p. 375-379.
- LIU, P.P. (2008) Cardiorenal syndrome in heart failure: a cardiologist's perspective. *The canadian journal of cardiology* vol. 24 Suppl B, n° Suppl B, p. 25B-9B. [[https://doi.org/10.1016/s0828-282x\(08\)71027-4](https://doi.org/10.1016/s0828-282x(08)71027-4)]
- LLORET LINARES, C., DECLÈVES, X., OPPERT, J.M., *et al.* (2009) Pharmacology of morphine in obese patients: clinical implications. *Clinical pharmacokinetics* vol. 48, n° 10, p. 635-651. [<https://doi.org/10.2165/11317150-000000000-00000>]
- LOFTUS, R.W., YEAGER, M.P., CLARK, J.A., *et al.* (2010) Intraoperative Ketamine Reduces Perioperative Opiate Consumption in Opiate-dependent Patients with Chronic Back Pain Undergoing Back Surgery. *Anesthesiology* vol. 113, n° 3, p. 639-646. [<https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181e90914>]

- LOIX, S., DE KOCK, M., HENIN, P. (2011) The anti-inflammatory effects of ketamine: state of the art. *Acta anaesthesiologica belgica* vol. 62, n° 1, p. 47-58.
- LÖSCHER, W., FREY, H.H. (1981) Pharmacokinetics of diazepam in the dog. *Archives internationales de pharmacodynamie et de therapie* vol. 254, n° 2, p. 180-195.
- LOVE, E.J., TAYLOR, P.M., MURRELL, J., *et al.* (2012) Effects of acepromazine, butorphanol and buprenorphine on thermal and mechanical nociceptive thresholds in horses. *Equine veterinary journal* vol. 44, n° 2, p. 221-225. [<https://doi.org/10.1111/j.2042-3306.2011.00412.x>]
- LOVE, L., CLINE, M.G. (2015) Perioperative physiology and pharmacology in the obese small animal patient. *Veterinary anaesthesia and analgesia* vol. 42, n° 2, p. 119-132. [<https://doi.org/10.1111/vaa.12219>]
- LUDDERS, J.W., REITAN, J.A., MARTUCCI, R., *et al.* (1983) Blood pressure response to phenylephrine infusion in halothane-anesthetized dogs given acetylpromazine maleate. *American journal of veterinary research* vol. 44, n° 6, p. 996-999.
- LUNA, S.P.L., CASSU, R.N., CASTRO, G.B., *et al.* (2004) Effects of four anaesthetic protocols on the neurological and cardiorespiratory variables of puppies born by caesarean section. *The veterinary record* vol. 154, n° 13, p. 387-389. [<https://doi.org/10.1136/vr.154.13.387>]
- LYNCH, E.P., WELCH, K.J., CARABUENA, J.M., *et al.* (1995) Thoracic epidural anesthesia improves outcome after breast surgery. *Annals of surgery* vol. 222, n° 5, p. 663-669.
- MA, X., ZHU, S. (2013) Metabolic syndrome in the prevention of cardiovascular diseases and diabetes--still a matter of debate? *European journal of clinical nutrition* vol. 67, n° 5, p. 518-521. [<https://doi.org/10.1038/ejcn.2013.24>]
- MAIANTE, A.A., TEIXEIRA NETO, F.J., BEIER, S.L., *et al.* (2009) Comparison of the cardiorespiratory effects of methadone and morphine in conscious dogs. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics* vol. 32, n° 4, p. 317-328. [<https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.2008.01042.x>]
- MALAN, T.P., DINARDO, J.A., ISNER, R.J., *et al.* (1995) Cardiovascular effects of sevoflurane compared with those of isoflurane in volunteers. *Anesthesiology* vol. 83, n° 5, p. 918-928. [<https://doi.org/10.1097/00000542-199511000-00004>]
- MALINOVSKY, J.M., LE NORMAND, L., LEPAGE, J.Y., *et al.* (1998) The urodynamic effects of intravenous opioids and ketoprofen in humans. *Anesthesia and analgesia* vol. 87, n° 2, p. 456-461. [<https://doi.org/10.1097/00000539-199808000-00042>]
- MANENS, J., BOLOGNIN, M., BERNAERTS, F., *et al.* (2012) Effects of obesity on lung function and airway reactivity in healthy dogs. *Veterinary journal (London, England: 1997)* vol. 193, n° 1, p. 217-221. [<https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2011.10.013>]
- MANENS, J., RICCI, R., DAMOISEAUX, C., *et al.* (2014) Effect of body weight loss on cardiopulmonary function assessed by 6-minute walk test and arterial blood gas analysis in obese dogs. *Journal of veterinary internal medicine* vol. 28, n° 2, p. 371-378. [<https://doi.org/10.1111/jvim.12260>]
- MARKWELL, P.J., VAN ERK, W., PARKIN, G.D., *et al.* (1990) Obesity in the dog. *Journal of small animal practice* vol. 31, n° 10, p. 533-537. [<https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.1990.tb00680.x>]
- MARTINEZ, M., MODRIC, S. (2010) Patient variation in veterinary medicine: part I. Influence of altered physiological states. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics* vol. 33, n° 3, p. 213-226. [<https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.2009.01139.x>]
- MARTIS, L., LYNCH, S., NAPOLI, M.D., *et al.* (1981) Biotransformation of sevoflurane in dogs and rats. *Anesthesia and analgesia* vol. 60, n° 4, p. 186-191.
- MATHEWS, K.A. (2005) Analgesia for the pregnant, lactating and neonatal to pediatric cat and dog. *Journal of veterinary emergency and critical care* vol. 15, n° 4, p. 273-284. [<https://doi.org/10.1111/j.1476-4431.2005.00170.x>]
- MATHIS, A., PINELAS, R., BRODBELT, D.C., *et al.* (2012) Comparison of quality of recovery from anaesthesia in cats induced with propofol or alfaxalone. *Veterinary anaesthesia and analgesia* vol. 39, n° 3, p. 282-290. [<https://doi.org/10.1111/j.1467-2995.2011.00707.x>]

- MATSUBARA, L.M., OLIVA, V.N.L.S., GABAS, D.T., *et al.* (2009) Effect of lidocaine on the minimum alveolar concentration of sevoflurane in dogs. *Veterinary anaesthesia and analgesia* vol. 36, n° 5, p. 407-413. [<https://doi.org/10.1111/j.1467-2995.2009.00471.x>]
- MAZOIT, J.X., SAMII, K. (1999) Binding of propofol to blood components: implications for pharmacokinetics and for pharmacodynamics. *British journal of clinical pharmacology* vol. 47, n° 1, p. 35-42. [<https://doi.org/10.1046/j.1365-2125.1999.00860.x>]
- MAZZE, R.I., CALLAN, C.M., GALVEZ, S.T., *et al.* (2000) The effects of sevoflurane on serum creatinine and blood urea nitrogen concentrations: a retrospective, twenty-two-center, comparative evaluation of renal function in adult surgical patients. *Anesthesia and analgesia* vol. 90, n° 3, p. 683-688. [<https://doi.org/10.1097/00000539-200003000-00032>]
- MAZZEO, A.J., CHENG, E.Y., BOSNJAK, Z.J., *et al.* (1996) Differential effects of desflurane and halothane on peripheral airway smooth muscle. *British journal of anaesthesia* vol. 76, n° 6, p. 841-846. [<https://doi.org/10.1093/bja/76.6.841>]
- MCCRACKIN, M.A., HARVEY, R.C., SACKMAN, J.E., *et al.* (1994) Butorphanol tartrate for partial reversal of oxymorphone-induced postoperative respiratory depression in the dog. *Veterinary surgery: VS* vol. 23, n° 1, p. 67-74. [<https://doi.org/10.1111/j.1532-950x.1994.tb00447.x>]
- MCGREEVY, P.D., THOMSON, P.C., PRIDE, C., *et al.* (2005) Prevalence of obesity in dogs examined by Australian veterinary practices and the risk factors involved. *Veterinary record* vol. 156, n° 22, p. 695-702. [<https://doi.org/10.1136/vr.156.22.695>]
- MCMILLAN, M., DARCY, H. (2016) Adverse event surveillance in small animal anaesthesia: an intervention-based, voluntary reporting audit. *Veterinary anaesthesia and analgesia* vol. 43, n° 2, p. 128-135. [<https://doi.org/10.1111/vaa.12309>]
- MCNALLY, E.M., ROBERTSON, S.A., PABLO, L.S. (2009) Comparison of time to desaturation between preoxygenated and nonpreoxygenated dogs following sedation with acepromazine maleate and morphine and induction of anesthesia with propofol. *American journal of veterinary research* vol. 70, n° 11, p. 1333-1338. [<https://doi.org/10.2460/ajvr.70.11.1333>]
- MEALEY, K.L. (2006) Adverse drug reactions in herding-breed dogs: the role of P-glycoprotein. *compendium* p. 23-33.
- MEHLMAN, E., BRIGHT, J.M., JECKEL, K., *et al.* (2013) Echocardiographic evidence of left ventricular hypertrophy in obese dogs. *Journal of veterinary internal medicine* vol. 27, n° 1, p. 62-68. [<https://doi.org/10.1111/jvim.12018>]
- MEHTA, S.D., SMYTH, D., VASILOPOULOS, T., *et al.* (2021) Ketamine infusion reduces narcotic requirements following gastric bypass surgery: a randomized controlled trial. *Surgery for obesity and related diseases* vol. 17, n° 4, p. 737-743. [<https://doi.org/10.1016/j.soard.2020.11.027>]
- MERIN, R.G., BERNARD, J.M., DOURSOUT, M.F., *et al.* (1991) Comparison of the effects of isoflurane and desflurane on cardiovascular dynamics and regional blood flow in the chronically instrumented dog. *Anesthesiology* vol. 74, n° 3, p. 568-574. [<https://doi.org/10.1097/00000542-199103000-00027>]
- METCALFE, S., HULANDS-NAVE, A., BELL, M., *et al.* (2014) Multicentre, randomised clinical trial evaluating the efficacy and safety of alfaxalone administered to bitches for induction of anaesthesia prior to caesarean section. *Australian veterinary journal* vol. 92, n° 9, p. 333-338. [<https://doi.org/10.1111/avj.12223>]
- METS, B., WALKER, E.A. (2006) Local anesthetic effect on liver function. *Anesthesia and analgesia* vol. 103, n° 4, p. 1045. [<https://doi.org/10.1213/01.ane.0000239020.08399.98>]
- MICHEL, K.E. (2012) Nutritional management of body weight. *In Applied Veterinary Clinical Nutrition*. John Wiley & Sons, Ltd, p. 109-124. [<https://doi.org/10.1002/9781118785669.ch9>]
- MICHELSSEN, L.G., SALMENPERÄ, M., HUG, C.C., *et al.* (1996) Anesthetic potency of remifentanyl in dogs. *Anesthesiology* vol. 84, n° 4, p. 865-872. [<https://doi.org/10.1097/00000542-199604000-00014>]
- MIDDELA, S., PEARCE, I. (2011) Ketamine-induced vesicopathy: a literature review. *International journal of clinical practice* vol. 65, n° 1, p. 27-30. [<https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2010.02502.x>]

- MIKSTACKI, A., SKRZYPCZAK-ZIELINSKA, M., TAMOWICZ, B., *et al.* (2013) The impact of genetic factors on response to anaesthetics. *Advances in medical sciences* vol. 58, n° 1, p. 9-14. [<https://doi.org/10.2478/v10039-012-0065-z>]
- MILLER, A.L., THEODORE, D., WIDRICH, J. (2024) Inhalational Anesthetic. *In Statpearls*. Treasure Island (FL), StatPearls Publishing.
- MION, G., VILLEVIEILLE, T. (2013) Ketamine pharmacology: an update (pharmacodynamics and molecular aspects, recent findings). *CNS neuroscience & therapeutics* vol. 19, n° 6, p. 370-380. [<https://doi.org/10.1111/cns.12099>]
- MOENS, Y., LANZ, F., DOHERR, M.G., *et al.* (2003) A comparison of the antinociceptive effects of xylazine, detomidine and romifidine on experimental pain in horses. *Veterinary anaesthesia and analgesia* vol. 30, n° 3, p. 183-190. [<https://doi.org/10.1046/j.1467-2995.2003.00105.x>]
- MONTEIRO ER, FIGUEROA CD, CHOMA JC, *et al.* (2008) Effects of methadone, alone or in combination with acepromazine or xylazine, on sedation and physiologic values in dogs. *Veterinary anaesthesia and analgesia* vol. 35, n° 6, p. 519-527. [<https://doi.org/10.1111/j.1467-2995.2008.00412.x>]
- MONTEIRO, E.R., JUNIOR, A.R., ASSIS, H.M.Q., *et al.* (2009) Comparative study on the sedative effects of morphine, methadone, butorphanol or tramadol, in combination with acepromazine, in dogs. *Veterinary anaesthesia and analgesia* vol. 36, n° 1, p. 25-33. [<https://doi.org/10.1111/j.1467-2995.2008.00424.x>]
- MOON, P.F., ERB, H.N., LUDDERS, J.W., *et al.* (2000) Perioperative risk factors for puppies delivered by cesarean section in the United States and Canada. *Journal of the american animal hospital association* vol. 36, n° 4, p. 359-368. [<https://doi.org/10.5326/15473317-36-4-359>]
- MOON, P.F., ERB, H.N., LUDDERS, J.W., *et al.* (1998) Perioperative management and mortality rates of dogs undergoing cesarean section in the United States and Canada. *Journal of the american veterinary medical association* vol. 213, n° 3, p. 365-369.
- MOON-MASSAT, P.F., ERB, H.N. (2002) Perioperative factors associated with puppy vigor after delivery by cesarean section. *Journal of the american animal hospital association* vol. 38, n° 1, p. 90-96. [<https://doi.org/10.5326/0380090>]
- MORGAN, C.J.A., CURRAN, H.V., INDEPENDENT SCIENTIFIC COMMITTEE ON DRUGS (2012) Ketamine use: a review. *Addiction (Abingdon, England)* vol. 107, n° 1, p. 27-38. [<https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2011.03576.x>]
- MORGAN, D., COOK, C.D., SMITH, M.A., *et al.* (1999) An examination of the interactions between the antinociceptive effects of morphine and various mu-opioids: the role of intrinsic efficacy and stimulus intensity. *Anesthesia and analgesia* vol. 88, n° 2, p. 407-413. [<https://doi.org/10.1097/00000539-199902000-00035>]
- MOSING, M., GERMAN, A.J., HOLDEN, S.L., *et al.* (2013) Oxygenation and ventilation characteristics in obese sedated dogs before and after weight loss: a clinical trial. *Veterinary journal (London, England: 1997)* vol. 198, n° 2, p. 367-371. [<https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2013.08.008>]
- MOTTURA, A.A., PROCICKIEVIEZ, O. (2001) The fate of lidocaine infiltrate during abdominoplasty and a comparative study of absorption of local anesthetic in 3 different regions: experimental studies in a porcine model. *Aesthetic surgery journal* vol. 21, n° 5, p. 418-422. [<https://doi.org/10.1067/maj.2001.119404>]
- MUIR, W., LERCHE, P., WIESE, A., *et al.* (2009) The cardiorespiratory and anesthetic effects of clinical and supraclinical doses of alfaxalone in cats. *Veterinary anaesthesia and analgesia* vol. 36, n° 1, p. 42-54. [<https://doi.org/10.1111/j.1467-2995.2008.00428.x>]
- MUIR, W., LERCHE, P., WIESE, A., *et al.* (2008) Cardiorespiratory and anesthetic effects of clinical and supraclinical doses of alfaxalone in dogs. *Veterinary anaesthesia and analgesia* vol. 35, n° 6, p. 451-462. [<https://doi.org/10.1111/j.1467-2995.2008.00406.x>]
- MUIR, W.W., FORD, J.L., KARPA, G.E., *et al.* (1999) Effects of intramuscular administration of low doses of medetomidine and medetomidine-butorphanol in middle-aged and old dogs. *Journal of the american veterinary medical association* vol. 215, n° 8, p. 1116-1120.
- MUIR, W.W., GADAWSKI, J.E. (1998) Respiratory depression and apnea induced by propofol in dogs. *American journal of veterinary research* vol. 59, n° 2, p. 157-161.

- MUIR, W.W., WIESE, A.J., MARCH, P.A. (2003) Effects of morphine, lidocaine, ketamine, and morphine-lidocaine-ketamine drug combination on minimum alveolar concentration in dogs anesthetized with isoflurane. *American journal of veterinary research* vol. 64, n° 9, p. 1155-1160. [https://doi.org/10.2460/ajvr.2003.64.1155]
- MULDOON SM, DONLON MA, TODD R, *et al.* (1984) Plasma histamine and hemodynamic responses following administration of nalbuphine and morphine. *Agents and actions* vol. 15, n° 3-4, p. 229-234. [https://doi.org/10.1007/BF01972353]
- MURAHATA, Y., HIKASA, Y. (2012) Comparison of the diuretic effects of medetomidine hydrochloride and xylazine hydrochloride in healthy cats. *American journal of veterinary research* vol. 73, n° 12, p. 1871-1880. [https://doi.org/10.2460/ajvr.73.12.1871]
- MURRELL, J.C., HELLEBREKERS, L.J. (2005) Medetomidine and dexmedetomidine: a review of cardiovascular effects and antinociceptive properties in the dog. *Veterinary anaesthesia and analgesia* vol. 32, n° 3, p. 117-127. [https://doi.org/10.1111/j.1467-2995.2005.00233.x]
- MUSK, G.C., FLAHERTY, D.A. (2007) Target-controlled infusion of propofol combined with variable rate infusion of remifentanyl for anaesthesia of a dog with patent ductus arteriosus. *Veterinary anaesthesia and analgesia* vol. 34, n° 5, p. 359-364. [https://doi.org/10.1111/j.1467-2995.2006.00332.x]
- MUTOH, T., NISHIMURA, R., KIM, H.Y., *et al.* (1997) Cardiopulmonary effects of sevoflurane, compared with halothane, enflurane, and isoflurane, in dogs. *American journal of veterinary research* vol. 58, n° 8, p. 885-890.
- NAGUIB, M., SARI-KOUZEL, A. (1991) Thiopentone-propofol hypnotic synergism in patients. *British journal of anaesthesia* vol. 67, n° 1, p. 4-6. [https://doi.org/10.1093/bja/67.1.4]
- NAKAMURA, T., POPITZ-BERGEZ, F., BIRKNES, J., *et al.* (2003) The critical role of concentration for lidocaine block of peripheral nerve in vivo: studies of function and drug uptake in the rat. *Anesthesiology* vol. 99, n° 5, p. 1189-1197. [https://doi.org/10.1097/00000542-200311000-00028]
- NATHAN, P.W. (1976) Observations on sensory and sympathetic function during intrathecal analgesia. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* vol. 39, n° 2, p. 114-121.
- NICKERSON, M., HENRY, J.W., NOMAGUCHI, G.M. (1953) Blockade of responses to epinephrine and norepinephrine by dibenamine congeners. *The journal of pharmacology and experimental therapeutics* vol. 107, n° 3, p. 300-309.
- NIEDFELDT, R.L., ROBERTSON, S.A. (2006) Postanesthetic hyperthermia in cats: a retrospective comparison between hydromorphone and buprenorphine. *Veterinary anaesthesia and analgesia* vol. 33, n° 6, p. 381-389. [https://doi.org/10.1111/j.1467-2995.2005.00275.x]
- NIELSEN, K.C., GULLER, U., STEELE, S.M., *et al.* (2005) Influence of obesity on surgical regional anesthesia in the ambulatory setting: an analysis of 9,038 blocks. *Anesthesiology* vol. 102, n° 1, p. 181-187. [https://doi.org/10.1097/00000542-200501000-00027]
- NISHIYAMA, T., HIRASAKI, A., TODA, N., *et al.* (1993) Pharmacokinetics of midazolam in patients with liver damage for hepatectomy. *Masui. The japanese journal of anesthesiology* vol. 42, n° 6, p. 871-875.
- NOLIN, T.D., APPIAH, K., KENDRICK, S.A., *et al.* (2006) Hemodialysis acutely improves hepatic CYP3A4 metabolic activity. *Journal of the american society of nephrology: JASN* vol. 17, n° 9, p. 2363-2367. [https://doi.org/10.1681/ASN.2006060610]
- NOPPERS, I.M., NIESTERS, M., AARTS, L.P.H.J., *et al.* (2011) Drug-induced liver injury following a repeated course of ketamine treatment for chronic pain in CRPS type 1 patients: a report of 3 cases. *Pain* vol. 152, n° 9, p. 2173-2178. [https://doi.org/10.1016/j.pain.2011.03.026]
- NOVELLI, G.P., MARSILI, M., LORENZI, P. (1975) Influence of liver metabolism on the actions of althesin and thiopentone. *British journal of anaesthesia* vol. 47, n° 9, p. 913-916. [https://doi.org/10.1093/bja/47.9.913]
- NYSORA (2018) Regional anesthesia and systemic disease. *In Nysora*. [https://www.nysora.com/topics/sub-specialties/comorbidities/regional-anesthesia-systemic-disease/] (consulté le 09/09/2024).
- O'BRIEN, T.D., RAFFE, M.R., COX, V.S., *et al.* (1986) Hepatic necrosis following halothane anesthesia in goats. *Journal of the american veterinary medical association* vol. 189, n° 12, p. 1591-1595.



- ODOMA, V.A., PITLIYA, A., ALEDANI, E., *et al.* (2023) Opioid prescription in patients with chronic kidney disease: a systematic review of comparing safety and efficacy of opioid use in chronic kidney disease patients. *Cureus* vol. 15, n° 9, p. 1-14. [<https://doi.org/10.7759/cureus.45485>]
- OGAWA, R., STACHNIK, J.M., ECHIZEN, H. (2013) Clinical pharmacokinetics of drugs in patients with heart failure: an update (part 1, drugs administered intravenously). *Clinical pharmacokinetics* vol. 52, n° 3, p. 169-185. [<https://doi.org/10.1007/s40262-012-0029-2>]
- OLKKOLA, K.T., AHONEN, J. (2008) Midazolam and other benzodiazepines. *Handbook of experimental pharmacology* n° 182, p. 335-360. [[https://doi.org/10.1007/978-3-540-74806-9\\_16](https://doi.org/10.1007/978-3-540-74806-9_16)]
- OLSCHEWSKI, A., HEMPELMANN, G., VOGEL, W., *et al.* (1998) Blockade of Na<sup>+</sup> and K<sup>+</sup> currents by local anesthetics in the dorsal horn neurons of the spinal cord. *Anesthesiology* vol. 88, n° 1, p. 172-179. [<https://doi.org/10.1097/00000542-199801000-00025>]
- ORSER, B.A., BERGLIK, M., WANG, L.Y., *et al.* (1995) Inhibition by propofol (2,6 di-isopropylphenol) of the N-methyl-D-aspartate subtype of glutamate receptor in cultured hippocampal neurones. *British journal of pharmacology* vol. 116, n° 2, p. 1761-1768. [<https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1995.tb16660.x>]
- OSBORNE, R.J., JOEL, S.P., SLEVIN, M.L. (1986) Morphine intoxication in renal failure: the role of morphine-6-glucuronide. *British medical journal (clinical research ed.)* vol. 292, n° 6535, p. 1548-1549.
- PADDLEFORD, R.R. (1992) Anesthesia for cesarean section in the dog. *The veterinary clinics of north america. Small animal practice* vol. 22, n° 2, p. 481-484. [[https://doi.org/10.1016/s0195-5616\(92\)50678-7](https://doi.org/10.1016/s0195-5616(92)50678-7)]
- PAGEL, P.S., HETRICK, D.A., KERSTEN, J.R., *et al.* (1998) Cardiovascular effects of propofol in dogs with dilated cardiomyopathy. *Anesthesiology* vol. 88, n° 1, p. 180-189. [<https://doi.org/10.1097/00000542-199801000-00026>]
- PAGEL, P.S., KAMPINE, J.P., SCHMELING, W.T., *et al.* (1993) Evaluation of myocardial contractility in the chronically instrumented dog with intact autonomic nervous system function: effects of desflurane and isoflurane. *Acta anaesthesiologica scandinavica* vol. 37, n° 2, p. 203-210. [<https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.1993.tb03702.x>]
- PAGEL, P.S., KAMPINE, J.P., SCHMELING, W.T., *et al.* (1991a) Comparison of the systemic and coronary hemodynamic actions of desflurane, isoflurane, halothane, and enflurane in the chronically instrumented dog. *Anesthesiology* vol. 74, n° 3, p. 539-551. [<https://doi.org/10.1097/00000542-199103000-00024>]
- PAGEL, P.S., KAMPINE, J.P., SCHMELING, W.T., *et al.* (1991b) Influence of volatile anesthetics on myocardial contractility in vivo: desflurane versus isoflurane. *Anesthesiology* vol. 74, n° 5, p. 900-907. [<https://doi.org/10.1097/00000542-199105000-00016>]
- PALAHNIUK, R.J., SHNIDER, S.M., EGER, E.I. (1974) Pregnancy decreases the requirement for inhaled anesthetic agents. *Anesthesiology* vol. 41, n° 1, p. 82-83. [<https://doi.org/10.1097/00000542-197407000-00021>]
- PALOMERO-GALLAGHER, N., ZILLES, K. (2013) Neurotransmitter receptor alterations in hepatic encephalopathy: a review. *Archives of biochemistry and biophysics* vol. 536, n° 2, p. 109-121. [<https://doi.org/10.1016/j.abb.2013.02.010>]
- PAPICH, M.G., DAVIS, L.E. (1986) Drug therapy during pregnancy and in the neonate. *The veterinary clinics of north america. Small animal practice* vol. 16, n° 3, p. 525-538. [[https://doi.org/10.1016/s0195-5616\(86\)50058-9](https://doi.org/10.1016/s0195-5616(86)50058-9)]
- PARK, G.R., MANARA, A.R., DAWLING, S. (1989) Extra-hepatic metabolism of midazolam. *British journal of clinical pharmacology* vol. 27, n° 5, p. 634-637.
- PASARICA, M., SEREDA, O.R., REDMAN, L.M., *et al.* (2009) Reduced adipose tissue oxygenation in human obesity: evidence for rarefaction, macrophage chemotaxis, and inflammation without an angiogenic response. *Diabetes* vol. 58, n° 3, p. 718-725. [<https://doi.org/10.2337/db08-1098>]
- PASCOE, P.J., ILKIW, J.E., CRAIG, C., *et al.* (2007) The effects of ketamine on the minimum alveolar concentration of isoflurane in cats. *Veterinary anaesthesia and analgesia* vol. 34, n° 1, p. 31-39. [<https://doi.org/10.1111/j.1467-2995.2006.00297.x>]

- PASCOE, P.J., MOON, P.F. (2001) Periparturient and neonatal anesthesia. *Veterinary clinics of north america: small animal practice* vol. 31, n° 2, p. 315-341. [[https://doi.org/10.1016/S0195-5616\(01\)50208-9](https://doi.org/10.1016/S0195-5616(01)50208-9)]
- PASLOSKE, K., SAUER, B., PERKINS, N., *et al.* (2009) Plasma pharmacokinetics of alfaxalone in both premedicated and unpremedicated Greyhound dogs after single, intravenous administration of Alfaxan at a clinical dose. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics* vol. 32, n° 5, p. 510-513. [<https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.2009.01070.x>]
- PASTERNAK, G.W., BODNAR, R.J., CLARK, J.A., *et al.* (1987) Morphine-6-glucuronide, a potent mu agonist. *Life sciences* vol. 41, n° 26, p. 2845-2849. [[https://doi.org/10.1016/0024-3205\(87\)90431-0](https://doi.org/10.1016/0024-3205(87)90431-0)]
- PATSCHKE, D., PASSIAN, J., TARNOW, J., *et al.* (1975) Effect of althesin on renal perfusion in anaesthetized dogs. *Canadian anaesthetists' society journal* vol. 22, n° 2, p. 138-143. [<https://doi.org/10.1007/BF03004968>]
- PAUL-MURPHY, J.R., BRUNSON, D.B., MILETIC, V. (1999) Analgesic effects of butorphanol and buprenorphine in conscious African grey parrots (*Psittacus erithacus erithacus* and *Psittacus erithacus timneh*). *American journal of veterinary research* vol. 60, n° 10, p. 1218-1221.
- PAZOKI-TOROUDI, H.R., AJAMI, M., HABIBEY, R. (2010) Pre-medication and renal pre-conditioning: a role for alprazolam, atropine, morphine and promethazine. *Fundamental & clinical pharmacology* vol. 24, n° 2, p. 189-198. [<https://doi.org/10.1111/j.1472-8206.2009.00743.x>]
- PEDOTO, A. (2012) Lung physiology and obesity: anesthetic implications for thoracic procedures. *Anesthesiology research and practice* vol. 2012, p. 154208. [<https://doi.org/10.1155/2012/154208>]
- PEKCAN, Z., KOC, B. (2010) The post-operative analgesic effects of epidurally administered morphine and transdermal fentanyl patch after ovariohysterectomy in dogs. *Veterinary anaesthesia and analgesia* vol. 37, n° 6, p. 557-565. [<https://doi.org/10.1111/j.1467-2995.2010.00571.x>]
- PELOSI, A., ROSENSTEIN, D., ABOOD, S.K., *et al.* (2013) Cardiac effect of short-term experimental weight gain and loss in dogs. *The veterinary record* vol. 172, n° 6, p. 153. [<https://doi.org/10.1136/vr.100178>]
- PENTIKÄINEN, P.J., VÄLISALMI, L., HIMBERG, J.-J., *et al.* (1989) Pharmacokinetics of midazolam following intravenous and oral administration in patients with chronic liver disease and in healthy subjects. *The journal of clinical pharmacology* vol. 29, n° 3, p. 272-277. [<https://doi.org/10.1002/j.1552-4604.1989.tb03327.x>]
- PEREZ, B., MARTINEZ, C., JIMENEZ, C. (2023) The effect of body condition on alfaxalone induction dosage requirement in dogs. *Open veterinary journal* vol. 13, n° 10, p. 1359. [<https://doi.org/10.5455/OVJ.2023.v13.i10.16>]
- PEREZ-CASTRO, R., PATEL, S., GARAVITO-AGUILAR, Z.V., *et al.* (2009) Cytotoxicity of local anesthetics in human neuronal cells. *Anesthesia and analgesia* vol. 108, n° 3, p. 997-1007. [<https://doi.org/10.1213/ane.0b013e31819385e1>]
- PERILLI, V., SOLLAZZI, L., BOZZA, P., *et al.* (2000) The effects of the reverse trendelenburg position on respiratory mechanics and blood gases in morbidly obese patients during bariatric surgery. *Anesthesia and analgesia* vol. 91, n° 6, p. 1520-1525. [<https://doi.org/10.1097/00000539-200012000-00041>]
- PETERS, R.L., EDMONDSON, H.A., REYNOLDS, T.B., *et al.* (1969) Hepatic necrosis associated with halothane anesthesia. *The american journal of medicine*, Symposium on Mucopolysaccharidoses vol. 47, n° 5, p. 748-764. [[https://doi.org/10.1016/0002-9343\(69\)90168-5](https://doi.org/10.1016/0002-9343(69)90168-5)]
- PETERSEN, J.S., SHALMI, M., CHRISTENSEN, S., *et al.* (1996) Comparison of the renal effects of six sedating agents in rats. *Physiology & behavior* vol. 60, n° 3, p. 759-765. [[https://doi.org/10.1016/0031-9384\(96\)00142-4](https://doi.org/10.1016/0031-9384(96)00142-4)]
- PICKER, O., SCHEEREN, T.W., ARNDT, J.O. (2001) Inhalation anaesthetics increase heart rate by decreasing cardiac vagal activity in dogs. *British journal of anaesthesia* vol. 87, n° 5, p. 748-754. [<https://doi.org/10.1093/bja/87.5.748>]
- PLUMB, D.C. (2011) Plumb's Veterinary Drug Handbook, 7<sup>e</sup>. PharmaVet Inc.

- POLSON, S., TAYLOR, P.M., YATES, D. (2012) Analgesia after feline ovariohysterectomy under midazolam-medetomidine-ketamine anaesthesia with buprenorphine or butorphanol, and carprofen or meloxicam: a prospective, randomised clinical trial. *Journal of Feline Medicine and Surgery* vol. 14, n° 8, p. 553-559. [<https://doi.org/10.1177/1098612X12444743>]
- POLZIN, D.J. (2011) Chronic kidney disease in small animals. *The veterinary clinics of north america. Small animal practice* vol. 41, n° 1, p. 15-30. [<https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2010.09.004>]
- POPPERS, P.J., MASTRI, A.R. (1969) Maternal and foetal methaemoglobinaemia caused by prilocaine. *Acta anaesthesiologica scandinavica. Supplementum* vol. 37, p. 258-263. [<https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.1970.tb00922.x>]
- PORTERS, N., BOSMANS, T., DEBILLE, M., *et al.* (2014) Sedative and antinociceptive effects of dexmedetomidine and buprenorphine after oral transmucosal or intramuscular administration in cats. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* vol. 41, n° 1, p. 90-96. [<https://doi.org/10.1111/vaa.12076>]
- PORTIER, K., IDA, K.K. (2018) The ASA physical status classification: what is the evidence for recommending its use in veterinary anesthesia?—A systematic review. *Frontiers in veterinary science* vol. 5, p. 204. [<https://doi.org/10.3389/fvets.2018.00204>]
- POSNER, L.P., ASAKAWA, M., ERB, H.N. (2008) Use of propofol for anesthesia in cats with primary hepatic lipidosis: 44 cases (1995-2004). *Journal of the american veterinary medical association* vol. 232, n° 12, p. 1841-1843. [<https://doi.org/10.2460/javma.232.12.1841>]
- POSNER, L.P., GLEED, R.D., ERB, H.N., *et al.* (2007) Post-anesthetic hyperthermia in cats. *Veterinary anaesthesia and analgesia* vol. 34, n° 1, p. 40-47. [<https://doi.org/10.1111/j.1467-2995.2006.00287.x>]
- POSNER, L.P., PAVUK, A.A., ROKSHAR, J.L., *et al.* (2010) Effects of opioids and anesthetic drugs on body temperature in cats. *Veterinary anaesthesia and analgesia* vol. 37, n° 1, p. 35-43. [<https://doi.org/10.1111/j.1467-2995.2009.00508.x>]
- POULOS, J.E., KALOGERINIS, P.T., CAUDLE, J.N. (2013) Propofol compared with combination propofol or midazolam/fentanyl for endoscopy in a community setting. *AANA journal* vol. 81, n° 1, p. 31-36.
- PRIANO, L.L. (1982) Alteration of renal hemodynamics by thiopental, diazepam, and ketamine in conscious dogs. *Anesthesia and analgesia* vol. 61, n° 10, p. 853-862.
- PSATHA, E., ALIBHAI, H.I.K., JIMENEZ-LOZANO, A., *et al.* (2011) Clinical efficacy and cardiorespiratory effects of alfaxalone, or diazepam/fentanyl for induction of anaesthesia in dogs that are a poor anaesthetic risk. *Veterinary anaesthesia and analgesia* vol. 38, n° 1, p. 24-36. [<https://doi.org/10.1111/j.1467-2995.2010.00577.x>]
- PYPENDOP, B.H., BARTER, L.S., STANLEY, S.D., *et al.* (2011) Hemodynamic effects of dexmedetomidine in isoflurane-anesthetized cats. *Veterinary anaesthesia and analgesia* vol. 38, n° 6, p. 555-567. [<https://doi.org/10.1111/j.1467-2995.2011.00663.x>]
- PYPENDOP, B.H., PASCOE, P.J., ILKIW, J.E. (2006) Effects of epidural administration of morphine and buprenorphine on the minimum alveolar concentration of isoflurane in cats. *American journal of veterinary research* vol. 67, n° 9, p. 1471-1475. [<https://doi.org/10.2460/ajvr.67.9.1471>]
- QUIRÓS CARMONA, S., NAVARRETE-CALVO, R., GRANADOS, M.M., *et al.* (2014) Cardiorespiratory and anaesthetic effects of two continuous rate infusions of dexmedetomidine in alfaxalone anaesthetized dogs. *Research in veterinary science* vol. 97, n° 1, p. 132-139. [<https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2014.03.022>]
- RAFFE, M.R. (2015) Anesthetic considerations during pregnancy and for the newborn. *In Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. John Wiley & Sons, Ltd, p. 708-719. [<https://doi.org/10.1002/9781119421375.ch34>]
- RAOOF, A.A., AUGUSTIJNS, P.F., VERBEECK, R.K. (1996) In vivo assessment of intestinal, hepatic, and pulmonary first pass metabolism of propofol in the rat. *Pharmaceutical research* vol. 13, n° 6, p. 891-895. [<https://doi.org/10.1023/a:1016057229478>]
- RASMUSSEN, N.J., ROSENDAL, T., OVERGAARD, J. (1978) Althesin in neurosurgical patients: effects on cerebral hemodynamics and metabolism. *Acta anaesthesiologica scandinavica* vol. 22, n° 3, p. 257-269. [<https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.1978.tb01300.x>]

- RAWAL, N., MÖLLEFORS, K., AXELSSON, K., *et al.* (1983) An experimental study of urodynamic effects of epidural morphine and of naloxone reversal. *Anesthesia and analgesia* vol. 62, n° 7, p. 641-647.
- REDER, B.S., TRAPP, L.D., TROUTMAN, K.C. (1980) Ketamine suppression of chemically induced convulsions in the two-day-old white leghorn cockerel. *Anesthesia and analgesia* vol. 59, n° 6, p. 406-409.
- REICH, D.L., SILVAY, G. (1989) Ketamine: an update on the first twenty-five years of clinical experience. *Canadian journal of anaesthesia* vol. 36, n° 2, p. 186-197. [<https://doi.org/10.1007/BF03011442>]
- REILLY, C.S., WOOD, A.J., KOSHAKJI, R.P., *et al.* (1985) The effect of halothane on drug disposition: contribution of changes in intrinsic drug metabolizing capacity and hepatic blood flow. *Anesthesiology* vol. 63, n° 1, p. 70-76. [<https://doi.org/10.1097/00000542-198507000-00011>]
- RESTITUTTI, F., RAEKALLIO, M., VAINIONPÄÄ, M., *et al.* (2012) Plasma glucose, insulin, free fatty acids, lactate and cortisol concentrations in dexmedetomidine-sedated dogs with or without MK-467: a peripheral  $\alpha$ -2 adrenoceptor antagonist. *Veterinary journal (London, England: 1997)* vol. 193, n° 2, p. 481-485. [<https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2011.12.010>]
- REYNOLDS, F. (1971) Metabolism and excretion of bupivacaine in man: a comparison with mepivacaine. *British journal of anaesthesia* vol. 43, n° 1, p. 33-37. [<https://doi.org/10.1093/bja/43.1.33>]
- REYNOLDS, F., SEED, P.T. (2005) Anaesthesia for caesarean section and neonatal acid-base status: a meta-analysis. *Anaesthesia* vol. 60, n° 7, p. 636-653. [<https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.2005.04223.x>]
- REZENDE, M.L., WAGNER, A.E., MAMA, K.R., *et al.* (2011) Effects of intravenous administration of lidocaine on the minimum alveolar concentration of sevoflurane in horses. *American journal of veterinary research* vol. 72, n° 4, p. 446-451. [<https://doi.org/10.2460/ajvr.72.4.446>]
- RIVIERE, J. Edmond, RIVIERE, Jim Edmond (2011) Comparative pharmacokinetics: principles, techniques, and applications, 2nd ed. Chichester, West Sussex, Wiley-Blackwell.
- ROBERTSON, I.D. (1999) The influence of diet and other factors on owner-perceived obesity in privately owned cats from metropolitan Perth, Western Australia. *Preventive veterinary medicine* vol. 40, n° 2, p. 75-85. [[https://doi.org/10.1016/s0167-5877\(99\)00024-0](https://doi.org/10.1016/s0167-5877(99)00024-0)]
- ROBERTSON, S.A., HAUPTMAN, J.G., NACHREINER, R.F., *et al.* (2001) Effects of acetylpromazine or morphine on urine production in halothane-anesthetized dogs. *American journal of veterinary research* vol. 62, n° 12, p. 1922-1927. [<https://doi.org/10.2460/ajvr.2001.62.1922>]
- ROBERTSON, S.A., TAYLOR, P.M., LASCELLES, B.D.X., *et al.* (2003a) Changes in thermal threshold response in eight cats after administration of buprenorphine, butorphanol and morphine. *The veterinary record* vol. 153, n° 15, p. 462-465. [<https://doi.org/10.1136/vr.153.15.462>]
- ROBERTSON, S.A., TAYLOR, P.M., SEAR, J.W., *et al.* (2005) Relationship between plasma concentrations and analgesia after intravenous fentanyl and disposition after other routes of administration in cats. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics* vol. 28, n° 1, p. 87-93. [<https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.2004.00628.x>]
- ROBERTSON, S.A., TAYLOR, P.M., SEAR, J.W. (2003b) Systemic uptake of buprenorphine by cats after oral mucosal administration. *The veterinary record* vol. 152, n° 22, p. 675-678. [<https://doi.org/10.1136/vr.152.22.675>]
- ROBINSON EP, FAGGELLA AM, HENRY DP, *et al.* (1988) Comparison of histamine release induced by morphine and oxymorphone administration in dogs. *American journal of veterinary research* vol. 49, n° 10, p. 1699-1701.
- ROBINSON, E.P., FAGGELLA, A.M., HENRY, D.P., *et al.* (1988) Comparison of histamine release induced by morphine and oxymorphone administration in dogs. *American journal of veterinary research* vol. 49, n° 10, p. 1699-1701.
- ROBINSON, R., BORER-WEIR, K. (2013) A dose titration study into the effects of diazepam or midazolam on the propofol dose requirements for induction of general anaesthesia in client

- owned dogs, premedicated with methadone and acepromazine. *Veterinary anaesthesia and analgesia* vol. 40, n° 5, p. 455-463. [<https://doi.org/10.1111/vaa.12052>]
- ROCCHINI, A.P., MOOREHEAD, C., WENTZ, E., *et al.* (1987) Obesity-induced hypertension in the dog. *Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)* vol. 9, n° 6 Pt 2, p. III64-68. [[https://doi.org/10.1161/01.hyp.9.6\\_pt\\_2.iii64](https://doi.org/10.1161/01.hyp.9.6_pt_2.iii64)]
- RODRIGO-MOCHOLÍ, D., ESCUDERO, E., BELDA, E., *et al.* (2018) Pharmacokinetics and effects of alfaxalone after intravenous and intramuscular administration to cats. *New zealand veterinary journal* vol. 66, n° 4, p. 172-177. [<https://doi.org/10.1080/00480169.2018.1455541>]
- 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. *Veterinary anaesthesia and analgesia* vol. 39, n° 4, p. 357-365. [<https://doi.org/10.1111/j.1467-2995.2011.00695.x>]
- ROEKAERTS, P.M., PRINZEN, F.W., DE LANGE, S. (1996) Coronary vascular effects of dexmedetomidine during reactive hyperemia in the anesthetized dog. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia* vol. 10, n° 5, p. 619-626. [[https://doi.org/10.1016/s1053-0770\(96\)80140-6](https://doi.org/10.1016/s1053-0770(96)80140-6)]
- ROLLE, A., PAREDES, S., CORTÍNEZ, L.I., *et al.* (2018) Dexmedetomidine metabolic clearance is not affected by fat mass in obese patients. *British journal of anaesthesia* vol. 120, n° 5, p. 969-977. [<https://doi.org/10.1016/j.bja.2018.01.040>]
- ROSS, L. (2011) Acute kidney injury in dogs and cats. *The veterinary clinics of north america. Small animal practice* vol. 41, n° 1, p. 1-14. [<https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2010.09.003>]
- ROWLAND, M., THOMSON, P.D., GUICHARD, A., *et al.* (1971) Disposition kinetics of lidocaine in normal subjects. *Annals of the new york academy of sciences* vol. 179, p. 383-398. [<https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1971.tb46915.x>]
- SAHINOVIC, M.M., STRUYS, M.M.R.F., ABSALOM, A.R. (2018) Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol. *Clinical pharmacokinetics* vol. 57, n° 12, p. 1539-1558. [<https://doi.org/10.1007/s40262-018-0672-3>]
- SAKAMOTO, H., KIRIHARA, H., FUJIKI, M., *et al.* (1997) The effects of medetomidine on maternal and fetal cardiovascular and pulmonary function, intrauterine pressure and uterine blood flow in pregnant goats. *Experimental animals* vol. 46, n° 1, p. 67-73. [<https://doi.org/10.1538/expanim.46.67>]
- SALEH, N., AOKI, M., SHIMADA, T., *et al.* (2005) Renal effects of medetomidine in isoflurane-anesthetized dogs with special reference to its diuretic action. *The journal of veterinary medical science* vol. 67, n° 5, p. 461-465. [<https://doi.org/10.1292/jvms.67.461>]
- SALOME, C.M., KING, G.G., BEREND, N. (2010) Physiology of obesity and effects on lung function. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md.: 1985)* vol. 108, n° 1, p. 206-211. [<https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00694.2009>]
- SAMS, L., BRAUN, C., ALLMAN, D., *et al.* (2008) A comparison of the effects of propofol and etomidate on the induction of anesthesia and on cardiopulmonary parameters in dogs. *Veterinary anaesthesia and analgesia* vol. 35, n° 6, p. 488-494. [<https://doi.org/10.1111/j.1467-2995.2008.00417.x>]
- SÁNCHEZ, A., BELDA, E., ESCOBAR, M., *et al.* (2013) Effects of altering the sequence of midazolam and propofol during co-induction of anaesthesia. *Veterinary anaesthesia and analgesia* vol. 40, n° 4, p. 359-366. [<https://doi.org/10.1111/vaa.12038>]
- SANO, T., NISHIMURA, R., KANAZAWA, H., *et al.* (2006) Pharmacokinetics of fentanyl after single intravenous injection and constant rate infusion in dogs. *Veterinary anaesthesia and analgesia* vol. 33, n° 4, p. 266-273. [<https://doi.org/10.1111/j.1467-2995.2005.00266.x>]
- SANTOS, L.C.P., LUDDERS, J.W., ERB, H.N., *et al.* (2010) Sedative and cardiorespiratory effects of dexmedetomidine and buprenorphine administered to cats via oral transmucosal or intramuscular routes. *Veterinary anaesthesia and analgesia* vol. 37, n° 5, p. 417-424. [<https://doi.org/10.1111/j.1467-2995.2010.00555.x>]
- SAPONARO, V., CROVACE, A., DE MARZO, L., *et al.* (2013) Echocardiographic evaluation of the cardiovascular effects of medetomidine, acepromazine and their combination in healthy dogs. *Research in veterinary science* vol. 95, n° 2, p. 687-692. [<https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2013.03.022>]

- SAROTTI, D., RABOZZI, R., CORLETTI, F. (2011) Efficacy and side effects of intraoperative analgesia with intrathecal bupivacaine and levobupivacaine: a retrospective study in 82 dogs. *Veterinary anaesthesia and analgesia* vol. 38, n° 3, p. 240-251. [https://doi.org/10.1111/j.1467-2995.2011.00608.x]
- SAROTTI, D., RABOZZI, R., FRANCI, P. (2013) A retrospective study of efficacy and side effects of intrathecal administration of hyperbaric bupivacaine and morphine solution in 39 dogs undergoing hind limb orthopaedic surgery. *Veterinary anaesthesia and analgesia* vol. 40, n° 2, p. 220-224. [https://doi.org/10.1111/j.1467-2995.2012.00787.x]
- SÄWE, J., DAHLSTRÖM, B., PAALZOW, L., *et al.* (1981) Morphine kinetics in cancer patients. *Clinical pharmacology and therapeutics* vol. 30, n° 5, p. 629-635. [https://doi.org/10.1038/clpt.1981.214]
- SÄWE, J., ODAR-CEDERLÖF, I. (1987) Kinetics of morphine in patients with renal failure. *European journal of clinical pharmacology* vol. 32, n° 4, p. 377-382. [https://doi.org/10.1007/BF00543973]
- SAWYER, D.C., RECH, R.H., DURHAM, R.A., *et al.* (1991) Dose response to butorphanol administered subcutaneously to increase visceral nociceptive threshold in dogs. *American journal of veterinary research* vol. 52, n° 11, p. 1826-1830.
- SHELLER, M.S., NAKAKIMURA, K., FLEISCHER, J.E., *et al.* (1990) Cerebral effects of sevoflurane in the dog: comparison with isoflurane and enflurane. *British journal of anaesthesia* vol. 65, n° 3, p. 388-392. [https://doi.org/10.1093/bja/65.3.388]
- SHELLER, M.S., TODD, M.M., DRUMMOND, J.C. (1986) Isoflurane, halothane, and regional cerebral blood flow at various levels of PaCO<sub>2</sub> in rabbits. *Anesthesiology* vol. 64, n° 5, p. 598-604. [https://doi.org/10.1097/00000542-198605000-00009]
- SCHOLZ, A. (2002) Mechanisms of (local) anaesthetics on voltage-gated sodium and other ion channels. *British journal of anaesthesia* vol. 89, n° 1, p. 52-61. [https://doi.org/10.1093/bja/aef163]
- SCHOOL OF MEDICINE, INTERNATIONAL MEDICAL UNIVERSITY, KUALA LUMPUR, MALAYSIA, HTET, H. (2017) Pharmacokinetic changes in congestive heart failure. *Journal of medical science and clinical research* vol. 5, n° 7, p. 24727-24734. [https://doi.org/10.18535/jmscr/v5i7.71]
- SCHROEDER, K., ANDREI, A.-C., FURLONG, M.J., *et al.* (2012) The perioperative effect of increased body mass index on peripheral nerve blockade: an analysis of 528 ultrasound guided interscalene blocks. *Revista brasileira de anestesiologia* vol. 62, n° 1, p. 28-38. [https://doi.org/10.1016/S0034-7094(12)70100-9]
- SCHURIG JE, CAVANAGH RL, BUYNISKI JP (1978) Effect of butorphanol and morphine on pulmonary mechanics, arterial blood pressure and venous plasma histamine in the anesthetized dog. *Archives internationales de pharmacodynamie et de therapie* vol. 233, n° 2, p. 296-304.
- SCHWARTZ, A.E., MATTEO, R.S., ORNSTEIN, E., *et al.* (1991) Pharmacokinetics of sufentanil in obese patients. *Anesthesia and analgesia* vol. 73, n° 6, p. 790-793.
- SCOTT, D.B. (1968) Inferior vena caval occlusion in late pregnancy and its importance in anaesthesia. *British journal of anaesthesia* vol. 40, n° 2, p. 120-128. [https://doi.org/10.1093/bja/40.2.120]
- SEAR, J.W., MCGIVAN, J.D. (1981) Metabolism of alphaxalone in the rat: evidence for the limitation of the anaesthetic effect by the rate of degradation through the hepatic mixed function oxygenase system. *British journal of anaesthesia* vol. 53, n° 4, p. 417-424. [https://doi.org/10.1093/bja/53.4.417]
- SELANDER, D. (1993) Neurotoxicity of local anesthetics: animal data. *Regional anesthesia* vol. 18, n° 6 Suppl, p. 461-468.
- SELLERS, G., LIN, H.C., RIDDELL, M.G., *et al.* (2009) Pharmacokinetics of lidocaine in serum and milk of mature Holstein cows. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics* vol. 32, n° 5, p. 446-450. [https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.2009.01061.x]
- SELLON, D.C., MONROE, V.L., ROBERTS, M.C., *et al.* (2001) Pharmacokinetics and adverse effects of butorphanol administered by single intravenous injection or continuous intravenous

- infusion in horses. *American journal of veterinary research* vol. 62, n° 2, p. 183-189. [https://doi.org/10.2460/ajvr.2001.62.183]
- SERVIN, F., FARINOTTI, R., HABERER, J.P., *et al.* (1993) Propofol infusion for maintenance of anesthesia in morbidly obese patients receiving nitrous oxide. A clinical and pharmacokinetic study. *Anesthesiology* vol. 78, n° 4, p. 657-665. [https://doi.org/10.1097/00000542-199304000-00008]
- SETOYAMA, K., SHINZATO, T., MISUMI, K., *et al.* (2003) Effects of propofol-sevoflurane anesthesia on the maternal and fetal hemodynamics blood gases, and uterine activity in pregnant goats. *The journal of veterinary medical science* vol. 65, n° 10, p. 1075-1081. [https://doi.org/10.1292/jvms.65.1075]
- SEZER, A., MEMİŞ, D., USTA, U., *et al.* (2010) The effect of dexmedetomidine on liver histopathology in a rat sepsis model: an experimental pilot study. *Ulusal travma ve acil cerrahi dergisi = Turkish journal of trauma & emergency surgery: TJTES* vol. 16, n° 2, p. 108-112.
- SHARMA, P., SINGH, S., SHARMA, B.C., *et al.* (2011) Propofol sedation during endoscopy in patients with cirrhosis, and utility of psychometric tests and critical flicker frequency in assessment of recovery from sedation. *Endoscopy* vol. 43, n° 5, p. 400-405. [https://doi.org/10.1055/s-0030-1256182]
- SHARMA, R., KUMAR, A., SHARMA, S., *et al.* (2014) Comparison of xylazine and dexmedetomidine as a premedicant for general anaesthesia in dogs. *Indian journal of animal sciences* vol. 84, p. 8-12.
- SHIGA, Y., MINAMI, K., UEZONO, Y., *et al.* (2003) Effects of the intravenously administered anaesthetics ketamine, propofol, and thiamylal on the cortical renal blood flow in rats. *Pharmacology* vol. 68, n° 1, p. 17-23. [https://doi.org/10.1159/000068728]
- SHIOYA, N., ISHIBE, Y., SHIBATA, S., *et al.* (2011) Green urine discoloration due to propofol infusion: a case report. *Case reports in emergency medicine* vol. 2011, p. 242514. [https://doi.org/10.1155/2011/242514]
- SHORE, J.M., SILVERMAN, A., SIEGEL, M., *et al.* (1971) Direct observations of the canine sphincter of Oddi. *Annals of surgery* vol. 174, n° 2, p. 264. [https://doi.org/10.1097/00000658-197108000-00013]
- SHYU, W.C., MORGENTHIEN, E.A., BARBHAIYA, R.H. (1996) Pharmacokinetics of butorphanol nasal spray in patients with renal impairment. *British journal of clinical pharmacology* vol. 41, n° 5, p. 397-402. [https://doi.org/10.1046/j.1365-2125.1996.03327.x]
- SICA, D.A. (2003) Pharmacotherapy in congestive heart failure: drug absorption in the management of congestive heart failure: loop diuretics. *Congestive heart failure (Greenwich, Conn.)* vol. 9, n° 5, p. 287-292. [https://doi.org/10.1111/j.1527-5299.2003.02399.x]
- SIMONS, P.J., COCKSHOTT, I.D., DOUGLAS, E.J., *et al.* (1988) Disposition in male volunteers of a subanaesthetic intravenous dose of an oil in water emulsion of <sup>14</sup>C-propofol. *Xenobiotica; the aate of foreign compounds in biological systems* vol. 18, n° 4, p. 429-440. [https://doi.org/10.3109/00498258809041679]
- SIMPSON, J.W., ANDERSON, R.S., MARKWELL, P. (1993) *Clinical nutrition of the dog and cat.* Wiley.
- SINGH, S., PRAKASH, Y.S., LINNEBERG, A., *et al.* (2013) Insulin and the lung: connecting asthma and metabolic syndrome. *Journal of allergy* vol. 2013, p. 627384. [https://doi.org/10.1155/2013/627384]
- SINNER, B., GRAF, B.M. (2008) Ketamine. *Handbook of experimental pharmacology* n° 182, p. 313-333. [https://doi.org/10.1007/978-3-540-74806-9\_15]
- SLINGSBY, L.S., MURRELL, J.C., TAYLOR, P.M. (2012) Buprenorphine in combination with naloxone at a ratio of 15:1 does not enhance antinociception from buprenorphine in healthy cats. *Veterinary journal (London, England: 1997)* vol. 192, n° 3, p. 523-524. [https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2011.09.008]
- SLINGSBY, L.S., TAYLOR, P.M., MONROE, T. (2009) Thermal antinociception after dexmedetomidine administration in cats: a comparison between intramuscular and oral transmucosal administration. *Journal of feline medicine and surgery* vol. 11, n° 10, p. 829-834. [https://doi.org/10.1016/j.jfms.2009.03.009]

- 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. *Veterinary anaesthesia and analgesia* vol. 38, n° 6, p. 584-593. [<https://doi.org/10.1111/j.1467-2995.2011.00656.x>]
- SMITH AA, POSNER LP, GOLDSTEIN RE, *et al.* (2004) Evaluation of the effects of premedication on gastroduodenoscopy in cats. *Journal of the american veterinary medical association* vol. 225, n° 4, p. 540-544. [<https://doi.org/10.2460/javma.2004.225.540>]
- SMITH, F.O. (2012) Guide to emergency interception during parturition in the dog and cat. *The veterinary clinics of north america. Small animal practice* vol. 42, n° 3, p. 489-499, vi. [<https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2012.02.001>]
- SMITH, L.J., YU, J.K., BJORLING, D.E., *et al.* (2001) Effects of hydromorphone or oxymorphone, with or without acepromazine, on preanesthetic sedation, physiologic values, and histamine release in dogs. *Journal of the american veterinary medical association* vol. 218, n° 7, p. 1101-1105. [<https://doi.org/10.2460/javma.2001.218.1101>]
- SMITH PA, MORAN TD (2001) The nociceptin receptor as a potential target in drug design. *Drug news & perspectives* vol. 14, n° 6, p. 33-345.
- SNYDER, C.J., SNYDER, L.B.C. (2013) Effect of mepivacaine in an infraorbital nerve block on minimum alveolar concentration of isoflurane in clinically normal anesthetized dogs undergoing a modified form of dental dolorimetry. *Journal of the american veterinary medical association* vol. 242, n° 2, p. 199-204. [<https://doi.org/10.2460/javma.242.2.199>]
- SNYDER, L.B.C., JOHNSON, R.A. (Éd.) (2015) Canine and feline anesthesia and co-existing disease. Ames, Iowa, Wiley Blackwell.
- SOARES, J.H.N., BROSAN, R.J., FUKUSHIMA, F.B., *et al.* (2012) Solubility of haloether anesthetics in human and animal blood. *Anesthesiology* vol. 117, n° 1, p. 48-55. [<https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3182557cc9>]
- SOCIÉTÉ FRANÇAISE D'ANESTHÉSIE ET DE RÉANIMATION (2024) Information médicale sur l'anesthésie - La SFAR. *Société française d'anesthésie et de réanimation*. [<https://sfar.org/pour-le-grand-public/information-medecale-sur-lanesthesie/>] (consulté le 09/10/2023).
- SOLIMAN, M.G., BRINDLE, G.F., KUSTER, G. (1975) Response to hypercapnia under ketamine anaesthesia. *Canadian anaesthetists' society journal* vol. 22, n° 4, p. 486-494. [<https://doi.org/10.1007/BF03004864>]
- SOLLAZZI, L., MODESTI, C., VITALE, F., *et al.* (2009) Preinductive use of clonidine and ketamine improves recovery and reduces postoperative pain after bariatric surgery. *Surgery for obesity and related diseases* vol. 5, n° 1, p. 67-71. [<https://doi.org/10.1016/j.soard.2008.09.018>]
- SOLLAZZI, L., PERILLI, V., MODESTI, C., *et al.* (2001) Volatile anesthesia in bariatric surgery. *Obesity surgery* vol. 11, n° 5, p. 623-626. [<https://doi.org/10.1381/09608920160557138>]
- SOUZA, S.S., INTELISANO, T.R., DE BIAGGI, C.P., *et al.* (2010) Cardiopulmonary and isoflurane-sparing effects of epidural or intravenous infusion of dexmedetomidine in cats undergoing surgery with epidural lidocaine. *Veterinary anaesthesia and analgesia* vol. 37, n° 2, p. 106-115. [<https://doi.org/10.1111/j.1467-2995.2009.00512.x>]
- STEAGALL, P.V.M., MANTOVANI, F.B., TAYLOR, P.M., *et al.* (2009) Dose-related antinociceptive effects of intravenous buprenorphine in cats. *Veterinary journal (London, England: 1997)* vol. 182, n° 2, p. 203-209. [<https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2008.06.017>]
- STEAGALL, P.V.M., PELLIGAND, L., GIORDANO, T., *et al.* (2013) Pharmacokinetic and pharmacodynamic modelling of intravenous, intramuscular and subcutaneous buprenorphine in conscious cats. *Veterinary anaesthesia and analgesia* vol. 40, n° 1, p. 83-95. [<https://doi.org/10.1111/j.1467-2995.2012.00779.x>]
- STEFFEN, F., GRASMUECK, S. (2000) Propofol for treatment of refractory seizures in dogs and a cat with intracranial disorders. *The journal of small animal practice* vol. 41, n° 11, p. 496-499. [<https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2000.tb03971.x>]
- STEFFEY, E.P., HOWLAND, D. (1978) Potency of enflurane in dogs: comparison with halothane and isoflurane. *American journal of veterinary research* vol. 39, n° 4, p. 573-577.
- STEFFEY, E.P., HOWLAND, D. (1977) Isoflurane potency in the dog and cat. *American journal of veterinary research* vol. 38, n° 11, p. 1833-1836.



- STEIN, C., MACHELSKA, H., SCHÄFER, M. (2001) Peripheral analgesic and antiinflammatory effects of opioids. *Zeitschrift für rheumatologie* vol. 60, n° 6, p. 416-424. [<https://doi.org/10.1007/s003930170004>]
- STEPHAN DD, VESTRE WA, STILES J, *et al.* (2003) Changes in intraocular pressure and pupil size following intramuscular administration of hydromorphone hydrochloride and acepromazine in clinically normal dogs. *Veterinary ophthalmology* vol. 6, n° 1, p. 73-76. [<https://doi.org/10.1046/j.1463-5224.2003.t01-1-00273.x>]
- STEPIEN, R.L., BONAGURA, J.D., BEDNARSKI, R.M., *et al.* (1995) Cardiorespiratory effects of acepromazine maleate and buprenorphine hydrochloride in clinically normal dogs. *American journal of veterinary research* vol. 56, n° 1, p. 78-84.
- STONE, P.A., MACINTYRE, P.E., JARVIS, D.A. (1993) Norpethidine toxicity and patient controlled analgesia. *British journal of anaesthesia* vol. 71, n° 5, p. 738-740. [<https://doi.org/10.1093/bja/71.5.738>]
- STONEHAM, A.E., GRAHAM, J., ROZANSKI, E.A., *et al.* (2006) Pregnancy-associated congestive heart failure in a cat. *Journal of the american animal hospital association* vol. 42, n° 6, p. 457-461. [<https://doi.org/10.5326/0420457>]
- STRIGO, I.A., DUNCAN, G.H., BUSHNELL, C.M., *et al.* (2005) The effects of racemic ketamine on painful stimulation of skin and viscera in human subjects. *Pain* vol. 113, n° 3, p. 255-264. [<https://doi.org/10.1016/j.pain.2004.10.023>]
- STRUNIN, L., STRUNIN, J.M., KNIGHTS, K.M., *et al.* (1977) Metabolism of <sup>14</sup>C-labelled alphaxalone in man. *British journal of anaesthesia* vol. 49, n° 6, p. 609-614. [<https://doi.org/10.1093/bja/49.6.609>]
- STURTEVANT, F.M., DRILL, V.A. (1957) Tranquilizing drugs and morphine-mania in cats. *Nature* vol. 179, n° 4572, p. 1253. [<https://doi.org/10.1038/1791253a0>]
- SUGIYAMA, K., MUTEKI, T. (1994) Local anesthetics depress the calcium current of rat sensory neurons in culture. *Anesthesiology* vol. 80, n° 6, p. 1369-1378. [<https://doi.org/10.1097/00000542-199406000-00025>]
- SUN, H., FRASSETTO, L., BENET, L.Z. (2006) Effects of renal failure on drug transport and metabolism. *Pharmacology & therapeutics* vol. 109, n° 1-2, p. 1-11. [<https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2005.05.010>]
- SUNZEL, M., PAALZOW, L., BERGGREN, L., *et al.* (1988) Respiratory and cardiovascular effects in relation to plasma levels of midazolam and diazepam. *British journal of clinical pharmacology* vol. 25, n° 5, p. 561-569.
- SWARUP, S., AHMED, I., GRIGOROVA, Y., *et al.* (2024) Metabolic syndrome. In *Statpearls*. Treasure Island (FL), StatPearls Publishing.
- SZETO, H.H., INTURRISI, C.E., HOUDE, R., *et al.* (1977) Accumulation of normeperidine, an active metabolite of meperidine, in patients with renal failure of cancer. *Annals of internal medicine* vol. 86, n° 6, p. 738-741. [<https://doi.org/10.7326/0003-4819-86-6-738>]
- TAIVAINEN, T., TUOMINEN, M., ROSENBERG, P.H. (1990) Influence of obesity on the spread of spinal analgesia after injection of plain 0.5% bupivacaine at the L3-4 or L4-5 interspace. *British journal of anaesthesia* vol. 64, n° 5, p. 542-546. [<https://doi.org/10.1093/bja/64.5.542>]
- TAKESHITA, H., OKUDA, Y., SARI, A. (1972) The effects of ketamine on cerebral circulation and metabolism in man. *Anesthesiology* vol. 36, n° 1, p. 69-75. [<https://doi.org/10.1097/00000542-197201000-00013>]
- TAKITA, A., MASUI, K., KAZAMA, T. (2007) On-line monitoring of end-tidal propofol concentration in anesthetized patients. *Anesthesiology* vol. 106, n° 4, p. 659-664. [<https://doi.org/10.1097/01.anes.0000264745.63275.59>]
- TAKIZAWA, Daisuke, HIRAOKA, H., GOTO, F., *et al.* (2005) Human kidneys play an important role in the elimination of propofol. *Anesthesiology* vol. 102, n° 2, p. 327-330. [<https://doi.org/10.1097/00000542-200502000-00014>]
- TAKIZAWA, D., SATO, E., HIRAOKA, H., *et al.* (2005) Changes in apparent systemic clearance of propofol during transplantation of living related donor liver. *British journal of anaesthesia* vol. 95, n° 5, p. 643-647. [<https://doi.org/10.1093/bja/aei243>]
- TALUKDER, Md.H., HIKASA, Y. (2009) Diuretic effects of medetomidine compared with xylazine in healthy dogs. *Canadian Journal of veterinary research* vol. 73, n° 3, p. 224-236.

- TAMURA, J., ISHIZUKA, T., FUKUI, S., *et al.* (2015) The pharmacological effects of the anesthetic alfaxalone after intramuscular administration to dogs. *The journal of veterinary medical science* vol. 77, n° 3, p. 289-296. [<https://doi.org/10.1292/jvms.14-0368>]
- TANELIAN, D.L., KOSEK, P., MODY, I., *et al.* (1993) The role of the GABA<sub>A</sub> receptor/chloride channel complex in anesthesia. *Anesthesiology* vol. 78, n° 4, p. 757-776. [<https://doi.org/10.1097/00000542-199304000-00020>]
- TARR, L., OPPENHEIMER, B.S., SAGER, R.V. (1933) The circulation time in various clinical conditions determined by the use of sodium dehydrocholate. *American heart journal* vol. 8, n° 6, p. 766-786. [[https://doi.org/10.1016/S0002-8703\(33\)90139-8](https://doi.org/10.1016/S0002-8703(33)90139-8)]
- TAVARES, D.C., SOUZA, F.F., OLIVAES, C.G., *et al.* (2014) Congestão esplênica associada a aplicação de acepromazina em cães. *Brazilian journal of veterinary research and animal science* vol. 51, n° 4, p. 304. [<https://doi.org/10.11606/issn.1678-4456.v51i4p304-308>]
- TAYLOR, P.A., TOWEY, R.M. (1971) Ketamine anaesthesia. *British medical journal* vol. 3, n° 5771, p. 432. [<https://doi.org/10.1136/bmj.3.5771.432-a>]
- TAYLOR, P.M., KIRBY, J.J., ROBINSON, C., *et al.* (2010) A prospective multi-centre clinical trial to compare buprenorphine and butorphanol for postoperative analgesia in cats. *Journal of feline medicine and surgery* vol. 12, n° 4, p. 247-255. [<https://doi.org/10.1016/j.jfms.2009.09.004>]
- TAYLOR, P.M., ROBERTSON, S.A., DIXON, M.J., *et al.* (2001) Morphine, pethidine and buprenorphine disposition in the cat. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics* vol. 24, n° 6, p. 391-398. [<https://doi.org/10.1046/j.1365-2885.2001.368goblin.x>]
- TEGEDER, I., LÖTSCH, J., GEISLINGER, G. (1999) Pharmacokinetics of opioids in liver disease. *Clinical pharmacokinetics* vol. 37, n° 1, p. 17-40. [<https://doi.org/10.2165/00003088-199937010-00002>]
- TERRIET, M.F., DESOUZA, G.J., JACOBS, J.S., *et al.* (2000) Which is most pungent: isoflurane, sevoflurane or desflurane? *British journal of anaesthesia* vol. 85, n° 2, p. 305-307. [<https://doi.org/10.1093/bja/85.2.305>]
- TETZLAFF, J.E. (2010) Cousins and Bridenbaugh's Neural Blockade in Clinical Anesthesia and Pain Medicine. *Mayo clinic proceedings* vol. 85, n° 7, p. e51. [<https://doi.org/10.4065/mcp.2010.0230>]
- THOMPSON DR (2001) Narcotic analgesic effects on the sphincter of Oddi: a review of the data and therapeutic implications in treating pancreatitis. *The american journal of gastroenterology* vol. 96, n° 4, p. 1266-1272. [<https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2001.03536.x>]
- THOMPSON, W.L., WALTON, R.P. (1964) Elevation of plasma histamine levels in the dog following administration of muscle relaxants, opiates and macromolecular polymers. *The journal of pharmacology and experimental therapeutics* vol. 143, p. 131-136.
- THOMSON, I.A., FITCH, W., CAMPBELL, D., *et al.* (1988) Effects of ketamine on liver blood flow and hepatic oxygen consumption. Studies in the anaesthetised greyhound. *Acta anaesthesiologica scandinavica* vol. 32, n° 1, p. 10-14. [<https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.1988.tb02677.x>]
- THOMSON, I.A., FITCH, W., HUGHES, R.L., *et al.* (1986) Effects of certain i.v. anaesthetics on liver blood flow and hepatic oxygen consumption in the greyhound. *British journal of anaesthesia* vol. 58, n° 1, p. 69-80. [<https://doi.org/10.1093/bja/58.1.69>]
- THÖRN, M., FINNSTRÖM, N., LUNDGREN, S., *et al.* (2005) Cytochromes P450 and MDR1 mRNA expression along the human gastrointestinal tract. *British journal of clinical pharmacology* vol. 60, n° 1, p. 54-60. [<https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2005.02389.x>]
- TOBIAS, K.M., MARIONI-HENRY, K., WAGNER, R. (2006) A retrospective study on the use of acepromazine maleate in dogs with seizures. *Journal of the american animal hospital association* vol. 42, n° 4, p. 283-289. [<https://doi.org/10.5326/0420283>]
- TODD, M.M., DRUMMOND, J.C. (1984) A comparison of the cerebrovascular and metabolic effects of halothane and isoflurane in the cat. *Anesthesiology* vol. 60, n° 4, p. 276-282. [<https://doi.org/10.1097/00000542-198404000-00002>]
- TOPAL, A., GÜL, N., ILÇÖL, Y., *et al.* (2003) Hepatic effects of halothane, isoflurane or sevoflurane anaesthesia in dogs. *Journal of veterinary medicine. A, physiology, pathology, clinical medicine* vol. 50, n° 10, p. 530-533. [<https://doi.org/10.1111/j.1439-0442.2004.00589.x>]

- TORRI, G., CASATI, A., ALBERTIN, A., *et al.* (2001) Randomized comparison of isoflurane and sevoflurane for laparoscopic gastric banding in morbidly obese patients. *Journal of clinical anesthesia* vol. 13, n° 8, p. 565-570. [[https://doi.org/10.1016/S0952-8180\(01\)00330-0](https://doi.org/10.1016/S0952-8180(01)00330-0)]
- TRANQUILLI, W.J., LEMKE, K.A., WILLIAMS, L.L., *et al.* (1992) Flumazenil efficacy in reversing diazepam or midazolam overdose in dogs. *J. Vet. Anesth.* vol. 19, p. 65-68.
- TRAYHURN, P. (2013) Hypoxia and adipose tissue function and dysfunction in obesity. *Physiological reviews* vol. 93, n° 1, p. 1-21. [<https://doi.org/10.1152/physrev.00017.2012>]
- TRONCY, E., JUNOT, S., KEROACK, S., *et al.* (2002) Results of preemptive epidural administration of morphine with or without bupivacaine in dogs and cats undergoing surgery: 265 cases (1997-1999). *Journal of the american veterinary medical association* vol. 221, n° 5, p. 666-672. [<https://doi.org/10.2460/javma.2002.221.666>]
- TVARIJONAVICIUTE, A., CERON, J.J., HOLDEN, S.L., *et al.* (2012) Obesity-related metabolic dysfunction in dogs: a comparison with human metabolic syndrome. *BMC veterinary research* vol. 8, p. 147. [<https://doi.org/10.1186/1746-6148-8-147>]
- UELAND, K., HANSEN, J.M. (1969) Maternal cardiovascular dynamics. II. Posture and uterine contractions. *American journal of obstetrics and gynecology* vol. 103, n° 1, p. 1-7. [[https://doi.org/10.1016/s0002-9378\(16\)34333-2](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(16)34333-2)]
- UELAND, K., PARER, J.T. (1966) Effects of estrogens on the cardiovascular system of the ewe. *American journal of obstetrics and gynecology* vol. 96, n° 3, p. 400-406. [[https://doi.org/10.1016/0002-9378\(66\)90243-2](https://doi.org/10.1016/0002-9378(66)90243-2)]
- UPPAL, N.N., JHAVERI, M., HONG, S., *et al.* (2021) Local anesthetics for the Nephrologist. *Clinical kidney journal* vol. 15, n° 2, p. 186-193. [<https://doi.org/10.1093/ckj/sfab121>]
- VALVERDE, A., CANTWELL, S., HERNÁNDEZ, J., *et al.* (2004) Effects of acepromazine on the incidence of vomiting associated with opioid administration in dogs. *Veterinary anaesthesia and analgesia* vol. 31, n° 1, p. 40-45. [<https://doi.org/10.1111/j.1467-2995.2004.00128.x>]
- VAN DER KLEJIN, E., VAN ROSSUM, J.M., MUSKENS, E.T., *et al.* (1971) Pharmacokinetics of diazepam in dogs, mice and humans. *Acta pharmacologica et toxicologica* vol. 29 Suppl 3, p. 109-127. [<https://doi.org/10.1111/j.1600-0773.1971.tb03291.x>]
- VAN DYKE, R.A. (1982) Hepatic centrilobular necrosis in rats after exposure to halothane, enflurane, or isoflurane. *Anesthesia and analgesia* vol. 61, n° 10, p. 812-819.
- VENG-PEDERSEN, P., WILHELM, J.A., ZAKSZEWSKI, T.B., *et al.* (1995) Duration of opioid antagonism by nalmefene and naloxone in the dog: an integrated pharmacokinetic/pharmacodynamic comparison. *Journal of pharmaceutical sciences* vol. 84, n° 9, p. 1101-1106. [<https://doi.org/10.1002/jps.2600840913>]
- VERBEECK, R.K. (2008) Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with hepatic dysfunction. *European journal of clinical pharmacology* vol. 64, n° 12, p. 1147-1161. [<https://doi.org/10.1007/s00228-008-0553-z>]
- VERBEECK, R.K., MUSUAMBA, F.T. (2009) Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with renal dysfunction. *European journal of clinical pharmacology* vol. 65, n° 8, p. 757-773. [<https://doi.org/10.1007/s00228-009-0678-8>]
- VERKEST, K.R. (2014) Is the metabolic syndrome a useful clinical concept in dogs? A review of the evidence. *Veterinary journal (London, England: 1997)* vol. 199, n° 1, p. 24-30. [<https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2013.09.057>]
- VERKEST, K.R., FLEEMAN, L.M., MORTON, J.M., *et al.* (2011) Compensation for obesity-induced insulin resistance in dogs: assessment of the effects of leptin, adiponectin, and glucagon-like peptide-1 using path analysis. *Domestic animal endocrinology* vol. 41, n° 1, p. 24-34. [<https://doi.org/10.1016/j.domaniend.2011.02.001>]
- VETCOMPENDIUM, B.-C. (2024) Butorphanol | VetCompendium. In *Info pharmacothérapeutiques*. [<https://www.vetcompendium.be/fr/node/3550>] (consulté le 04/09/2024).
- VIRTANEN, R. (1989) Pharmacological profiles of medetomidine and its antagonist, atipamezole. *Acta veterinaria scandinavica. Supplementum* vol. 85, p. 29-37.
- VREE, T.B., BAARS, A.M., BOOIJ, L.H., *et al.* (1981) Simultaneous determination and pharmacokinetics of midazolam and its hydroxymetabolites in plasma and urine of man and dog by means of high-performance liquid chromatography. *Arzneimittel-Forschung* vol. 31, n° 12a, p. 2215-2219.

- WAGENER, G., BRENTJENS, T.E. (2010) Anesthetic concerns in patients presenting with renal failure. *Anesthesiology clinics* vol. 28, n° 1, p. 39-54. [https://doi.org/10.1016/j.anclin.2010.01.006]
- WAI, M.S.M., CHAN, W.M., ZHANG, A.Q., *et al.* (2012) Long-term ketamine and ketamine plus alcohol treatments produced damages in liver and kidney. *Human & experimental toxicology* vol. 31, n° 9, p. 877-886. [https://doi.org/10.1177/0960327112436404]
- WAKITA, M., KOTANI, N., NONAKA, K., *et al.* (2013) Effects of propofol on GABAergic and glutamatergic transmission in isolated hippocampal single nerve-synapse preparations. *European journal of pharmacology* vol. 718, n° 1-3, p. 63-73. [https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2013.09.018]
- WALLACE, D.H., CURRIE, J.M., GILSTRAP, L.C., *et al.* (1992) Indirect sonographic guidance for epidural anesthesia in obese pregnant patients. *Regional anesthesia* vol. 17, n° 4, p. 233-236.
- WALLENSTEIN, M.C., WANG, S.C. (1979) Mechanism of morphine-induced mydriasis in the cat. *The american journal of physiology* vol. 236, n° 5, p. R292-296. [https://doi.org/10.1152/ajpregu.1979.236.5.R292]
- WANG, J., ZHANG, W., ZHANG, C. (2019) Versatile fabrication of anisotropic and superhydrophobic aerogels for highly selective oil absorption. *Carbon* vol. 155, p. 16-24. [https://doi.org/10.1016/j.carbon.2019.08.049]
- WARLTIER, D.C., PAGEL, P.S. (1992) Cardiovascular and respiratory actions of desflurane: is desflurane different from isoflurane? *Anesthesia and analgesia* vol. 75, n° 4 Suppl, p. S17-29; discussion S29-31.
- WARNE, L.N., BETHS, T., WHITTEM, T., *et al.* (2015) A review of the pharmacology and clinical application of alfaxalone in cats. *The veterinary journal* vol. 203, n° 2, p. 141-148. [https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2014.12.011]
- WATERMAN, A.E. (1983) Influence of premedication with xylazine on the distribution and metabolism of intramuscularly administered ketamine in cats. *Research in Veterinary Science* vol. 35, n° 3, p. 285-290. [https://doi.org/10.1016/S0034-5288(18)32020-4]
- WAXMAN, K., SHOEMAKER, W.C., LIPPMANN, M. (1980) Cardiovascular effects of anesthetic induction with ketamine. *Anesthesia and analgesia* vol. 59, n° 5, p. 355-358.
- WEBSTER, C.R.L., CENTER, S.A., CULLEN, J.M., *et al.* (2019) ACVIM consensus statement on the diagnosis and treatment of chronic hepatitis in dogs. *Journal of veterinary internal medicine* vol. 33, n° 3, p. 1173-1200. [https://doi.org/10.1111/jvim.15467]
- WEGNER, K., HORAIS, K.A., TOZIER, N.A., *et al.* (2008) Development of a canine nociceptive thermal escape model. *Journal of neuroscience methods* vol. 168, n° 1, p. 88-97. [https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2007.09.019]
- WEIL, A.B. (2010) Anesthesia for patients with renal/hepatic disease. *Topics in companion animal medicine* vol. 25, n° 2, p. 87-91. [https://doi.org/10.1053/j.tcam.2009.12.002]
- WEISKOPF, R.B., CAHALAN, M.K., EGER, E.I., *et al.* (1991) Cardiovascular actions of desflurane in normocarbic volunteers. *Anesthesia and analgesia* vol. 73, n° 2, p. 143-156.
- WHITE, P.F., WAY, W.L., TREVOR, A.J. (1982) Ketamine--its pharmacology and therapeutic uses. *Anesthesiology* vol. 56, n° 2, p. 119-136. [https://doi.org/10.1097/00000542-198202000-00007]
- WHITTEM, T., PASLOSKE, K.S., HEIT, M.C., *et al.* (2008) The pharmacokinetics and pharmacodynamics of alfaxalone in cats after single and multiple intravenous administration of Alfaxan at clinical and supraclinical doses. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics* vol. 31, n° 6, p. 571-579. [https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.2008.00998.x]
- WHITWAM, J.G. (1995) Flumazenil and midazolam in anaesthesia. *Acta anaesthesiologica scandinavica. Supplementum* vol. 108, p. 15-22. [https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.1995.tb04375.x]
- WIESE, A.J., BARTER, L.S., ILKIW, J.E., *et al.* (2012) Cardiovascular and respiratory effects of incremental doses of dopamine and phenylephrine in the management of isoflurane-induced hypotension in cats with hypertrophic cardiomyopathy. *American journal of veterinary research* vol. 73, n° 6, p. 908-916. [https://doi.org/10.2460/ajvr.73.6.908]

- WIJESINGHE, M., WILLIAMS, M., PERRIN, K., *et al.* (2011) The effect of supplemental oxygen on hypercapnia in subjects with obesity-associated hypoventilation: a randomized, crossover, clinical study. *Chest* vol. 139, n° 5, p. 1018-1024. [<https://doi.org/10.1378/chest.10-1280>]
- WIKLUND, C.U., LIM, S., LINDSTEN, U., *et al.* (1999) Relaxation by sevoflurane, desflurane and halothane in the isolated guinea-pig trachea via inhibition of cholinergic neurotransmission. *British journal of anaesthesia* vol. 83, n° 3, p. 422-429. [<https://doi.org/10.1093/bja/83.3.422>]
- WILHELM, J.A., VENG-PEDERSEN, P., ZAKSZEWSKI, T.B., *et al.* (1995) Duration of opioid antagonism by nalmefene and naloxone in the dog. A nonparametric pharmacodynamic comparison based on generalized cross-validated spline estimation. *International journal of clinical pharmacology and therapeutics* vol. 33, n° 10, p. 540-545.
- WILKIE, D.A., KIRBY, R. (1988) Methemoglobinemia associated with dermal application of benzocaine cream in a cat. *Journal of the american veterinary medical association* vol. 192, n° 1, p. 85-86.
- WILLIAMS, B.R., KIM, J. (2003) Cardiovascular drug therapy in the elderly: theoretical and practical considerations. *Drugs & aging* vol. 20, n° 6, p. 445-463. [<https://doi.org/10.2165/00002512-200320060-00004>]
- WILSON, J., DOHERTY, T.J., EGGER, C.M., *et al.* (2008) Effects of intravenous lidocaine, ketamine, and the combination on the minimum alveolar concentration of sevoflurane in dogs. *Veterinary anaesthesia and analgesia* vol. 35, n° 4, p. 289-296. [<https://doi.org/10.1111/j.1467-2995.2007.00389.x>]
- WINSNES, M., JEPPSSON, R., SJÖBERG, B. (1981) Diazepam adsorption to infusion sets and plastic syringes. *Acta anaesthesiologica scandinavica* vol. 25, n° 2, p. 93-96. [<https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.1981.tb01615.x>]
- WONG, D.H., JENKINS, L.C. (1974) An experimental study of the mechanism of action of ketamine on the central nervous system. *Canadian anaesthetists' society journal* vol. 21, n° 1, p. 57-67. [<https://doi.org/10.1007/BF03004579>]
- WOUTERS, P.F., VAN DE VELDE, M.A., MARCUS, M.A., *et al.* (1995) Hemodynamic changes during induction of anesthesia with etanolone and propofol in dogs. *Anesthesia and analgesia* vol. 81, n° 1, p. 125-131. [<https://doi.org/10.1097/00000539-199507000-00025>]
- XIONG, Z., STRICHARTZ, G.R. (1998) Inhibition by local anesthetics of Ca<sup>2+</sup> channels in rat anterior pituitary cells. *European journal of pharmacology* vol. 363, n° 1, p. 81-90. [[https://doi.org/10.1016/s0014-2999\(98\)00769-9](https://doi.org/10.1016/s0014-2999(98)00769-9)]
- YAMANAKA, T., OKU, K., KOYAMA, H., *et al.* (2001) Time-related changes of the cardiovascular system during maintenance anesthesia with sevoflurane and isoflurane in horses. *The journal of veterinary medical science* vol. 63, n° 5, p. 527-532. [<https://doi.org/10.1292/jvms.63.527>]
- YAMASHITA, A., MATSUMOTO, M., MATSUMOTO, S., *et al.* (2003) A comparison of the neurotoxic effects on the spinal cord of tetracaine, lidocaine, bupivacaine, and ropivacaine administered intrathecally in rabbits. *Anesthesia and analgesia* vol. 97, n° 2, p. 512-519. [<https://doi.org/10.1213/01.ANE.0000068885.78816.5B>]
- YANG, S., ABRAHAMS, M.S., HURN, P.D., *et al.* (2011) Local anesthetic Schwann cell toxicity is time and concentration dependent. *Regional anesthesia and pain medicine* vol. 36, n° 5, p. 444-451. [<https://doi.org/10.1097/AAP.0b013e318228c835>]
- YE, J., GAO, Z., YIN, J., *et al.* (2007) Hypoxia is a potential risk factor for chronic inflammation and adiponectin reduction in adipose tissue of ob/ob and dietary obese mice. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism* vol. 293, n° 4, p. E1118-1128. [<https://doi.org/10.1152/ajpendo.00435.2007>]
- YING, S.-W., GOLDSTEIN, P.A. (2005) Propofol suppresses synaptic responsiveness of somatosensory relay neurons to excitatory input by potentiating GABA(A) receptor chloride channels. *Molecular pain* vol. 1, p. 2. [<https://doi.org/10.1186/1744-8069-1-2>]
- YORAN, C., YELLIN, E.L., BECKER, R.M., *et al.* (1979) Dynamic aspects of acute mitral regurgitation: effects of ventricular volume, pressure and contractility on the effective regurgitant orifice area. *Circulation* vol. 60, n° 1, p. 170-176. [<https://doi.org/10.1161/01.cir.60.1.170>]

- YORGIN, P.D., THEODOROU, A.A., AL-UZRI, A., *et al.* (1997) Propylene glycol-induced proximal renal tubular cell injury. *American journal of kidney diseases: the official journal of the national kidney foundation* vol. 30, n° 1, p. 134-139. [[https://doi.org/10.1016/s0272-6386\(97\)90577-1](https://doi.org/10.1016/s0272-6386(97)90577-1)]
- YOSHIMURA, K., HORIUCHI, M., KONISHI, M., *et al.* (1993) Physical dependence on morphine induced in dogs via the use of miniosmotic pumps. *Journal of pharmacological and toxicological methods* vol. 30, n° 2, p. 85-95. [[https://doi.org/10.1016/1056-8719\(93\)90011-3](https://doi.org/10.1016/1056-8719(93)90011-3)]
- YOUNG, S.R., STOELTING, R.K., PETERSON, C., *et al.* (1975) Anesthetic biotransformation and renal function in obese patients during and after methoxyflurane or halothane anesthesia. *Anesthesiology* vol. 42, n° 4, p. 451-457. [<https://doi.org/10.1097/00000542-197504000-00015>]
- YOUNG-MCCAUGHAN, S., MIASKOWSKI, C. (2001) Definition of and mechanism for opioid-induced sedation. *Pain management nursing: official journal of the american society of pain management nurses* vol. 2, n° 3, p. 84-97. [<https://doi.org/10.1053/jpmn.2001.25012>]
- ZADINA JE, MARTIN-SCHILD S, GERALL AA, *et al.* (1999) Endomorphins: novel endogenous mu-opiate receptor agonists in regions of high mu-opiate receptor density. *Annals of the new york academy of sciences* vol. 897, p. 136-144. [<https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1999.tb07885.x>]
- ZAR, T., YUSUFZAI, I., SULLIVAN, A., *et al.* (2007) Acute kidney injury, hyperosmolality and metabolic acidosis associated with lorazepam. *Nature clinical practice. Nephrology* vol. 3, n° 9, p. 515-520. [<https://doi.org/10.1038/ncpneph0573>]
- ZHANG, J., NIU, S., ZHANG, H., *et al.* (2002) Oral mucosal absorption of midazolam in dogs is strongly pH dependent. *Journal of pharmaceutical sciences* vol. 91, n° 4, p. 980-982. [<https://doi.org/10.1002/jps.10079>]
- ZORAN, D.L., RIEDESEL, D.H., DYER, D.C. (1993) Pharmacokinetics of propofol in mixed-breed dogs and greyhounds. *American journal of veterinary research* vol. 54, n° 5, p. 755-760.
-



# Annexe 1

Annexe 1 – Tableau récapitulatif d'adaptation des doses anesthésiques pour l'ensemble des conditions pathologiques étudiées (« CI » : Contre-indiqué, « / » : Manque de données permettant de conclure)

	Doses usuelles	Insuffisance rénale		Insuffisance hépatique	Obésité	Gestation	Insuffisance cardiaque	
		Chien	Chat				MVD	CMH
Sédatifs & Myorelaxants	Phénothiazines	0,01-0,05 mg/kg	CI	Fortement diminué à CI	/	CI	Fortement diminué à CI	CI
	Acépromazine	0,1-0,5 mg/kg	Normal à diminué	Normal	Exclus: Normal (EBV) CFI: Diminué (EBV)	Normal	Normal	Normal
	Benzodiazépines	0,1-0,5 mg/kg	Fortement diminué à CI	Normal à diminué (CI si encéphalopathie hépatique)	Diminué	Diminué	Fortement diminué à CI	CI
Analgésiques	α2 agonistes	0-40 µg/kg	Fortement diminué à CI	Diminué	Diminué (EBV)	Normal (après naissance)	Normal à diminué	Normal à diminué
	Morphine	0,05-1 mg/kg	Fortement diminué à CI	Normal à diminuée	Diminué (EBV)	Normal (après naissance)	Normal à diminué	Normal
	Méthadone	0,05-1 mg/kg	Normal	Diminué	Diminué (EBV)	Normal (après naissance)	Normal	Normal
	Fentanyl	1-10 µg/kg	Exclus: Normal (CFI: Diminué)	Diminué	Diminué (EBV)	Normal	Normal	Normal
	Buprénorphine	10-20 µg/kg	Normal	Diminué	Diminué (EBV)	Normal	Normal	Normal
	Butorphanol	0,2-1 mg/kg	Normal à diminué	Diminué	Diminué (EBV)	Normal	Normal	Normal
	Antagonistes et agonistes partiels	Exclus: 1-2 mg/kg CFI: 40-80 µg/kg	Normal à diminué	Fortement diminué à CI	Fortement diminué à CI	Diminué (EBV)	Normal	Normal
Neurotiques	Lidocaïne	1-5 mg/kg	Normal	Normal	Normal (EBV)	Normal à diminué	Diminué	Diminué
	Propofol	1-5 mg/kg	Normal	Normal	Diminué (EBV)	Normal à diminué	Diminué	Diminué
	Alfaxalone	0,25-2 mg/kg	Normal	Normal	Diminué (EBV)	Normal à diminué	Normal à diminué	CI
	Kétamine	0,25-2 mg/kg	CI	Fortement diminué à CI	Normal à diminué	Normal à diminué	CI	CI
Agents de maintien	Isotflurane	1-3 MAC	Normal	Normal à diminuée	Normal (EBV)	Normal à diminué	Diminué	Diminué



# **Influence des différents états pathologiques sur la pharmacocinétique des molécules utilisées pour l'anesthésie des carnivores domestiques**

---

**AUTEUR : Arthur DE CAMPOS-BANDEIRA**

## **RÉSUMÉ :**

Ce travail a été réalisé dans le but d'examiner l'influence des différents états pathologiques sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamique des molécules anesthésiques utilisées chez les carnivores domestiques. En médecine vétérinaire, l'anesthésie est une pratique courante, mais les doses conventionnelles, définies pour des animaux en bonne santé, doivent être ajustées en présence de pathologies telles que l'obésité, la gestation, l'insuffisance cardiaque, hépatique ou rénale. Ces affections modifient de manière spécifique les processus d'absorption, de distribution, de métabolisation et d'élimination des anesthésiques en fonction de chaque classe de molécules, rendant nécessaire une adaptation précise des protocoles anesthésiques.

Pour mener cette étude, une revue approfondie de la littérature scientifique a été réalisée, associée à une analyse des données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des principales molécules anesthésiques. L'impact de chaque pathologie sur ces processus a été étudié pour chaque classe de molécules, afin de déterminer les ajustements nécessaires dans la pratique clinique. Un tableau récapitulatif a été élaboré, synthétisant les recommandations d'ajustement de doses pour chaque pathologie étudiée.

Les résultats montrent que les modifications induites par les pathologies varient considérablement selon la famille de molécules anesthésiques concernée. En l'absence de données spécifiques, la titration progressive des doses est recommandée comme méthode de référence, permettant d'ajuster la dose en fonction de la réponse clinique observée. Toutefois, bien que certaines avancées aient été réalisées, des recherches supplémentaires sont nécessaires pour fournir des recommandations plus complètes et précises.

## **MOTS CLÉS :**

ANESTHÉSIE, PHARMACOCINÉTIQUE, ADAPTATION PHARMACOLOGIQUE, CARNIVORES DOMESTIQUES, ETATS PATHOLOGIQUES, INSUFFISANCE RÉNALE, INSUFFISANCE HÉPATIQUE, INSUFFISANCE CARDIAQUE, GESTATION, OBÉSITÉ

## **JURY :**

Président : Pr VERWAERDE Patrick

Directeur de thèse : Pr KOHLHAUER Matthias

Examinatrice : Dr MAROTTO Stéphanie

# **Influence of different pathological states on the pharmacokinetics of molecules used for anesthesia in domestic carnivores**

---

**AUTHOR:** Arthur DE CAMPOS-BANDEIRA

## **SUMMARY:**

This work was carried out to examine the influence of different pathological conditions on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of anesthetic agents used in domestic carnivores. In veterinary medicine, anesthesia is a common practice, but conventional doses, defined for healthy animals, must be adjusted in the presence of conditions such as obesity, pregnancy, heart failure, liver failure, or kidney failure. These conditions specifically alter the processes of absorption, distribution, metabolism, and elimination of anesthetics depending on the class of drugs, making precise adjustments to anesthetic protocols necessary.

To conduct this study, an in-depth review of the scientific literature was undertaken, along with an analysis of the pharmacokinetic and pharmacodynamic data of the main anesthetic agents. The impact of each pathology on these processes was studied for each class of drugs, in order to determine the necessary adjustments in clinical practice. A summary table was developed, synthesizing the dose adjustment recommendations for each pathology studied.

The results show that the alterations induced by pathological conditions vary significantly depending on the family of anesthetic agents involved. In the absence of specific data, gradual dose titration is recommended as the reference method, allowing the dose to be adjusted based on the observed clinical response. However, while some advances have been made, further research is needed to provide more comprehensive and precise recommendations.

## **KEYWORDS:**

ANESTHESIA, PHARMACOKINETICS, PHARMACOLOGICAL ADJUSTMENT, DOMESTIC CARNIVORES, PATHOLOGICAL CONDITIONS, RENAL FAILURE, HEPATIC FAILURE, CARDIAC FAILURE, PREGNANCY, OBESITY

## **JURY:**

Chairperson: Pr VERWAERDE Patrick

Thesis Director: Pr KOHLHAUER Matthias

Reviewer: Dr MAROTTO Stéphanie