

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



Université Constantine 1
Institut des Sciences Vétérinaires

جامعة قسنطينة 1
معهد العلوم البيطرية



DEPARTEMENT : Médecine, chirurgie et reproduction animale

N° d'ordre : 03/ Mag /2014

Série : 02/ svet /2014

Mémoire

Présenté pour l'obtention du diplôme

de Magister en médecine vétérinaire

Option: URGENCES MEDICO-CHIRURGICALES

THEME

L'EFFET DE TROIS PROTOCOLES ANESTHESIQUES SUR
CERTAINS PARAMETRES BIOCHIMIQUES
(ETUDE EXPERIMENTALE SUR LES RATS DE LABORATOIRES)

Par : Mr.BOUGHERRA HEITHEM

Jury de soutenance

Président : Mr.BERERHI .H Grade Pr Universté Constantine 1

Rapporteur : Mr.BOUAZZIZ .O Grade MCA UniverstéConstantine 1

Examineur : Mr.BENAZZOUZ .M Grade MCA UniverstéConstantine 1

Examineur : Mr.BENSEGUNI .A Grade MCA UniverstéConstantine 1

ANNEE UNIVERSITAIRE : 2013 / 2014

Remerciements

Un grand merci,

A Monsieur le Docteur BOUAZZIZ OMAR

*Maitre de conférence de l'institut des sciences vétérinaires el Khroub
université Constantine 1*

Pour avoir encadré ma thèse et pour sa disponibilité

A Monsieur le Professeur BRERHA EL HACENE

*Directeur de l'institut des sciences vétérinaires el Khroub université
Constantine 1*

Pour m'avoir fait l'honneur de présider le jury de ma thèse

A Monsieur le Docteur BENAZZOUZ MUSTAFA

*Maitre de conférence de l'institut des sciences vétérinaires el Khroub
université Constantine 1*

Pour son aide et pour avoir accepté d'être membre du jury

*A Monsieur le Docteur BENSENON ABDERRAHMANE
Maitre de conférence de l'institut des sciences vétérinaires el Khroub
université Constantine 1*

Pour son aide et pour avoir accepté d'être membre du jury

*A tous mes collègues de l'urgences médico-chirurgicales et de
l'anatomie – anapath*

A ma famille et mes amis

Pour leur soutien inconditionnel...

DEDICACE

Je dédie ce travail

A mes parents

A mes frères et mes sœurs

A toute la famille

A mes collègues et mes amis

PREMIERE PARTIE : SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

INTRODUCTION

I-	L'ANESTHESIE GENERALE EN MEDECINE VETERINAIRE.....	01
I-1-	L'anesthésie vétérinaire : définitions.....	01
I-2-	Notions relatives à l'anesthésie.....	01
	• L'analgésie.....	01
	• La tranquillisation.....	01
	• La sédation.....	01
	• L'hypnose.....	01
	• La narcose.....	01
	• L'anesthésie générale.....	01
	• L'anesthésie générale chirurgicale.....	02
I-3-	Les indications de l'anesthésie en pratique vétérinaire.....	02
A-	La réalisation d'actes chirurgicaux.....	02
B-	La contention.....	02
C-	Le transport.....	02
II-	LA PREMEDICATION.....	03
II-1-	Les pré-anesthésiques et agents de la prémédication.....	04
	1- Les anticholinergiques.....	05
	2- Les tranquillisants.....	06
	a- Les tranquillisants mineurs.....	06
	b- Les tranquillisants majeurs.....	06
	1- Les phénothiazines.....	07
	2- Les butyrophénones.....	09
	3- Les analgésiques centraux.....	10
	4- Les analgésiques sédatifs : $\alpha 2$ agonistes.....	13
III-	LES ANESTHESIQUES INJECTABLES.....	17
III-1-	Les dissociatifs.....	17
	1-1 La kétamine.....	17
	▪ Association kétamine – benzodiazépines.....	19

▪ Association kétamine – acépromazine	20
▪ Association kétamine - $\alpha 2$ agonistes.....	20
1-2 Tilétamine – zolazépam.....	20
III-2 Les barbituriques.....	22
III-3 Le propofol.....	23
III-4 L'etomidate.....	24
IV- LES ANESTHESIQUES VOLATILS.....	25
IV-1 Les halogènes.....	26
1-1 L'halothane.....	27
1-2 L'isoflurane.....	28
1-3 L'enflurane.....	29
1-4 Le methoxyflurane	29
1-5 Le desflurane et le sevoflurane.....	30
IV-2 Le protoxyde d'azote (n2o).....	30
V- LES CARACTERISTIQUES DES MOLECULES UTILISEES DANS CETTE ETUDE	32
V-1 La kétamine.....	32
1-1 Propriétés physico-chimiques	32
▪ Pharmacocinétique	32
▪ Pharmacodynamique	32
1-2 Mode d'action de la kétamine	32
1-3 Les conséquences cardiovasculaires.....	33
1-4 Les conséquences respiratoires.....	34
1-5 Toxicité.....	34
1-6 Modalités d'utilisation de la kétamine.....	35
V-2 Tilétamine – zolazépam.....	35
VI- MODIFICATIONS BIOLOGIQUES INDUITES PAR L'ADMINISTRATION DE MEDICAMENTS ANESTHESIQUES.....	36
VI-1 Protocoles kétamine seule	38
• Modifications de l'hémogramme.....	38
• Modifications de la biochimie sanguine	38
• Modifications des résultats de l'hémostase	38

• Modifications hormonales.....	38
• Modifications d'un test fonctionnel.....	39
VI-2 Protocoles kétamine-diazépam.....	39
• Modifications de l'hémogramme.....	39
• Modifications de la biochimie sanguine	39
• Modifications des résultats de l'hémostase	40
• Modifications hormonales.....	40
VI-3 Protocoles tilétamine-zolazépam.....	40
• Modifications de l'hémogramme.....	40
• Modifications de la biochimie sanguine	41
• Modifications hormonales.....	41
VI-4 Protocoles acepromazine.....	41
• Modifications de l'hémogramme.....	41
• Modifications de la biochimie sanguine	41
• Modifications des résultats de l'hémostase	42
• Modifications d'un test fonctionnel : le test de tolérance au glucose....	42
VI-5 Protocoles xylazine.....	42
• Modifications de l'hémogramme.....	42
• Modifications de la biochimie sanguine	43
• Modifications hormonales.....	43
VI-6 Protocoles isoflurane.....	43
• Modifications de l'hémogramme.....	43
• Modifications de la biochimie sanguine	43
VII- UTILISATION DU RAT EN RECHERCHE BIOMEDICALE.....	44
VII-1 Importance.....	44
VII-2 Choix de l'animal	45
	47

DEXIEME PARTIE : ETUDE PRATIQUE

INTRODUCTION.....	47
Objectif de l'étude.....	47
MATERIEL ET METHODES.....	48
1 Matériels.....	48

2 Méthodes.....	50
2-1 Conduite d'élevage.....	50
2-2 Prélèvements sanguins	51
2-3 Gestion pré-analytique de sang prélevé.....	53
3. Procédure expérimentale utilisée.....	54
3-1 Protocoles anesthésiques.....	56
3-1-1- Molécules utilisées	57
3-1-2- Méthodes de prélèvement du sang.....	58
4. étude statistique.....	60
 RESULTATS.....	 61
1. Résultats des analyses biochimiques	62
1.1. Glucose	63
1. 2.Uree.....	65
1-3 CREATININE.....	67
1-4 ASAT.....	69
1-5 ALAT.....	71
1-6 PAL.....	73
DISCUSSION	74
CONCLUSION.....	78
 REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	 80
 ANNEXES	

LISTE DES PHOTOS

Photo 1 :	Rats de laboratoire de race <i>Rattus norvegicus</i> (albinos)	48
Photo 2 :	Cages en matière plastique ayant un couvercle en acier inoxydable	49
Photo 3 :	aliments granulés utilisés dans l'élevage	50
Photo 4 :	l'élevage des rats dans les cages	51
Photo 5 :	rat placé en décubitus dorsal pour la ponction cardiaque	52
Photo 6 :	Tubes Héparinés utilisés pour les prélèvements	54
Photo 7 :	seringues utilisées dans les injections 30G x 12.7mm	56
Photo 8 :	Anesthésique IMALGENE 1000 ®	57
Photo 9 :	Anesthésique ZOLETIL 50 ®	58
Photo 10 :	Anesthésique CALMIVET ®	59

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 :	doses des anesthésiques injectables utilisées chez le rat	59
Tableau 2	statistique descriptive des résultats de la glycémie	63
Tableau 3 :	statistique descriptive des résultats de l'urémie	65
Tableau 4 :	statistique descriptive des résultats de la créatinine	67
Tableau 5 :	statistique descriptive des résultats de l'ASAT	69
Tableau 6 :	statistique descriptive des résultats de l'ALAT	71
Tableau 7 :	statistique descriptive des résultats de la PAL	73

LISTE DES ABREVIATIONS

J-0	JOURS 0
J-7	JOURS 7
K-A	KETAMINE + ACEPROMAZINE
K	KETAMINE SEULE
Z	ZOLETIL
ASAT	ALANINE AMINOTRANSFERASE
ALAT	ASPARTATE AMINOTRANSFERASE
PAL	PHOSPHATASE ALCALINE

LISTE DES ANNEXES

ANNEXE 1 :	RECAPITULATIF RESULTATS D'ANALYSES
ANNEXE 2 :	STATISTIQUE DESCRIPTIVE DES RESULTATS
ANNEXE 3 :	LES MOYENNES DES TEMOINS ET DES NORMES PHYSIOLOGIQUES
ANNEXE 4 :	COMPARAISON DES MOYENNES PAR L'ANALYSE DE VARIANCE (ANOVA)

LISTES DES FIGURES

FIGURE 1	Représentation graphique de poids des rats	48
FIGURE 2	Représentation graphique des résultats de glycémie dans les 3 protocoles par rapport aux témoins	62
FIGURE 3	Représentation graphique de statistique descriptive des résultats de la glycémie	63
FIGURE 4	Représentation graphique des résultats de l'urémie dans les 3 protocoles par rapport aux témoins	64
FIGURE 5	Représentation graphique de statistique descriptive des résultats de l'urémie	65
FIGURE 6	Représentation graphique des résultats de créatinémie dans les 3 protocoles par rapport aux témoins	66
FIGURE 7	Représentation graphique de statistique descriptive des résultats de la créatinine	67
FIGURE 8	Représentation graphique des résultats de l'ASAT dans les 3 protocoles par rapport aux témoins	68
FIGURE 9	Représentation graphique de statistique descriptive des résultats de l'ASAT	69
FIGURE 10	Représentation graphique des résultats de l'ASAT dans les 3 protocoles par rapport aux témoins	70
FIGURE 11	Représentation graphique de statistique descriptive des résultats de l'ALAT	71
FIGURE 12	Représentation graphique des résultats de l'ASAT dans les 3 protocoles par rapport aux témoins	72
FIGURE 13	Représentation graphique de statistique descriptive des résultats de PAL	73

INTRODUCTION

En médecine vétérinaire il est indispensable d'utiliser de moyens de contention (contention chimique) permettant la réalisation des différents examens et de prélèvements sanguins en toute sécurité pour le vétérinaire et avec un minimum de stress pour l'animal. Le choix du protocole à utiliser doit prendre en compte les interférences éventuelles du médicament utilisé avec les examens réalisés et l'influence de ces anesthésiques sur les différents organes de l'animal.

Les effets de l'anesthésie générale sur les paramètres biochimiques plasmatiques ont été étudiés sur plusieurs espèces animales telles que les lapins (Gonzalez, 2003), le singe (Plooy, 1998), le chien (Kumar, 1989), le chat (Regnier, 1982), les résultats de ces études sont relativement variables d'un article à l'autre.

Il est important de connaître l'existence, la nature et l'amplitude de ces modifications pour interpréter correctement les analyses réalisées après une tranquillisation ou une anesthésie, le choix de protocole peut être un paramètre très important qui influence sur les résultats.

Un protocole anesthésique équilibré est une combinaison de plusieurs médicaments permettant d'obtenir à la fois une inconscience facile à contrôler, une analgésie puissante et une myorelaxation facilitant l'acte à réaliser. Un protocole anesthésique (choix des médicaments et des doses) minimisant le risque anesthésique.

Les anesthésiques couramment utilisés, tels que la kétamine et la Télitamine peuvent affecter différemment un certain nombre de paramètres physiologiques comprendre la glycémie, l'urée, la créatinine, la phosphatase alcaline, l'ASAT, et l'ALAT.

Cette étude a pour objectif de déterminer l'effet de trois protocoles anesthésiques qui sont : l'association de la kétamine avec l'acépromazine, l'association tilétamine-zolazépam et la kétamine seule sur certains paramètres biochimiques plasmatiques chez le rat de laboratoire avant et après l'administration dans le but d'avoir le protocole qui a les moindres effets sur les différents organes de l'animal et d'extrapoler ces résultats sur les autres espèces animales.

Notre mémoire comprend deux parties :

- La première partie a été consacrée à une synthèse bibliographique sur les connaissances actuelles des anesthésiques et de leurs effets sur les paramètres biochimiques.
- La deuxième partie comprend la présentation des travaux expérimentaux réalisés.

PREMIERE PARTIE

SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

PREMIERE PARTIE : SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

I- L'ANESTHESIE GENERALE EN MEDECINE VETERINAIRE

1- Définitions

Le mot anesthésie provient du grec *anaisthaesia* qui signifie « insensibilité » et qui décrit la perte de sensation de tout ou partie du corps. L'anesthésie est provoquée par l'administration de molécules agissant sur le tissu nerveux à l'échelle d'un membre, d'une région du corps ou bien au niveau du système nerveux central (Thurmon et Short, 2007).

2- Notions relatives à l'anesthésie

L'anesthésie s'articule autour de quatre effets physiologiques que sont l'immobilisation, la myorelaxation, l'hypnose et l'absence de douleur. Plusieurs notions sont ainsi couramment associées à l'anesthésie :

- **L'analgésie**

Correspond à l'absence de sensibilité à la douleur.

- **La tranquillisation**

Se manifeste par une relaxation et une diminution de l'anxiété.

- **La sédation**

Est caractérisée par une somnolence. Le patient devient alors non réactif aux stimuli extérieurs.

- **L'hypnose**

Est un état de sommeil induit artificiellement et qui résulte d'une dépression modérée du SNC.

- **La narcose**

Est un état de sommeil profond induit artificiellement.

- **L'anesthésie générale**

Est un état d'inconscience induit par un médicament, caractérisé par une dépression du SNC contrôlée et réversible ainsi que par une analgésie. (Thurmonet Short, 2007).

- **L'anesthésie générale chirurgicale**

Est le point optimal de l'anesthésie, avec une immobilisation, une myorelaxation, une perte de conscience et une analgésie qui rendent possible l'acte chirurgical tout en maintenant les fonctions vitales. L'absence de mouvements (volontaires et réflexes) ainsi que la myorelaxation sont indispensables pour la manipulation délicate des tissus ; l'inconscience et l'analgésie assurent un bon déroulement de l'anesthésie au cours d'opérations chirurgicales qui peuvent être très invasives. Une balance anesthésique appropriée et bien maîtrisée permet de réduire la réponse endocrinienne et autonome de l'animal au stress chirurgical et contribue donc au maintien des fonctions vitales tout au long de l'acte chirurgical. (Cuvelliez et al, 2007).

3- Les indications de l'anesthésie en pratique vétérinaire

L'anesthésie présente de multiples indications :

- A- **La réalisation d'actes chirurgicaux**: c'est l'indication principale de l'anesthésie en médecine vétérinaire, notamment grâce aux effets analgésique et myorelaxant de certaines molécules.
- B- **La contention** : est une autre indication majeure de l'anesthésie en médecine vétérinaire, soit pour des animaux au tempérament agressif pour lesquels un simple examen clinique est irréalisable, soit pour des animaux rendus agressifs par la manipulation d'une région du corps douloureuse.
- C- **Le transport** : des animaux peut également être facilité par des molécules anesthésiques ou sédatives. Par exemple, l'Acépromazine, une molécule de la famille des phénothiazines ayant des propriétés sédatives et antiémétiques est disponible sous forme de comprimés (CALMIVET®, laboratoire VETOQUINOL) ou de granulés (VETRANQUIL®, laboratoire CEVA Santé animale) pouvant être administrés par le propriétaire plusieurs heures avant le transport des chiens, des chats et des chevaux (Anonyme, 2012).

Certaines procédures de diagnostic sont étroitement dépendantes de l'anesthésie. Celle-ci est particulièrement importante pour les différents examens d'imagerie qui sont maintenant réalisés en médecine vétérinaire (radiographie, endoscopie). En particulier, lors d'un examen d'imagerie par résonnance magnétique (IRM) ou lors d'un scanner, les différentes prises de vue nécessitent de nombreuses secondes d'immobilité totale et peuvent être répétées plusieurs fois, rendant ainsi l'anesthésie générale de l'animal indispensable.

L'anesthésie est utilisée également pour la capture des animaux sauvages, pour procéder par exemple à des soins ou à un transport de l'animal. Celui-ci est généralement anesthésié à distance notamment grâce à des fléchettes anesthésiantes ; on parle alors de télé anesthésie.

Lorsqu'une décision de fin de vie est prise par un propriétaire en accord avec le vétérinaire, l'anesthésie joue un rôle important dans la procédure d'euthanasie.

En effet, une anesthésie réalisée avant l'injection létale présente de nombreux avantages car elle permet une mort calme et sans douleur pour l'animal (bien que certaines réactions involontaires telles que des tremblements ne puissent être évitées) et elle contribue ainsi à ce que l'acte soit vécu moins difficilement par les propriétaires lorsqu'ils souhaitent être présents. L'American Veterinary Medicine Association (AVMA) a émis des recommandations concernant le déroulement de l'euthanasie : l'anesthésie fait partie de la méthode idéale d'euthanasie, puisqu'une mort dans des conditions acceptables à la fois pour l'animal et pour son propriétaire ne doit générer ni anxiété ni douleur chez l'animal ; la perte de conscience avant de provoquer la mort est donc indispensable. (Lamarre, 2011).

II- LA PREMEDICATION

1- Les préanesthésiques et agents de la prémedication

Ces molécules ont un intérêt dans la réalisation de l'anesthésie car ils visent à faciliter la contention de l'animal par un effet calmant ou sédatif (Thurmon, 1997), à prévenir certaines réactions néfastes et éventuellement à réduire les quantités d'agents anesthésiques nécessaires à l'induction et au maintien de l'anesthésie générale (Muir, 1997).

3 catégories de substances sont employées à cet effet : les Anticholinergiques, les Tranquillisants et les Analgésiques.

1- LES ANTICHOLINERGIQUES

Les agents anticholinergiques sont largement utilisés dans l'anesthésie pour antagoniser les effets muscariniques de l'acétylcholine (Anonyme, 2013a).

Les principaux objectifs sont les suivants:

1. Pour réduire la salivation et les sécrétions bronchiques
2. Pour bloquer les effets des impulsions dans le nerf vague
3. Pour bloquer certains des effets produits par les médicaments qui stimulent le système parasympathique (Anonyme, 2013a).

L'atropine et le glycopyrrolate sont les 2 molécules utilisées en médecine vétérinaire. Elles s'opposent aux effets muscariniques de l'acétylcholine (médiateur du parasympathique) et de ses agonistes par compétition vis à vis des récepteurs (Thiebault, 1993). Elles n'ont aucune action sur les récepteurs nicotiniques (ganglionnaire) de l'acétylcholine (Thurmon, 1997).

Les principaux effets de l'atropine sont une diminution des sécrétions bronchique et gastro-intestinale, une dilatation des bronches et un accroissement de l'espace mort respiratoire par relâchement des muscles lisses bronchiques (ceci pouvant accentuer une hypoxémie post-opératoire avec une diminution du rapport ventilation / perfusion). On observe aussi un relâchement des muscles lisses intestinaux avec une diminution de la motricité (Muir, 1995;Thiebault, 1993;Thurmon, 1997) et une dépression du centre du vomissement (Muir, 1995).

L'effet dépresseur du tonus vagal de l'atropine se solde par une élévation de la FC (Mailhac, 1982;Muir, 1998a;Muir, 1998b;Muir, 1995;Thurmon, 1997;Webb, 1987). Cependant, on peut noter, surtout lors d'emploi en IV, une bradycardie initiale liée à une stimulation transitoire des noyaux vagues de la moelle allongée ou à une action agoniste sur les récepteurs périphériques avant leur blocage (Muir, 1995;Stepien, 1995 ; Thiebault, 1993a; Troncy, 1993).

Cette bradycardie peut être accompagnée d'arythmies telles que des blocs atrio-ventriculaires du 1er et 2ème degré (Thiebault, 1993a).

La tachycardie sinusale qui suit est accompagnée d'une augmentation de la consommation en oxygène du myocarde. Celle-ci couplée à une diminution du temps de perfusion du muscle cardiaque, induite par la hausse de la fréquence peut être à l'origine de tachyarythmie comme des dépolarisations ventriculaires prématurée (Dodman, 1984; Dupras, 1993; Muir, 1998b; Muir, 1989; Thiebault, 1993a; Thurmon, 1997) voire une ischémie myocardique et d'une décompensation cardiaque brutale chez le sujet dont le cœur est déjà fonctionnellement éprouvé (Muir, 1998b).

L'utilisation d'atropine en IV est aussi accompagnée d'une diminution du seuil de fibrillation ventriculaire (Muir, 1998b; Muir, 1998; Thiebault, 1993a).

Elle est employée, chez le chien, à la dose de 0,02 à 0,05 mg/kg IV. Le glycopyrrolate est un anticholinergique de synthèse (ammonium quaternaire). Il présente les mêmes effets que l'atropine en ce qui concerne les sécrétions. Son action est plus longue, employé à la dose de 0,11 mg/kg IV, IM, SC (Thiebault, 1993a). Il présente cependant l'intérêt d'avoir des effets cardiovasculaires moindres (Dodman, 1984; Salmon, 1992; Thiebault, 1993a; Troncy, 1993). Il n'induit pas de bradycardie transitoire, du fait de son haut poids moléculaire il ne passe pas la barrière hémato-méningée (Stepien, 1995; Thurmon, 1997).

A la dose de 5 à 10 µg/kg, la FC, la pression artérielle et la respiration ne sont pas affectées (Thurmon, 1997).

Au vu de leurs effets cardiovasculaires, les anticholinergiques sont à éviter en première intention chez le patient atteint d'IM dont la fonction cardiaque est déjà éprouvée (stade d'IM évoluée : III et IV).

Cependant certains auteurs suggèrent qu'ils peuvent être administrés si la chute de fréquence induite par d'autres agents se solde par une FC inférieure à celle antérieure à la sédation (Bednarski, 1992; Muir, 1998b) ou chez les patients dont le débit cardiaque dépend en grande partie du maintien de FC élevées : tamponnade, sténose pulmonaire ou aortique (Muir, 1998b).

Enfin, l'emploi d'anticholinergiques est recommandé chez les brachycéphales dont le tonus vagal est important.

2- LES TRANQUILLISANTS

Un tranquillisant (ou ataractique) est un médicament avec une action prédominante pour soulager l'anxiété sans produire une sédation excessive (Anonyme, 2013a).

a- Les tranquillisants mineurs :

- **les anxiolytiques**

Des médicaments utilisés contre l'anxiété. En exerçant leurs effets en bloquant la dopamine (Anonyme, 2013a).

Parmi ces molécules, les benzodiazépines sont les molécules les plus prescrites, diazépam (VALIUM®) et midazolam (HYPNOVEL®) qui sont utilisés à cet effet (le Zolazépam est uniquement utilisé en combinaison avec la Tilétamine).

Ce sont des calmants, avec une action myorelaxante et anticonvulsivante. L'effet sédatif est surtout flagrant chez l'homme qui semble beaucoup plus sensible que l'animal. Paradoxalement, on peut avoir une excitation suite à l'injection de valium (36 % des cas) (Haskins, 1986).

L'utilisation des benzodiazépines est surtout recommandée pour éviter les crises épileptiques et réduire le tonus musculaire induit par la kétamine (Haskins, 1986;Muir, 1995 ; Stepien, 1995).

b- Les tranquillisants majeurs :

- **les neuroleptiques**

Les neuroleptiques sont des antagonistes dopaminergiques non sélectifs (d'où les nombreux effets végétatifs). Ils diminuent le fonctionnement des neurones dopaminergiques en bloquant les récepteurs post-synaptiques de tous les systèmes dopaminergiques.

Les neuroleptiques actuellement utilisés sont classés en trois groupes principaux (phénothiazines, butyrophénones, anisamides ou benzamides), au sein desquels existent des sous-groupes isostères (thioxanthènes, dibenzothiazépines, dibenzo-oxazépines, etc.).

Ces sous-groupes, différant quant à leur configuration tridimensionnelle, possèdent en commun un motif chimique qui serait responsable des effets antipsychotiques; néanmoins, sa présence dans la structure moléculaire de certains antidépresseurs rend cette assertion incertaine (cf. infra, corrélations structure-activité) (Anonyme, 2013b).

Ils potentialisent l'effet analgésique d'autres agents (analgésiques centraux, hypnotiques, anesthésiques locaux et généraux) sans pour autant avoir d'effet analgésique propre. Ils sont anti-émétiques de par leur action anti-dopaminergique sur la zone chémosensible de la moelle allongée (Muir, 1995; Thiebault, 1993a; Hurmon, 1997).

1- les phénothiazines

La molécule la plus utilisée est l'acépromazine, viennent ensuite la chlorpromazine, la pipéracétazine, la lévopromazine et la prométhazine.

L'acépromazine est une phénothiazine qui possède des propriétés antihistaminiques, à l'origine d'une sédation, ainsi que des propriétés adrénolytiques et anticholinergiques.

L'acépromazine est un agent neuroleptique de faible toxicité, il est utilisé à la dose de 0,03-0,1 mg/kg SC, IM ou IV sans toutefois dépasser 3 mg (Thurmon, 1997).

Il induit une bonne tranquillisation et myorelaxation, il diminue l'activité motrice spontanée et provoque, à dose élevée, un état sédatif. Il est très utilisé en médecine vétérinaire, notamment en prémédication, chez les Carnivores domestiques et le cheval, il permet une induction plus aisée, de diminuer les doses d'anesthésiques requises. Le réveil s'effectue dans de meilleures conditions et l'incidence des vomissements diminue significativement. Il faut, cependant, éviter de l'utiliser chez des individus sujets à des crises épileptiformes car il en diminue le seuil d'apparition.

Les effets neurologiques sont dus à l'action anti-dopaminergique mais aussi à un effet antagoniste sur les récepteurs adrénérgiques inhibant ainsi le système nerveux sympathique en réduisant la mobilisation centrale et périphérique des catécholamines (Muir, 1998; Troncy, 1993).

Les effets délétères cardiovasculaires de l'acépromazine, pour une dose de 0,1 mg/kg, sont les suivants :

- une diminution de la pression artérielle d'environ 21% (Stepien, 1995) expliquée par l'inhibition des centres vasomoteurs (hypothalamus), un effet anti alpha-adrénergique (surtout alpha 1), un effet direct sur les fibres musculaires lisses vasculaires et un effet cardiodépresseur (Muir, 1989; Thiebault, 1993a; Thurmon, 1997; Troncy, 1993). Ceci induit une baisse de la post-charge.
- une baisse du débit cardiaque (Q) de l'ordre de 26% attribuée à une chute du volume d'éjection systolique d'environ 25% et une diminution des performances du cœur gauche (Stepien, 1995). En effet, des moyens non-invasifs ont permis de mettre en évidence une baisse de la fraction de raccourcissement et du flux aortique révélant une atteinte de la fonction ventriculaire gauche.

La baisse de la pression artérielle s'accompagne normalement d'une tachycardie réflexe sauf chez les brachycéphales : l'acépromazine peut induire une bradycardie d'origine vagale qui accentue alors l'hypotension et la chute du débit pouvant conduire à une syncope (Thiebault, 1993a; Troncy, 1993). Les doses à employer doivent, alors, être diminuées (0,02-0,04 mg/kg IM) (Thiebault, 1993a) et une prémédication avec des anticholinergiques est recommandée.

L'hypotension peut être combattue par l'administration de noradrénaline, norépinéphrine, phényléphrine ou éphédrine qui possèdent une action bêta-adrénergique très faible.

Au contraire, l'adrénaline et l'épinéphrine, à activité bêta, sont contre indiquées car pourraient aggraver la chute tensionnelle (Thiebault, 1993a; Thurmon, 1997). A ceci on ajoute une fluidothérapie agressive.

La baisse de performance du ventricule gauche, quant à elle, serait imputable à un effet inotrope négatif et à une diminution du retour veineux (baisse de la précharge) (Mailhac, 1982; Stepien, 1995). L'effet cardio-dépresseur est moindre avec la chlorpromazine.

Outre ses effets cardiodépresseurs, l'acépromazine possède des propriétés antiarythmiques qui protègent le myocarde de l'action néfaste des catécholamines (Paddleford, 1988;Stepien, 1995;Troncy, 1993). Une étude conduite par Glyson et Glenn (Dyson, 1997) sur l'antiarythmogénicité de l'acépromazine a montré que, pour une dose de 0,025 mg/kg IV la dose d'épinéphrine nécessaire à l'apparition d'arythmies était multipliée par 3. La raison en serait l'effet alpha 1 bloquant de l'acépromazine qui, couplé à une résistance vasculaire moindre, protégerait le myocarde. Il est connu qu'une augmentation de la résistance vasculaire, du travail du cœur et du besoin en oxygène du myocarde sont impliqués dans le développement des arythmies.

Cet effet anti-arythmique a aussi été démontré à haute dose (0,4-1 mg/kg) sur des animaux anesthésiés aux barbituriques, à l'halothane et au méthoxyflurane(Thurmon, 1997).

Enfin, l'acépromazine n'est pas dénué d'effets respiratoires. A la dose de 0,1 mg/kg, il produit une chute de 60% de la FR. Cependant, l'analyse des gaz sanguins ne montre pas de modification, suggérant alors une augmentation du volume courant ou une ventilation alvéolaire adéquate.

En dernier lieu, l'action de l'acépromazine sur l'hypothalamus supprime les phénomènes de thermorégulation exposant le patient à l'hypothermie qui s'aggrave par l'hypotension et la vasodilatation périphérique.

2- les butyrophénones

La seule à être utilisée en anesthésiologie vétérinaire est le dropéridol. Il induit, chez l'animal, à la dose de 1 mg/kg, une quiétude et une tranquillisation similaire à l'acépromazine (Thurmon, 1997; Troncy, 1993). A forte dose, 10-20 mg/kg IV, il engendre trémulations, spasmes musculaires et hyperirritabilité.

Il antagonise l'effet stimulant des amphétamines et les vomissements induits par l'apomorphine (Troncy, 1993) et les opiacés (Thiebault, 1993a). Sa durée d'action est plus brève que celle de l'Acépromazine (2 h contre 3 à 10 h). Comme cette dernière, c'est un antagoniste alpha adrénergique donc il est potentiellement hypotenseur (Huichu, 1997;Thiebault, 1993a;Thurmon, 1997).

Bien que ses effets cardiovasculaires soient beaucoup moins prononcés, il convient de rester vigilant chez le malade cardiaque et le brachycéphale pour qui les doses seront diminuées à 0,5 mg/kg avec selon le cas une prémédication aux anticholinergiques. Le dropéridol présente une action cardiodépressive directe moindre que l'Acépromazine (Thiebault, 1993a;Troncy, 1993) et antiarythmique identique (Stepien, 1995;Thiebault, 1993a;Thurmon, 1997;Troncy, 1993).

3- les analgésiques centraux

Morphiniques ou opiacés Ils regroupent l'ensemble des molécules exogènes synthétisées qui se fixent sur les récepteurs des opioïdes endogènes que sont les enképhalines et endorphines.

Il existe 3 types de récepteurs aux opiacés : sigma, mu et kappa dont les rôles sont plus ou moins établis. Les morphiniques produisent une très bonne analgésie par dépression de la perception douloureuse ainsi que de son intégration et sa mémorisation (Thiebault, 1993a). Ils inhibent la perception de la douleur au niveau de la corne dorsale, inhibent la sensibilité somatique au niveau supra spinal et activent les voies inhibitrices ascendantes (Thurmon, 1997). Ceci sans perte de la perception ni de la conscience. En effet la sensibilité tactile et les réflexes spinaux sont conservés (Thiebault, 1993a;Thurmon, 1997). La sédation est caractérisée par une indifférence psychique chez le chien.

Les opiacés sont classés en 3 groupes. On les différencie par leur activité sur les différents récepteurs mais aussi par leur durée d'action et potentiel analgésique. Ainsi la phénopéridine et le fentanyl sont, respectivement, 70 et 100 fois plus puissant que la morphine. On trouve les Agonistes (morphine, fentanyl, phénopéridine) ; les agonistes-antagonistes (buprénorphine, butorphanol) et les antagonistes (naloxone). Les effets indésirables des morphiniques que l'on peut rencontrer sont :

- une excitation possible chez le chien si l'injection est trop rapide (Muir, 1995;Thiebault, 1993a).
- une dépression respiratoire d'origine centrale caractérisée par une bradypnée voire une diminution du volume courant (Muir, 1998b;Thiebault,1993a). Ceci s'explique par une réponse diminuée et retardée des centres respiratoires bulbaires devenus moins sensibles à la PaCO₂ (Thiebault, 1993a;Troncy, 1993). Ce qui, à faible dose, engendre une baisse de la FR et, à forte dose, une diminution du volume courant (Muir, 1998b; Thiebault, 1993a).

L'apnée est possible lors de surdosage. MUIR insiste sur ce fait car la dépression respiratoire est plus marquée chez le patient inconscient ou anesthésié (Muir, 1998b). Certains morphiniques sont moins dépresseurs respiratoires notamment la buprénorphine et le butorphanol au détriment d'autres effets (Thiebault, 1993a) (salivation et vomissement plus importants (Thiebault, 1993a;Troncy, 1993). Les valeurs hémodynamiques sont peu modifiées.

La morphine, à la dose de 0,1 à 0,5 mg/kg IV, n'a pas d'action significative sur le myocarde. La FC et le rythme ne sont que peu affectés (Muir, 1998b;Muir, 1995;Stepien, 1995 ; Thiebault, 1993a).

La seule modification rencontrée est une bradycardie mais cela dépend de la dose, de la molécule utilisée et de la voie d'administration (Muir, 1998b). Ainsi la morphine ne modifie que peu la FC et le rythme, la bradycardie a été reliée à une augmentation de l'activité vagale par stimulation du noyau vagal médullaire (Stepien, 1995;Troncy, 1993) et une réduction de l'activité sympathique suite aux effets sédatifs centraux (Troncy, 1993).

Une étude menée par Martinez (Martinez, 1998b) a permis de mettre en évidence cet effet bradycardisant qui serait imputable à la stimulation vagale mais aussi à un effet dépresseur sur le nœud sino-atrial ralentissant la conduction de l'influx électrique car la vagotomie bilatérale ne supprime pas totalement la baisse de fréquence. Dans cette étude, l'injection de 16 µg/kg en IV de buprénorphine est suivie d'une chute de 20% de la FC dans les quinze premières minutes puis elle revient lentement à sa valeur d'origine. On constate également une baisse de l'index cardiaque (Q/ PV) due à la bradycardie et à une légère hypotension (Martinez, 1998b).

Les morphiniques produisent en effet une vasodilatation périphérique par dépression des centres vasomoteurs responsable d'une baisse modérée de la pression artérielle (Greene, 1990;Muir, 1998a). Dans une étude conduite par GREENE dans laquelle le butorphanol est injecté à la dose de 0,2 mg/kg chez un chien anesthésié à l'halothane (1,2%), la pression artérielle reste supérieur à 70 mm Hg ce qui ne compromet pas la perfusion tissulaire (Greene, 1990). Une vasodilatation plus sévère peut se rencontrer avec l'utilisation de morphine ou de mépéridine (moins fréquemment avec le fentanyl) du fait d'un relargage d'histamine (Martinez, 1998b;Muir, 1995;Thiebault, 1993a) induisant alors une hypotension mais aussi une bradycardie franche, une augmentation de la résistance pulmonaire et une diminution de la compliance des poumons. Cet effet est dose dépendant ainsi l'injection doit être lente et la voie IM préférée.

Remarque : l'effet vasodilatateur couplé à l'augmentation de la PaCO₂ engendre une augmentation de la production de LCR pouvant se solder par une hypertension intracrânienne (Muir, 1998b; Thiebault, 1993a). Il n'a pas été démontré d'action dépressive propre des morphiniques sur le myocarde. Au contraire, la morphine (0,1-0,5 mg/kg IV) a un effet inotrope positif (Mailhac, 1982 ; Muir, 1995; Thiebault, 1993a). Muir l'explique par un relargage d'épinéphrine ou de norépinéphrine par les terminaisons nerveuses sympathiques et adrénergiques (Muir, 1995).

La buprénorphine n'induit pas de modification de la contractilité myocardique chez le chien anesthésié à l'isoflurane (Martinez, 1998b). La même expérience reconduite sur des animaux anesthésiés à l'halothane a, cependant, permis de mettre en évidence une diminution du volume d'éjection systolique de 17% due vraisemblablement à une potentialisation de l'effet de l'halothane sur la contractilité par le dérivé morphinique.

Cet effet est à prendre en compte lors d'association avec d'autres anesthésiques. Il permet, en outre, de diminuer les doses requises, par exemple la méthadone (1 mg/kg) permet de diminuer de 50% la dose de barbiturique (Thurmon, 1997), le butorphanol (0,1-0,3 mg/kg) diminue la CAM de l'enflurane. L'association des morphiniques et des neuroleptiques est courante et produit une neuroleptanalgie (notamment fentanyl et dropéridol) mais il faut bien garder à l'esprit que les opiacés potentialisent l'effet hypotenseur de ces neuroleptiques (Thurmon, 1997).

L'utilisation de l'antagoniste, la naloxone, est elle aussi sujette à caution. En effet, elle permet d'éviter toute action néfaste d'une éventuelle overdose mais son action réversible brutale n'est pas dénuée de danger. Ainsi GREENE constate qu'en réponse à l'injection de 0,04 mg/kg IV chez des chiens ayant préalablement reçu 0,2 mg/kg IV de butorphanol, 2 animaux sur 6 développent, simultanément à l'augmentation du rapport FC/ pression, des contractions ventriculaires prématurées. Il rattache ce fait à une augmentation du besoin en oxygène du myocarde et une hausse brutale de la FC induisant une hypoxie myocardique (Greene, 1990). De pareilles dysrythmies ventriculaires ont été observées après l'utilisation de naloxone chez l'homme en vue d'antagoniser la morphine ou chez le chien anesthésié au thiamylal (Greene, 1990). L'utilisation des morphiniques et leur action euphorisante permet de supprimer l'anxiété et le stress qui contribuent à accentuer certains effets néfastes, la suppression de la douleur en post-opératoire permet d'éviter la tachycardie et l'hypertension inhérente à cette sensation. Ainsi les changements hémodynamiques propres aux

morphiniques, bien que significatifs, ne sont pas assez importants et trop transitoires pour craindre leur emploi chez des sujets sains. Par contre, leur effet synergique dépresseur avec d'autres agents doit être pris en compte chez des animaux dont la fonction cardiaque est compromise.

4- les analgésiques sédatifs : $\alpha 2$ agonistes

La xylazine (ROMPUN®) et la médétomidine (DOMITOR®) en sont les 2 chefs de file. Les $\alpha 2$ agonistes sont des médiateurs de l'analgésie, de la sédation et sont de plus anxiolytiques et anticonvulsivants (à faible dose). Ces effets sont induits par l'action sur le SNC (Thurmon, 1997).

Ils provoquent une diminution de la libération centrale et périphérique de noradrénaline par la stimulation des récepteurs $\alpha 2$ adrénergiques présynaptiques (Culken, 1996;Greene, 1998;Thiebault,1993a) et ceux de la dopamine (Troncy, 1993) induisant alors une diminution du tonus sympathique (Greene, 1998; Muir, 1998b;Muir, 1995). Ils agissent sur différents récepteurs retrouvés dans les mêmes parties du cerveau, couplés au même transducteur : la protéine G.

Le mécanisme d'action fait intervenir une hyperdépolarisation par activation de la chaîne du potassium (Culken, 1996;Keegan, 1995). La sédation est induite par action sur un site principal : le locus ceruleus (chez l'homme, l'effet secondaire majeur de la clonidine, un $\alpha 2$ agoniste utilisé dans le traitement de l'hypertension, est la sédation) (Culken, 1996;Thurmon, 1997).

L'analgésie obtenue est équivalente à celle des opioïdes sans les effets dépresseurs respiratoires et la dépendance (Thurmon, 1997). Elle résulte de la stimulation de récepteurs de différents sites des voies de la douleur tant au niveau médullaire que supra-spinal (Culken, 1996).

La durée d'action est plus courte que celle de la sédation (de 10 à 30 minutes pour 1 à 2h pour la sédation) (Thurmon, 1997).L'effet anxiolytique est, quant à lui, indépendant de l'effet sédatif (la clonidine supprime la réponse noradrénergique au stress d'immobilisation) (Thurmon, 1997). La myorelaxation obtenue est satisfaisante, un effet anticonvulsivant a été mis en évidence pour des faibles doses et bloque les crises induites par les phénothiazines.

A l'inverse, à forte dose, il y a annulation des effets inhibiteurs α_2 par activation des récepteurs α_1 (Thurmon, 1997).

Les α_2 agonistes sont utilisés comme pré-anesthésiques aux doses respectives de 0,2-0,5 mg/kg IV et 0,5-1 mg/kg IM pour la xylazine et 10-40 μ g/kg IV et 40 μ g/kg IM pour la médétomidine. Outre leurs effets propres (sédation, analgésie et myorelaxation), ils permettent de diminuer les doses des autres agents et potentialisent leurs effets (Thiebault, 1993a; Thurmon, 1997; Troncy, 1993). Ainsi une dose de 10 μ g/kg de médétomidine permettrait de réduire la CAM d'halothane de près de 90% (Thiebault, 1993a) et la xylazine à la dose recommandée diminuerait de 1/3 à 1/2 les doses de barbituriques (Greene, 1998; Thurmon, 1997). Les effets cardiovasculaires sont conséquents.

L'injection d' α_2 agonistes induit une bradycardie et une hypotension sévère précédée d'une période d'hypertension (Culken, 1996; Greene, 1998; Keegan, 1995; Muir, 1995). Cette hypertension initiale est produite par l'activation des récepteurs adrénergiques post-synaptiques périphériques qui induisent une contraction des muscles lisses vasculaires (Culken, 1996; Greene, 1998; Rand, 1996): on note une hausse de 45 mm Hg dans les premières 10 minutes (Rand, 1996). Une prémédication avec une molécule calcium bloquant comme la rifédipine permet de juguler cette hypertension (Culken, 1996; Thurmon, 1997).

La chute tensionnelle semble, quant à elle, résulter de la diminution du tonus sympathique corrélée à l'action centrale et à l'activation des récepteurs α_2 pré-synaptiques des neurones sympathiques par les α_2 agonistes. A ce moment, les effets centraux prédominent sur les effets périphériques. La diminution du tonus sympathique et la stimulation du système vague expliquent la bradycardie (Culken, 1996; Greene, 1998; Keegan, 1995). La fréquence cardiaque, après injection de médétomidine et de xylazine, diminue respectivement de 38 et 34 % (Rand, 1996). On peut noter aussi des blocs du 1er et 2nd degré voire des blocs complets (la durée dépend de la dose injectée) (Muir, 1995). Une action directe sur le myocarde n'a pas été prouvée mais est suspectée. Une étude échocardiographique des effets des 2 agents a permis de révéler de sévères réductions de la fonction cardiaque telles que la chute de la fraction de raccourcissement d'environ 40%, l'augmentation de la taille de l'atrium gauche (13% pour la xylazine, 19% pour la médétomidine) avec apparition de reflux mitral de modéré à sévère sur des cœurs sans atteinte préalable. On note aussi une diminution de l'épaisseur de la paroi postérieure du ventricule gauche en fin de diastole (Rand, 1996).

Ces modifications prouvent l'action inotrope négative des α_2 agonistes sur le myocarde (Greene, 1998; Rand, 1996) dont la cause peut être l'hypertension ou un effet direct sur le muscle cardiaque avec bradycardie et diminution de la contractilité induisant une baisse de débit et de pression.

L'augmentation de la taille de l'atrium gauche est en relation avec la chute de la vidange ventriculaire causée par la baisse des performances contractiles du cœur. Cette dilatation soudaine causerait une distension de l'anneau atrio-ventriculaire elle-même responsable d'une mauvaise coaptation des feuillets mitraux à l'origine de régurgitations (Rand, 1996).

Les effets bradycardisant, hypertenseur initiaux et l'augmentation de la résistance vasculaire périphérique (Greene, 1998) contribuent à réduire fortement le débit cardiaque (de 1/3 à 1/2) (Muir, 1998b). L'action vasopressive intervient en plus sur les coronaires pouvant alors induire des épisodes d'hypoxie myocardique. Ceci est à prendre en considération chez des animaux dont le myocarde est susceptible de développer des arythmies. L'utilisation d'anticholinergiques afin de prévenir la bradycardie est légitime mais elle s'accompagne en retour de tachycardie et d'hypertension. L'effet de l'atropine peut potentialiser l'action vasopressive initiale des α_2 agonistes en bloquant la bradycardie réflexe en réponse à l'augmentation de pression. L'administration d'anticholinergiques avant, simultanément ou après celle de médétomidine (30-60 $\mu\text{g}/\text{kg}$) causerait l'apparition de BAV, de contractions ventriculaires prématurées ou une tachycardie même si l'incidence est plus faible avec le glycopyrrolate (Culken, 1996; Muir, 1998b; Thurmon, 1997). Le caractère arythmogène des α_2 agonistes est, quant à lui, contesté. Plusieurs études ont montré l'action arythmogène de la xylazine (1,1 mg/kg) sur les ventricules qu'elle soit utilisée seule ou combinée à d'autres molécules. Ainsi MUIR et Coll ont observé que le seuil de fibrillation à l'épinéphrine chez des chiens anesthésiés avec thiamylal et halothane, diminuerait avec la xylazine (Greene, 1998; Lemke, 1993; Muir, 1975). Lors d'emploi de la xylazine, des morts inexplicables pourraient résulter de son effet sensibilisateur du myocarde aux catécholamines circulantes (Muir, 1995; Thiebault, 1993a). Cependant l'utilisation de dexmédétomidine (isomère dextrogyre de la médétomidine) a récemment révélé une action antiarythmique attribuée à la stimulation des récepteurs α_2 centraux et à l'action sympatholytique. HAYASHI et al ont aussi démontré une diminution de l'arythmogénicité de façon dose dépendante chez le chien anesthésié à l'halothane.

Cet effet serait imputable à l'action centrale des α_2 agonistes et la vagotomie bilatérale la supprimerait prouvant le rôle très important de l'activité vagale (Lemke, 1993;Muir, 1998b).

Les effets cardiovasculaires sont moindres après une injection IM (hypertension initiale moins prononcée et résistance vasculaire atténuée liées aux concentrations sanguines en α_2 agonistes diminuées).

D'autres effets secondaires sont à noter lors de l'emploi d' α_2 agonistes, notamment une dépression respiratoire d'origine centrale avec baisse de la fréquence et du volume courant pouvant conduire à une acidose et une hypoxémie (ceci se rencontre plutôt pour des doses élevées, 1 mg/kg IV de xylazine, mais peut aussi être observé aux doses recommandées) (Muir, 1998b;Muir, 1995). Des vomissements sont aussi notés, surtout après une injection IM (8 à 20% des cas) (Culken, 1996; Greene, 1998) ainsi que des fasciculations musculaires et une hypersensibilité aux bruits. Le risque d'hypothermie est accru par action sur les récepteurs α_2 de l'hypothalamus (Culken, 1996;Muir, 1995; Thurmon, 1997).

Les effets des α_2 agonistes peuvent être antagonisés par l'utilisation d'atipamézole ou de yohimbine (l'atipamézole étant 100 fois plus affin pour les récepteurs α_2 et n'ayant pas d'effet sur la fonction myocardique selon FLACKE et Coll) (Culken, 1996). L'atipamézole annule rapidement les effets cardiovasculaires de la médétomidine à une dose 4 à 6 fois celle de l' α_2 agoniste en IM. On observe une hypotension transitoire (baisse d'environ 8 à 20% de la pression) attribuable au renversement de l'effet périphérique de la médétomidine se soldant par une vasodilatation (Culken, 1996;Keegan, 1995). Son utilisation n'est alors pas dénuée de risque. L'emploi de ces agents comme pré-anesthésiques n'est pas recommandé voire même contre-indiqué quel que soit le stade clinique d'insuffisance mitrale du fait de leurs effets sur le cœur et les constantes hémodynamiques.

III- LES ANESTHESIQUES INJECTABLES

La réalisation d'une anesthésie générale, avec ou sans prémédication, repose sur l'emploi d'anesthésiques généraux que l'on subdivise en 2 parties : les anesthésiques injectables, administrés par voie parentérale et les anesthésiques volatils, résorbés par les poumons, que l'on développera ultérieurement.

1- les dissociatifs

Cette appellation vient du fait qu'ils agissent en interrompant la voie ascendante entre la partie consciente et inconsciente du cerveau. Un électroencéphalogramme met en évidence une interruption des influx entre thalamus et système limbique. L'animal, ainsi anesthésié, se trouve en état de catalepsie dans lequel les yeux restent ouverts avec un léger nystagmus. L'analgésie est superficielle et de courte durée et la myorésolution n'existe pas. En effet, une hypertonie musculaire se met en place et des mouvements spontanés peuvent être observés par stimulation lors de la chirurgie. Parmi ces agents, on trouve : la kétamine, la tilétamine (associée au zolazépam) et la phencyclidine (plus utilisée à ce jour).

1-1 La kétamine

Après une injection IV, celle-ci traverse la barrière hémato-méningée et se concentre dans le cerveau en moins d'une minute (l'injection IM est déconseillée chez le chien car très douloureuse du fait du pH de la solution = 3,5) les effets sur le SNC engendrent un état d'inconscience et une analgésie (correcte au niveau des territoires cutanés mais insuffisante pour les viscères) (Huichu, 1997; Thiebault, 1993b).

Le principal site d'action est le système thalamo-cortical. On note une dépression de l'axe néocortico-thalamique et du noyau central du thalamus, une stimulation des parties du système limbique dont l'hippocampe, une inhibition de l'activité des cellules nociceptives de la formation réticulée de la moelle allongée (Huichu, 1997). Cet effet paradoxal dépression / stimulation est à l'origine de l'appellation dissociatif. L'utilisation de la kétamine chez les épileptiques est déconseillée car elle peut provoquer l'apparition de crises (Dupras, 1993; Huichu, 1997; Muir, 1995), même s'il a été prouvé qu'à faible dose elle avait un effet anticonvulsivant par son action antagoniste sur les récepteurs N-méthyl-D-aspartate.

Le mécanisme responsable de l'analgésie est encore mal connu et semble impliquer de nombreuses actions (Huichu, 1997):

- Inhibition du tractus spinoréticulaire

- Dépression de l'activité du noyau de la formation réticulée de la moelle médiale

- Interactions avec les récepteurs aux opiacés

- Dépression de l'activité des relais périphériques des voies nociceptives de la moelle épinière (Thiebault, 1993b) et des relais centraux (thalamo-corticaux) du message douloureux

La kétamine induit une augmentation de la pression intracrânienne, du débit sanguin cérébral et de la production de LCR (Haskins, 1993;Thiebault, 1993b) due à une augmentation de la pression sanguine et la vasodilatation. Cependant la PaCO₂ semble jouer un rôle important. En effet, si elle est maintenue entre 25 et 30 mm Hg au niveau cérébral, on n'observe pas d'augmentation de la pression intracrânienne.

Les effets cardiovasculaires de la kétamine se résument à une stimulation indirecte de la fonction cardiaque par un effet sympathomimétique sur le SNC, une inhibition du recaptage intra et extraneuronale des catécholamines, une vasodilatation et une action inotrope positive sur le myocarde (Huichu, 1997). On observe, suite à l'injection, une augmentation de la FC et de la pression sanguine (Jacobson, 1993;Mailhac, 1982) dues à la stimulation du SNC et à l'augmentation du tonus sympathique (interviendrait aussi une inhibition de la composante vagale des barorécepteurs) (Jacobson, 1993). La résistance vasculaire périphérique reste, quant à elle, inchangée. L'action inotrope positive est mise en évidence par une hausse du travail du cœur (Haskins, 1993;Huichu, 1997) et de la consommation en oxygène (Mailhac, 1982;Stepien, 1995). Ce besoin supplémentaire est permis par une augmentation du débit et une dilatation des artères coronaires. Cependant, des études tendent à démontrer que dans certaines situations, ces modifications ne sont pas suffisantes (Huichu, 1997).

Cet effet inotrope est, de plus, relatif. En effet, la kétamine améliore la contractilité d'un cœur dont la fréquence est gardée constante par stimulation atriale mais a un effet inverse sur un cœur dénervé. COOK et Coll(Huichu, 1997) suggèrent que l'effet inotrope de la kétamine serait dû à une inhibition de la reprise en charge des catécholamines au niveau de la jonction neuro-effectrice induisant ainsi une stimulation des récepteurs α_2 adrénergiques. L'effet direct de la kétamine sur le cœur serait une diminution de la contractilité mais, in vivo, il serait compensé par l'action sur le système autonome cardio-accélérateur (Haskins, 1993;Jacobson, 1993).

Lors d'administration IV rapide, l'effet délétère peut se manifester avant le mécanisme compensateur et être à l'origine d'une hypotension fugace (1 à 2 minutes) et d'une baisse du débit cardiaque surtout chez les malades cardiaques pour qui les possibilités de stimulation sympathique restent très limitées (Komar, 1992;Thiebault, 1993b).Enfin, la kétamine sensibiliserait le myocarde aux catécholamines circulantes mais de façon moindre que les barbituriques (Thiebault, 1993b).D'autres effets secondaires sont notés, notamment une stimulation des sécrétions salivaire, lacrymale et trachéobronchique (pouvant affecter la fonction respiratoire même si les réflexes laryngés sont conservés) (Huichu,1997) et une diminution de la FR ainsi que du volume courant.

A forte dose, les mouvements respiratoires sont superficiels et irréguliers avec une chute de la PaO₂ voire une augmentation de la PaCO₂ et une baisse du pH sanguin (Muir, 1995). Les effets délétères de la kétamine font qu'elle doit être évitée chez l'hypertendu ou le patient atteint d'insuffisance cardiaque congestive mais peut être utilisée chez l'insuffisant mitral dans les premiers stades (I et II) car le cœur peut encore supporter un travail forcé. Cependant, elle est rarement utilisée seule car l'hypertonie musculaire ou les éventuelles crises convulsives recommandent l'emploi d'agents annexes tels que les benzodiazépines, les phénothiazines ou les α_2 agonistes (Dupras, 1993;Muir, 1995).

- **Association kétamine – benzodiazépines**

L'emploi du valium combiné à la kétamine aux doses respectives de 0,5 mg/kg et 10 mg/kg permet de supprimer ou, du moins, de diminuer l'hypertonie musculaire, l'incidence des crises et la salivation (Haskins, 1986).L'injection de valium permet une stimulation cardiovasculaire moindre (Haskins, 1986;Jacobson, 1993). Le midazolam peut aussi être utilisé dans ce but et montre une meilleure efficacité (Huichu, 1997).

L'anesthésie dure 12 à 15 minutes avec une augmentation significative de la FC et une dépression respiratoire plus importante qu'avec la kétamine seule (Haskins, 1986).Le valium modère les effets cardiovasculaires (hormis l'augmentation de la FC) mais accentue les effets respiratoires de la kétamine. Il présente, de plus, des propriétés antiarythmiques intéressantes dans ce cas. En dernier lieu, cette association accroît l'incidence des vomissements par rapport à la kétamine seule.

- **Association kétamine – Acépromazine**

Celle-ci, aux doses respectives de 10 à 11 mg/kg et 0,11 mg/kg IV, permet d'obtenir une anesthésie de 10 à 35 minutes (Farver, 1986) avec une bonne myorésolution et un réveil beaucoup plus doux qu'avec la kétamine seule. L'effet hypotenseur de l'Acépromazine permet d'émousser l'hypertension et la hausse de la FC induites par le dissociatif (Farver, 1986).

L'effet dépresseur respiratoire est plus marqué que lors de l'emploi de kétamine seule (Farver, 1986).

- **Association kétamine - $\alpha 2$ agonistes**

Utilisés aux doses respectives de 10 mg/kg IM et 1,1 mg/kg IM, la kétamine et la xylazine permettent d'obtenir une anesthésie de 25 à 40 minutes. La xylazine induit une bradycardie et des blocs atrio-ventriculaires du 2nd degré qui peuvent être minimisés par l'effet stimulateur cardiaque de la kétamine. Si les arythmies deviennent trop inquiétantes, l'atropine peut être utilisée (Thurmon, 1997).

L'emploi simultané de kétamine à 5 mg/kg IM et de médétomidine à 40 μ g/kg IM induit une anesthésie de 20 à 35 minutes. La baisse significative du débit cardiaque de l'ordre de 50 % dans les 15 premières minutes est due à la diminution du volume d'éjection systolique, à la baisse de la contractilité myocardique et à une augmentation de la post-charge (Seyrten, 1993). Les changements rapides des valeurs hémodynamiques suivant l'injection d'un mélange kétamine - $\alpha 2$ agonistes, ainsi que l'effet globalement cardiopresseur, ont convaincu les praticiens de ne pas employer ce mélange chez le patient dont la fonction cardiaque est altérée (Thurmon, 1997).

1-2 Tilétamine - Zolazépam(ZOLETIL® - TELAZOL®)

La tilétamine induit les mêmes modifications cardiovasculaires que la kétamine, soit une augmentation de la FC et de la pression artérielle mais une action inotrope négative sur cœur isolé. La cardiostimulation serait le résultat de l'effet sympathomimétique central. Lezolazépam, quant à lui, employé sur l'animal anesthésié au pentobarbital, ne semble pas induire d'effets indésirables sur la fonction cardiaque même à des doses massives (dose cumulée de 61 mg/kg en IV) (Huichu, 1997).

Chez le chien conscient, l'emploi de zolazépan de façon chronique, à la dose de 2 mg/kg, n'a pas modifié les constantes hémodynamiques. Par contre, pour une dose de 10 à 50 mg/kg, on a noté une diminution de la résistance vasculaire périphérique et de la pression sanguine systémique. En réponse à l'hypotension, une tachycardie réflexe avec baisse du volume d'éjection, ainsi qu'une augmentation de la contractilité myocardique sont observées (Huichu, 1997).

L'emploi de zolazépan combiné à la tilétamine permet de doubler la durée de l'anesthésie avec la tilétamine seule, mais aussi d'éviter la rigidité musculaire ainsi que les mouvements convulsifs produits par le dissociatif. Les effets cardiovasculaires de cette association, pour des doses allant de 2 à 19,8 mg/kg, chez le chien non prémédiqué, sont une augmentation de la FC attribuée à la stimulation du SNC, du tonus sympathique et diminution du tonus vagal.

Une prémédication à l'Acépromazine permet de diminuer l'ampleur de la tachycardie. Des variations de la pression artérielle et de la résistance vasculaire ont été notées avec une diminution puis une augmentation des 2 paramètres. Ce changement serait imputable, en grande partie à la tilétamine. En effet, l'injection intra-artérielle, chez le chien, se solde par un effet dépresseur sur la pression de perfusion (expliquant l'hypotension initiale) puis vient l'effet sympathomimétique (Huichu, 1997).

L'association tilétamine / zolazépan n'a que peu d'effet sur le débit cardiaque. On note une légère augmentation suite à la tachycardie (Huichu, 1997). De plus, elle ne semble pas sensibiliser le cœur à l'action arythmogène des catécholamines circulantes. Un effet sur la fonction respiratoire n'intervient que pour des doses élevées de l'ordre de 20 mg/kg (Thiebault, 1993b). Ceci se manifeste par de courtes périodes d'apnée d'environ 1 minute suivies d'une respiration lente, irrégulière et superficielle avec chute de la PaO₂ sans variation de la PaCO₂.

Les anesthésiques dissociatifs sont intéressants en ceci qu'ils sont les seuls à stimuler le cœur. Cependant, même utilisés avec une prémédication visant à émousser leurs effets secondaires, l'augmentation de la FC et du travail du cœur qu'ils induisent en font des agents à éviter chez le sujet atteint d'insuffisance mitrale évoluée (stade III et IV). En effet, la tachycardie diminue le temps de perfusion du myocarde (diastole) qui, de son côté, voit ses besoins en oxygène augmenter ceci pouvant se solder par une ischémie myocardique voire une décompensation brutale de son atteinte cardiaque. (Muir, 1995;Thiebault, 1993b)

2- les barbituriques

Ils sont classés en 4 groupes selon leur durée d'action : longue, intermédiaire, courte et ultra-courte. En anesthésie, seules sont utilisées les molécules d'action courte et ultra-courte.

Ce sont des agents d'induction par excellence. Les molécules d'action longue et intermédiaire sont réservées au contrôle des crises d'épilepsie. Les barbituriques agissent sur des parties du récepteur au GABA distinctes de celle des benzodiazépines, en diminuant le taux de dissociation GABA-récepteur ce qui induit une augmentation de la durée d'ouverture des canaux Cl⁻ et une hyperpolarisation marquée (Thurmon, 1997).

Les barbituriques sont des hypnotiques / sédatifs regroupés en 2 catégories :

- les oxybarbituriques d'action ultra-courte à longue
- les thiobarbituriques d'action ultra-courte (de 10 à 20 minutes)

Leur emploi se solde par une bonne sédation et myorésolution mais une analgésie de faible intensité (Thurmon, 1997). Aux doses hypnotiques, il y a peu d'effets respiratoires, par contre aux doses anesthésiques, on note une nette dépression pouvant aller jusqu'à la paralysie des muscles respiratoires et la mort en cas d'overdose. Aux doses anesthésiques, les barbituriques induisent une dépression de la fonction cardiovasculaire lorsqu'ils sont administrés en bolus ou en grande quantité. Ceux-ci peuvent être à l'origine d'une hypertension initiale due vraisemblablement à la tachycardie et à une augmentation de la résistance vasculaire, elles-mêmes imputables à une augmentation du tonus sympathique (Muir, 1998b). D'autres hypothèses ont été avancées afin d'expliquer cette hypertension notamment une dépression de la sensibilité des barorécepteurs ou une vasoconstriction par relargage de Calcium ou de norépinephrine. Les effets hypotenseur et dépresseur cardiaque peuvent se révéler dramatique chez le patient cardiopathe. Il se traduit par une chute du débit de l'ordre de 33 % et un effet inotrope négatif (Thiebault, 1993b; Turner, 1990). Le second aspect délétère cardiovasculaire des barbituriques est leur arythmogénicité. Ils accroissent, en effet, le tonus sympathique et parasympathique ce qui peut être à l'origine d'arythmie atriale comme une bradycardie sinusale ou des BAV du 1er, 2nd ou 3ème degré voire un arrêt cardiaque mais aussi d'arythmies ventriculaires :

Tachycardie, extrasystoles, bigéminisme. C'est pourquoi, il est recommandé de prendre le pouls en même temps que l'injection ce qui permet de noter l'apparition de dysrythmies. Balonner le patient pendant un instant serait suffisant pour faire disparaître cette dysrythmie (Dupras, 1993; Muir, 1995).

Les barbituriques potentialisent, de plus, l'effet arythmogène de l'halothane, du méthoxyflurane ou de la xylazine en sensibilisant le cœur aux catécholamines (Dupras, 1993). L'emploi de lidocaïne permet de réduire l'effet dépresseur cardiaque et a été recommandé pour l'induction de patients prédisposés aux arythmies (Thurmon, 1997).

Au vue des conséquences cardiovasculaires, ces agents sont à éviter chez l'insuffisant mitral ou à employer avec précaution et juste pour l'induction (Mailhac, 1982). En effet, les injections répétées se soldent par un réveil très long, du au relargage lent du produit qui s'est stocké dans les graisses, mais aussi par une hypothermie suite à la baisse du métabolisme basal. L'emploi associé d'halothane ou de méthoxyflurane inhibe de façon compétitive l'oxydation du pentobarbital, hexabarbital et amobarbital prolongeant ainsi leur durée d'action. Le thiopental (NESDONAL®) est utilisé à la dose de 10-12 mg/kg IV stricte. On injecte, dans un premier temps, 1/3 de la dose puis 30 seconde plus tard on poursuit jusqu'à obtenir l'effet désiré.

3- le propofol

C'est un dérivé phénolé utilisé uniquement en IV. D'action très rapide, celui-ci est un très bon agent d'induction (Komar, 1992). Il est alors employé en bolus de 4-6 mg /kg (25% d'un trait et le reste jusqu'à obtention de l'effet désiré) (Thurmon, 1997). En perfusion (0,15 à 0,4 mg/kg/minute), il sert au maintien de l'anesthésie (narcose).

L'analgésie est de faible intensité (Thurmon, 1997), il est donc conseillé de l'utiliser en combinaison avec d'autres molécules (tranquillisants, antalgiques) .L'emploi d'Acépromazine permet, à la fois, d'améliorer l'analgésie, de réduire la dose d'induction de 30% et celle d'entretien de 50% (effet potentialisateur retrouver avec le fentanyl) (Thiebault, 1993b), mais aussi de diminuer l'incidence des vomissements au réveil de l'anesthésie qui représente, selon les auteurs, de 15 à 16% des cas (Thiebault, 1993b). Une propriété encore intéressante du propofol est le réveil très rapide après l'arrêt de la perfusion sans excitation. Ceci provient de la métabolisation très rapide du produit par le foie et le fait qu'il n'existe pas d'accumulation suite aux injections répétées.L'utilisation de cet agent n'est cependant pas dénuée d'effets secondaires. On observe, notamment, une dépression respiratoire modérée, une apnée pouvant survenir suite à une injection trop brutale .Celle-ci est réversible et facilement contrôlable par assistance respiratoire (100% d'oxygène). Afin d'éviter ce problème, il est recommandé d'injecter le produit en 10 à 40 secondes. (Thurmon, 1997;Stepien, 1995).

Les effets cardiovasculaires sont plus marqués lors d'une anesthésie au long cours (infusion ou bolus répétés de 0,5 à 2 mg/kg). On observe une diminution de la pression artérielle et de la résistance vasculaire ainsi qu'une chute modérée du débit et une tachycardie réflexe. (Keegan, 1993). Pour un rythme de perfusion de 0,4 mg/kg/min, la pression artérielle diminue de 15% et la RVS de 23%.

L'hypotension résulte d'une vasodilatation par relâchement des fibres musculaires lisses vasculaires ainsi que d'une dépression de l'activité des centres neuro-végétatifs. Elle est à l'origine d'une baisse de la postcharge. La veinodilatation, quant à elle, induit une baisse de la précharge pouvant expliquer la baisse du débit cardiaque (Keegan, 1993; Komar, 1992). Le propofol induirait aussi un effet cardiodépresseur direct sur le myocarde (Thiebault, 1993b) avec une diminution de la contractilité plus importante qu'avec le thiopental (Dupras, 1993), et il potentialiserait l'effet arythmogène de l'épinéphrine bien qu'il ne le soit pas lui-même (Thurmon, 1997).

4- l'étomidate

C'est un dérivé imidazole synthétisé en 1965 et utilisé en induction, chez l'homme, en 1975. Il a un effet hypnotique et la formation réticulée cérébrale semble en être le principal site d'action (Muir, 1995; Thurmon, 1997).

Tout comme le propofol, l'étomidate a peu d'effet analgésique et réclame l'emploi d'agents annexes si on souhaite une anesthésie sous étomidate. Son élimination rapide par hydrolyse hépatique et excrétion urinaire, rend sa durée d'action assez courte (8 minutes pour une dose de 1,5 mg/kg) et le réveil rapide (Muir, 1989; Illera, 2000).

L'étomidate n'a que peu d'effets cardiovasculaire et respiratoire. On observe uniquement une variation de la FC et une diminution de la FR (pour des doses supérieures à 4 mg/kg) (Snitil, 1999). L'effet variable sur la FC est expliqué par une modification de la sensibilité des barorécepteurs, une stimulation de l'activité du système nerveux sympathique et une action dépressive directe minime sur le cœur (Muir, 1989). Dans l'étude conduite par MUIR et MASON, une dose de 4 mg/kg IV induit une diminution de la FC d'environ 20% à 10 minutes puis elle retrouve sa valeur d'origine petit à petit. Une dose plus faible ne provoquerait pas de diminution significative voire même une augmentation (Muir, 1989).

Aux doses recommandées pour l'induction (1,5-3 mg/kg), l'étomidate n'induit aucun changement de FC, pression artérielle ou performances cardiaques (Dupras, 1993) et l'effet dépresseur respiratoire n'intervient que pour des doses supérieures à 4 mg/kg (Muir, 1989) avec chute de 50% de la FR voire une apnée (Muir, 1995) Sa très large innocuité et le fait qu'il n'induit pas de relargage d'histamine, font de ce produit un agent anesthésique de prédilection pour l'induction du cardiopathe.

Il présente, cependant, des effets secondaires qu'il convient de connaître. Outre les myoclonies, les nausées et vomissements per et post-opératoires qu'il est possible de minimiser par l'emploi de valium ou d'antalgiques, l'utilisation d'étomidate s'accompagne d'une inhibition de la fonction surrénalienne. Une injection peut aboutir à une suppression de plus de 3 heures de la synthèse des stéroïdes (Thurmon, 1997). Cet effet est ambiguë, d'un côté, il atténue le stress dû à l'opération, mais d'un autre, il peut induire des crises d'hypoadrénocorticisme suite à une perfusion continue.

Cette action est néfaste chez les animaux choqués pour lesquels l'étomidate représente, en lui-même, un agent sûr du côté cardiovasculaire (Pascoe, 1992).

En résumé, l'étomidate est peut être l'un des meilleurs agents d'induction chez le patient insuffisant mitral quel que soit le stade même si son coût est élevé.

VI- LES ANESTHESIQUES VOLATILS

Ces agents sont la plaque tournante de l'anesthésie de longue durée. En effet, certains liquides anesthésiques sont suffisamment volatils pour atteindre des concentrations dans l'air inspiré permettant l'induction et le maintien de l'anesthésie. Leur emploi nécessite un appareil comprenant une source d'oxygène (le vecteur) et un circuit respiratoire. Leur popularité vient du fait que leur pharmacocinétique favorise une anesthésie rapidement ajustable. La profondeur de la narcose résulte de l'équilibre entre la résorption et l'élimination de ces agents, par le poumon. Le circuit respiratoire permet, de plus, de diminuer les risques de mortalité car il facilite la ventilation respiratoire et l'oxygénation. Cependant, ce confort relatif ne doit pas faire oublier que ces agents présentent, tout de même, certains effets toxiques qu'il faut avoir à l'esprit.

1- les halogènes

- **Considérations générales**

Les principaux agents anesthésiques volatils sont les composés halogénés dérivés du méthane ou de l'éthane, dont les poids moléculaires sont suffisamment faibles pour pouvoir traverser les membranes biologiques. Les 2 substances les plus utilisées en France sont l'halothane (FLUOTHANE®) et l'isoflurane (FORENE®), le méthoxyflurane (PENTHANE® ou METOFANE®) en voie de disparition et l'enflurane (ETHRANE®) sont peu utilisés chez l'animal (Dupras, 1993). D'autres, plus récents, sévoflurane et desflurane, font encore l'œuvre de tests. L'efficacité d'un agent volatil dépend de plusieurs paramètres :

La pression de vapeur saturante, la solubilité dans le sang et la liposolubilité conditionnant la pénétration dans le cerveau sont des facteurs intrinsèques à l'agent. Les 2 premiers conditionnent la rapidité de l'agent à atteindre des concentrations alvéolaires anesthésiques.

Plus la pression de vapeur saturante sera élevée et plus on atteindra rapidement les concentrations adéquates. Plus la solubilité est importante, au niveau de l'alvéole, est plus il sera difficile d'atteindre cette concentration car le gaz aura tendance à quitter l'alvéole. Interviennent aussi des facteurs extrinsèques : le débit ventilatoire, le rapport perfusion / ventilation, le débit cardiaque et le débit sanguin cérébral.

Mais, en général, le pilier de l'action d'un anesthésique volatil est sa concentration alvéolaire. La maîtriser, c'est maîtriser la profondeur de l'anesthésie. La CAM (concentration alvéolaire minimale) correspond à la concentration nécessaire pour supprimer toute réaction réflexe à un stimulus douloureux chez 50 % des animaux. (Dupras, 1993).

De même, on calcule l'index anesthésique correspondant au rapport entre la concentration anesthésique nécessaire pour induire une apnée d'une minute environ et la CAM. Cet index représente le potentiel dépresseur respiratoire de la molécule.

1-1 L'halothane

L'halothane présente une bonne liposolubilité, meilleure pour le tissu nerveux que pour les graisses et une solubilité dans le sang moyenne. Sa CAM et l'état d'équilibre sont atteints rapidement, sa résorption est bonne et sa distribution vers le cerveau rapide car le sang ne joue pas le rôle de réservoir. La période de réveil est courte et la redistribution tissulaire minime (Keegan, 1993;Steffey, 1997). L'halothane induit une dépression du SNC ainsi qu'une myorésolution et une analgésie satisfaisante.

Les effets cardiovasculaires sont, somme toute, pratiquement les mêmes pour tous les anesthésiques volatils mais la différence se fait sur la sévérité de l'atteinte. On note une hypotension plus ou moins marquée avec baisse de la pression artérielle systolique, diastolique et moyenne due à une vasodilatation (diminution de la résistance vasculaire périphérique) ainsi qu'une diminution du débit cardiaque de façon dose dépendante induite par une dépression myocardique directe (effet inotrope négatif) : L'index cardiaque, l'index d'éjection et le travail du cœur gauche diminuent) (Boyd, 1991;Steffey, 1997).

MUTOH et Coll ont étudié les effets hémodynamiques des différents agents à différentes concentrations. Pour une concentration de 1,5 CAM, l'halothane accroît modérément la FC et fait chuter la pression de 20%. La baisse de contractilité cardiaque est parfois contrebalancée par la hausse de la fréquence mais le débit reste toujours diminué (Cogny, 1993).

La vasodilatation peut être considérée comme favorable car concerne, en particulier, le territoire cérébral. Cependant, il faut surveiller que l'hypotension ne devienne pas trop sévère. Une autre action néfaste des halogénés est leur capacité à induire une sensibilité du myocarde à l'effet arythmogène des catécholamines, l'halothane en particulier. Ils accroissent l'automatisme du myocarde et la probabilité d'impulsion propagée depuis des sites ectopiques ventriculaires (Cogny, 1993). L'halothane, par exemple, diminue la dose arythmogène de l'épinéphrine à 2,2 µg/kg/minute (Mutoh, 1997).

Les halogénés peuvent induire l'apparition d'extrasystoles ventriculaires voire de dysrythmies plus grave comme la fibrillation. Paradoxalement, l'augmentation de la concentration en halothane diminue l'incidence de ces troubles du rythme (Cogny, 1993).

Cette sensibilité accrue du myocarde aux catécholamines en présence d'halogénés est moins importante lorsqu'un groupement éther est présent dans la molécule. C'est pourquoi les agents les plus récents ont tous cette caractéristique à la différence de l'halothane (Steffey, 1997).

L'halothane présente le caractère dépresseur respiratoire le moins prononcé de tous les halogénés (index anesthésique supérieur aux autres). Il a même une action bronchodilatatrice (Cogny, 1993). Cependant, il est intéressant de noter que l'augmentation de la PaCO₂ joue un rôle important dans l'anesthésie au long cours, notamment des effets bénéfiques sur l'hémodynamique.

1-2 L'isoflurane

L'isoflurane présente les mêmes caractéristiques pharmacocinétiques que l'halothane avec, en plus, des bio transformations très limitées (0,2% alors que pour l'halothane cela peut aller jusqu'à 20% (Cogny, 1993). Sa concentration alvéolaire s'établit plus rapidement : En 7 à 8 minutes, elle est égale à la moitié de la concentration inspirée alors qu'il faut 30 minutes pour l'halothane. Son action est plus prompt et son élimination pulmonaire plus brève. L'induction et le réveil sont ainsi plus rapides (Cogny, 1993).

Les caractéristiques de l'anesthésie sont comparables à celles obtenues avec l'halothane (analgésie et myorésolution satisfaisantes). L'isoflurane est l'halogéné le moins dépresseur du débit cardiaque (Steffey, 1997). Certes, on note une baisse de tension sensiblement similaire à celle avec l'halothane mais une dépression du myocarde moindre (Mutoh, 1997). De plus, l'augmentation de la FC (20% à 1 CAM, 30% à 2 CAM) permet de maintenir un débit constant. Autre point positif, il est le moins arythmogène des anesthésiques volatils et ne sensibilise pas le cœur aux arythmies induites par les catécholamines (Muir, 1998b).

La dose arythmogène d'épinéphrine, chez le chien anesthésié à l'isoflurane, est d'environ 9,8 µg/kg/min (Mutoh, 1997). L'effet dépresseur respiratoire est l'un des plus puissants parmi les halogénés, avec une chute de la PaO₂ et hausse de la PaCO₂ voire acidose et hypercapnie (Cogny, 1993). Ses effets cardiaques moindres ainsi que sa pharmacocinétique en font un agent séduisant pour une anesthésie de longue durée chez l'animal atteint d'IMC. Seule ombre au tableau, un prix de revient 3 fois supérieur à celui de l'halothane.

1-3 L'enflurane

Il présente plusieurs aspects qui en font un anesthésique volatil dangereux. Il est, notamment, le plus dépresseur du débit cardiaque (Steffey, 1997) ainsi que de la pression artérielle (chute de pression moyenne de 17% à 1 CAM, 56 % à 2 CAM et de la pression systolique de 26% à 1 CAM et 56% à 2 CAM) .La baisse de l'index d'éjection (de 31% à 1 CAM et de 52% à 2 CAM) souligne son effet dépresseur sur la contractilité myocardique. On note, aussi, une hausse de la FC (10 à 15%) mais elle n'est pas significative. Un des seuls points positifs est son pouvoir arythmogène moindre que l'halothane. L'enflurane est aussi l'halogéné le plus dépresseur de la fonction respiratoire, avec une PaCO₂ qui s'accroît d'environ 30% pour 1 CAM et chute de la FR de 40% pour 1 CAM et de 70% pour 2 CAM (Steffey, 1997).

1-4 Le méthoxyflurane

C'est un halogéné peu volatil donc la concentration anesthésique est longue à obtenir, de plus la forte solubilité dans le sang rallonge d'autant plus le temps d'induction et la durée du réveil (Steffey, 1997). La surveillance anesthésique est plus délicate et sa toxicité supérieure (libération d'ions fluorures).

Il a, cependant, été préféré dans certains cas, notamment des chirurgies osseuses car il permet d'obtenir une excellente myorelaxation et analgésie (Cogny, 1993). Ses effets cardiovasculaires sont une action inotrope négative dose dépendante avec diminution de la contractilité cardiaque et du débit, une hypotension légère à modérée et un effet sensibilisateur du myocarde aux catécholamines moindre que l'halothane (Muir, 1995). Le méthoxyflurane est l'agent volatil le moins dépresseur respiratoire (index anesthésique = 3,4) mais les apnées produites sont très gênantes car, le méthoxyflurane étant très soluble dans le sang, leur réversibilité est plus délicate (Cogny, 1993).Le contrôle de l'anesthésie difficile, le réveil lent font de celui-ci, un agent à éviter pour le malade cardiaque (Muir, 1998b).

1-5 Le desflurane et le sévoflurane

Ces 2 molécules sont récentes et leur étude encore en cours. Leur faible solubilité (respectivement, coefficient de liposolubilité 0,6-0,7 et 0,42 pour le sévoflurane et le desflurane) permet une durée d'induction très brève du fait de la rapide installation d'une concentration alvéolaire anesthésique et ceci bien que le desflurane soit le moins puissant des halogénés, avec une CAM de 7,2% (Cogny, 1993). Ils ont, tous deux, des effets cardiovasculaires proches de l'isoflurane. Le sévoflurane a, cependant, des qualités qui le rendent plus intéressant, notamment une dépression myocardique moindre et une hausse de la FC moins prononcée.

Le desflurane permet une meilleure stabilité de la FC mais induit une baisse modérée de la pression sanguine et de la contractilité (Cogny, 1993). Tous deux ne sensibilisent pas le cœur à l'action arythmogène des catécholamines (Cogny, 1993). Sévoflurane et desflurane se révèlent être des agents prometteurs dans leur utilisation chez le malade cardiaque, avec un petit plus pour le sévoflurane plus puissant (CAM de 2,4%) et à innocuité plus importante.

2- le protoxyde d'azote (N₂O)

Le N₂O est le seul anesthésique gazeux proprement dit. Il a été introduit en clinique il y a plus de 150 ans. Son utilisation très large résulte de nombreuses propriétés intéressantes (Cogny, 1993):

- une faible solubilité permettant des concentrations alvéolaires élevées en un temps bref
- une bonne analgésie induite
- des effets cardiovasculaires minimes
- une toxicité très faible

Malgré cela, il n'est pas un très bon anesthésique car sa CAM est trop élevée (environ 200%) (Steffey, 1997) et la sédation qu'il engendre est trop faible (Muir, 1998b). Les effets cardio-vasculaires sont minimes par rapport aux anesthésiques volatils. On note une action dépressive sur le myocarde mais aussi une stimulation du système sympathique qui induit, indirectement une action excitatrice sur la fonction cardiaque (Cogny, 1993). Cette stimulation peut accroître, en outre, l'incidence des arythmies (Cogny, 1993) voire engendrer une ischémie du myocarde. Selon MUIR, FC, débit et pression artérielle sont relativement constantes en plus de ne pas sensibiliser le myocarde aux catécholamines (Muir, 1995).

L'utilité de cet agent ne réside pas dans son potentiel anesthésique mais plutôt dans sa fonction de vecteur, avec l'oxygène, de l'anesthésique volatil. En effet, un mélange de 75% de N₂O (concentration maximum car ensuite risque d'hypoxie) et de 25 % d'oxygène, comme vecteur, permettrait de diminuer la CAM d'halothane de près de 55% chez l'animal (seulement de 20 à 30% chez l'homme) (Steffey, 1997). C'est ce que l'on nomme l'effet second gaz. La forte concentration de N₂O dans le mélange induit une hausse du volume inspiratoire, en premier lieu, puis on note un effet de concentration du second gaz dans un plus petit volume (une grande partie étant occupée par le N₂O) ainsi le gradient de pression augmente et le transfert dans le sang aussi (Cogny, 1993). Cet effet permet de réduire les quantités d'anesthésiques inhalées donc l'incidence des problèmes cardiovasculaires.

Il faut, cependant, savoir qu'à la fin de l'anesthésie, lors de coupure brutale du circuit, le N₂O tend à s'accumuler rapidement dans les poumons afin d'être évacué (ceci du à sa faible solubilité dans le sang). Ceci pourra induire une chute importante de la PO₂ alvéolaire donc une hypoxie transitoire.

VII- LES CARACTERISTIQUES DES MOLECULES UTILISEES DANS CETTE ETUDE

1- la kétamine

Pendant longtemps, en médecine humaine, la kétamine a été considérée comme l'anesthésique idéal, susceptible d'assurer seul narcose, analgésie, amnésie et immobilité du patient. La constatation rapide d'effets « psychédéliques » et surtout l'apparition d'anesthésiques intraveineux bénéficiant d'une pharmacocinétique plus favorable, provoqua sa mise à l'écart (Mion, 2001).

1-1 Propriétés physico-chimiques

La kétamine a pour dénomination chimique le 2 (ortho-chlorophényl) 2-(méthylamino)-cyclohexanone. Le plus souvent, elle est présentée sous forme de sels de chlorhydrate, à l'aspect de poudre blanche, soluble dans des solvants organiques sous forme ionisée. Il existe deux isomères, utilisés dans un mélange racémique (Hall, 1991). Le groupement amine secondaire confère un caractère basique à la molécule responsable d'une douleur locale transitoire lors d'injection intramusculaire.

- **Pharmacocinétique**

- a) **Absorption**

- Après administration, l'absorption est rapide. Les premiers effets sédatifs apparaissent en moins de 10 minutes lors d'une injection intramusculaire et en quelques secondes lors d'une injection intraveineuse (Lumb, 1984).

- b) **Distribution**

- La distribution est très rapide vers l'ensemble des tissus hépatique, nerveux, pulmonaire et adipeux ce qui explique que son action soit assez courte (Lumb, 1984). C'est une molécule très lipophile et le volume de distribution est très important chez le chien : $3,6 \pm 0,5$ L/kg. Il est également à noter que la kétamine traverse la barrière placentaire et reste inchangée dans le sang et les tissus fœtaux du chien (Hawkins, 1995).

c) Métabolisation et élimination

Une métabolisation hépatique rapide chez le chien produit 4 métabolites inactifs excrétés dans les urines alors que le chat métabolise peu la kétamine et l'élimine principalement sous forme active par les reins (et donc limite son utilisation chez le chat insuffisant rénal). Il existe également une élimination biliaire assez importante alors que l'élimination fécale l'est beaucoup moins (Blaize, 1997). Chez l'homme, les métabolites produits seraient responsables d'une faible addiction pour cette molécule (Lumb, 1984).

- **Pharmacodynamique**

1- Mode d'action de la kétamine

C'est un antagoniste non compétitif des récepteurs NMDA (N-méthyl-D-aspartate) ce qui lui confère des propriétés analgésiques superficielles et amnésique (SOYRIS F, 2004) et un agoniste GABA interagissant avec les récepteurs opioïdes (Verwaerde, 2005). La kétamine bloque les récepteurs NMDA en bloquant les canaux ioniques, en diminuant leur temps ainsi que leur fréquence d'ouverture par un mécanisme allostérique (Orser, 1997). L'influx calcique intracellulaire est ainsi modulé (Richebeet al, 2005). La kétamine se fixe sur le site de liaison de la phencyclidine (Mion, 2001). L'énantiomère dextrogyre possède une affinité pour les canaux NMDA 3 à 4 fois supérieures que l'énantiomère lévogyre (Mion, 2001).

La kétamine est un anesthésique dissociatif c'est-à-dire qu'il interrompt le flux d'informations entre la partie consciente et inconsciente du cerveau sans induire de dépression générale (Lumb, 1984) :

certaines régions sont activées comme le système limbique ou la substance réticulée et d'autres sont inhibées comme au niveau du thalamus où les récepteurs NMDA sont alors inhibés (Verwaerde, 2005; Blaize, 1997). Son action analgésique somatique, par dépression de la conduction nociceptive au niveau des aires thalamiques et corticales, s'avère bonne mais l'analgésie viscérale faible. Le tonus musculaire est en général augmenté par action centrale de nature extrapyramidale (Blaize, 1997). Enfin, la kétamine stimule le système sympathique et diminue le réflexe vagal (Groeben, 2004).

1-2 Les conséquences cardiovasculaires

La kétamine entraîne une stimulation modérée du système cardiovasculaire en augmentant la pression artérielle et la pression intracrânienne (Lumb, 1984). Elle est inotrope et chronotrope positive et provoque une augmentation de la consommation d'oxygène du myocarde (Verwaerde, 2005). Cette stimulation du système cardiovasculaire serait due à un blocage de la recapture neuronale et extraneuronale de la noradrénaline associé à une dépression des barorécepteurs (Hawkins, 1995).

1-3 Les conséquences respiratoires

La kétamine n'est pas exempte d'effets sur la sphère respiratoire. En médecine humaine, des apnées de plusieurs minutes sont décrites chez les patients âgés et les nourrissons déshydratés, et ce même à faible dose. Cependant, la kétamine est largement utilisée dans un souhait de conserver une respiration spontanée (Mion, 2001). Les réflexes pharyngés et laryngés sont conservés avec la kétamine ce qui est susceptible de compliquer l'intubation endotrachéale. Les sécrétions salivaires et bronchiques sont très augmentées ce qui, dans le cadre de la réalisation d'un LBA, pourrait optimiser le rendement. En cas de production excessive lors d'utilisation de forte dose et pour éviter une éventuelle obstruction des voies respiratoires, on peut associer des agents antisialologues (Flecknell, 1989).

Son effet bronchodilatateur est essentiellement intracellulaire (Ducros, 1996) et serait relié à une inhibition de la recapture des catécholamines (Groeben, 2004). Cet effet semble en partie médié par son action sympathomimétique (Aubrun, 2000) et consécutif à la présence de récepteurs NMDA dans les voies respiratoires (Sato et al, 1998) et la moelle spinale (Solomon, 1998). L'activation de ces récepteurs entraîne des répercussions sur la sphère respiratoire caractérisée par un œdème pulmonaire et une constriction des voies respiratoires (Sato et al, 1998). De plus, une étude menée par SATO sur les muscles lisses de trachée de cochons d'Indes mis en contact avec de l'histamine (ce qui provoque leurs contractions), ont montré que les antagonistes des récepteurs NMDA et notamment la kétamine permettaient de diminuer la contraction musculaire induite de manière dose-dépendante. Cependant, l'ajout d'agonistes NMDA ne contrecarre pas l'effet dilatateur de la kétamine ce qui laisse supposer qu'il existe un mécanisme autre, indépendant des récepteurs NMDA. Le blocage du flux entrant des ions calciums nécessaire à la contraction serait à l'origine de cette broncho dilatation (Sato, 1997).

1-4 Toxicité

L'index thérapeutique de la kétamine pour un mélange racémique est de 6,25. Ce fort index thérapeutique explique qu'elle soit très utilisée en médecine vétérinaire ; les surdosages sont de ce fait relativement rares, laissant une impression de « fausse » sécurité au praticien. Lors de surdosage, des symptômes de type hyperexcitabilité centrale sont décrits : Hallucinations, convulsions et tachycardie.

1-5 Modalités d'utilisation de la kétamine

La kétamine peut être utilisée via de multiples voies d'administration. Bien que la voie intraveineuse soit la plus employée, les voies intramusculaire et orale sont possibles. Son administration intramusculaire est très utilisée chez les animaux peu coopératifs. La dose anesthésique varie alors de 10 à 20 mg/kg en intramusculaire et de 5 à 8 mg/kg en intraveineux chez le chien (Hawkins, 1995). Toutefois, ces doses correspondent à une utilisation en monothérapie qui est d'ailleurs fortement déconseillée compte tenu des effets indésirables. La kétamine s'utilise donc préférentiellement associée aux benzodiazépines, aux phénotiaziques ou aux $\alpha 2$ agonistes à des doses plus faibles. Enfin, la kétamine est de plus en plus souvent utilisée en perfusion à dose infra-anesthésique (10 μ g/kg/min) pour ses propriétés co-analgésiques associée à la morphine (Soyris, 2004; Chauvin, 2005).

2- Tilétamine - zolazépam (ZOLETIL® - TELAZOL®)

La tilétamine induit les mêmes modifications cardiovasculaires que la kétamine, soit une augmentation de la FC et de la pression artérielle mais une action inotrope négative sur cœur isolé. La cardiostimulation serait le résultat de l'effet sympathomimétique central (Huichu, 1997; Muir, 1995; Thiebault, 1993b). Le zolazépam, quant à lui, employé sur l'animal anesthésié au pentobarbital, ne semble pas induire d'effets indésirables sur la fonction cardiaque même à des doses massives (dose cumulée de 61 mg/kg en IV) (Huichu, 1997). Chez le chien conscient, l'emploi de zolazépam de façon chronique, à la dose de 2 mg/kg, n'a pas modifié les constantes hémodynamiques. Par contre, pour une dose de 10 à 50 mg/kg, on a noté une diminution de la résistance vasculaire périphérique et de la pression sanguine systémique. En réponse à l'hypotension, une tachycardie réflexe avec baisse du volume d'éjection, ainsi qu'une augmentation de la contractilité myocardique sont observées (Huichu, 1997).

L'emploi de zolazépan combiné à la tilétamine permet de doubler la durée de l'anesthésie avec la tilétamine seule, mais aussi d'éviter la rigidité musculaire ainsi que les mouvements convulsifs produits par le dissociatif.

Les effets cardiovasculaires de cette association, pour des doses allant de 2 à 19,8 mg/kg, chez le chien non prémédiqué, sont une augmentation de la FC attribuée à la stimulation du SNC, du tonus sympathique et diminution du tonus vagal (Huichu, 1997;Muir, 1995). Une prémédication à l'acépromazine permet de diminuer l'ampleur de la tachycardie. Des variations de la pression artérielle et de la résistance vasculaire ont été notées avec une diminution puis une augmentation des 2 paramètres. Ce changement serait imputable, en grande partie à la tilétamine. En effet, l'injection intra-artérielle, chez le chien, se solde par un effet déresseur sur la pression de perfusion (expliquant l'hypotension initiale) puis vient l'effet sympathomimétique (Huichu, 1997).

L'association tilétamine / zolazépan n'a que peu d'effet sur le débit cardiaque. On note une légère augmentation suite à la tachycardie (Huichu, 1997). De plus, elle ne semble pas sensibiliser le cœur à l'action arythmogène des catécholamines circulantes. Un effet sur la fonction respiratoire n'intervient que pour des doses élevées de l'ordre de 20 mg/kg (Thiebault, 1993b). Ceci se manifeste par de courtes périodes d'apnée d'environ 1 minute suivies d'une respiration lente, irrégulière et superficielle avec chute de la PaO₂ sans variation de la PaCO₂.

Les anesthésiques dissociatifs sont intéressants en ceci qu'ils sont les seuls à stimuler le cœur. Cependant, même utilisés avec une prémédication visant à émousser leurs effets secondaires, l'augmentation de la FC et du travail du cœur qu'ils induisent en font des agents à éviter chez le sujet atteint d'insuffisance mitrale évoluée (stade III et IV). En effet, la tachycardie diminue le temps de perfusion du myocarde (diastole) qui, de son côté, voit ses besoins en oxygène augmenter ceci pouvant se solder par une ischémie myocardique voire une décompensation brutale de son atteinte cardiaque.

VIII- MODIFICATIONS BIOLOGIQUES INDUITES PAR L'ADMINISTRATION DE MEDICAMENTS ANESTHESIQUES

Il est important de connaître l'existence, la nature et l'amplitude de ces modifications pour interpréter correctement les analyses réalisées après une tranquillisation ou une anesthésie. Dans les paragraphes suivants sont résumés les effets connus de chaque molécule ou association de molécules, couramment utilisées en médecine vétérinaire, sur les principaux paramètres sanguins.

1- Protocoles Kétamine seule

- **Modifications de l'hémogramme**

Les effets rapportés dans la littérature varient beaucoup avec l'espèce considérée, voire au sein d'une même espèce. Le plus souvent, les GB diminuent significativement (Benet, 1992;Loomis,1980;Regnier,1982) avec notamment une diminution des lymphocytes voire des GNN, chez les singes et les chats. En revanche, ces analytes ne varient pas chez les chèvres (Dehghani,1991).Les analytes rattachés à la lignée rouge (GR, Ht, Hb) présentent des modifications plus variables d'un article à l'autre sans lien évident avec l'espèce considérée : soit ils diminuent significativement (Benett, 1992;Loomis, 1980; Dehghani,1991), soit ils ne sont pas modifiés (Kumar, 1989;Regnier,1982).Très peu de données existent sur numération plaquettaire : un article chez les singes rapporte une absence de modification significative suite à l'administration de kétamine (Benett, 1992).

- **Modifications de la biochimie sanguine**

Les données disponibles se croisent peu, et, lorsque c'est le cas, elles diffèrent généralement et les résultats obtenus semblent variables d'une espèce à l'autre : Singe (Vander merwe, 1987) chats (Dehghani, 1991), chiens (Kumar, 1989), chèvres (Dehghani, 1991).

Ainsi, chez les singes, la protidémie et le Ca soit diminuent (Benett, 1992) soit ne varient pas (Van der merwe, 1987) ; et la cholestérolémie et la PAL diminuent (Benett, 1992) ou augmentent (Van der merwe, 1987). Chez les carnivores domestiques sont rapportées une augmentation de la glycémie (Kumar, 1989), de l'ALAT et de l'ASAT(Dehghani, 1991), et une absence de modification de la protidémie (Regnier, 1982), de l'urémie, de la créatininémie, du Na, du K et du Cl (Kumar, 1989).

- **Modifications des résultats de l'hémostase**

Il existe très peu de données sur ces modifications : sont rapportées une absence de modification significative, chez le singe, de la numération plaquettaire (Benett, 1992) et de la concentration plasmatique en fibrinogène³¹ ; et une augmentation significative du temps de saignement chez le chien (Kumar, 1989).

- **Modifications hormonales**

Chez le chien est rapportée une augmentation significative des concentrations sanguines en cortisol, noradrénaline et adrénaline ; et une absence de modification de l'insulinémie (Ambrisko, 2005).

- **Modifications d'un test fonctionnel:**

Le test de tolérance au glucose chez le chat est observée une hyperglycémie significativement plus marquée que celle obtenue lors du même test sans anesthésie (Hsu, 1982). Cet effet est cependant rapporté comme étant le moins important parmi les molécules testées : Acépromazine, xylazine et kétamine. L'effet est par ailleurs plus faible lorsque la dose de kétamine est moins forte (deux doses sont testées dans ce protocole).

2- Protocoles kétamine-diazépam

- **Modifications de l'hémogramme**

Il existe très peu de données sur les effets d'un mélange kétamine-diazépam sur l'hémogramme. Est rapportée une absence de modification de l'Ht chez le singe (Plooy, 1998) et le chien (Kumar, 1989), et de l'Hb chez le chien (Kumar, 1989).

- **Modifications de la biochimie sanguine**

Elles sont là encore relativement variables d'un article à l'autre. Chez le singe (Plooy, 1998), aucun des analytes évalués ne varie (CO₂, glucose, Ca, Mg, Na, K, GGT). Chez le lapin, une augmentation significative de l'ALAT et de l'ASAT, de l'urémie et de la créatininémie est décrite (Gonzalez, 2003). Ces deux dernières modifications sont de plus sources d'erreurs d'interprétation clinique puisque les valeurs obtenues sont hors de l'intervalle des valeurs usuelles. L'absence de modification du K (Gonzalez, 2003; Gonzalez, 2004) et de la GGT (Gonzalez, 2003) est aussi notée dans différents articles.

Est encore rapportée une augmentation significative de la glycémie (Illera, 2000), de la cholestérolémie, de la triglycéridémie, de la LDH, du Na, du Cl, du Pi (Gonzalez, 2004), avec des valeurs supérieures à l'intervalle des valeurs usuelles pour la cholestérolémie, le Cl et la LDH. Quant à la PAL, elle est diminuée significativement au point d'être inférieure à l'intervalle des valeurs usuelles (Gonzalez, 2003).

Chez le chien (Kumar, 1989) se retrouve l'augmentation significative de la créatininémie, mais l'urémie reste stable ainsi que le Na, le K et le Cl. La glycémie est-elle augmentée significativement.

- **Modifications des résultats de l'hémostase**

Un auteur rapporte une diminution significative du temps de saignement chez le chien (Kumar, 1989).

- **Modifications hormonales**

Une augmentation significative des concentrations plasmatiques en cortisol et en corticostérone est observée chez des lapins (Gonzalez, 2001; Illera, 2000).

3- Protocoles Tilétamine-Zolazépam

- **Modifications de l'hémogramme et de la biochimie sanguine**

Les effets sanguins de l'association tilétamine-zolazépam sont très peu documentés. Une référence existe mais concerne une espèce de bouquetin espagnol (Peinado, 1993) pour lequel aucun intervalle de référence n'existe ; et l'effet stress sur les valeurs obtenues à partir des prélèvements réalisés par contention physique est vraisemblablement non négligeable. Il est donc difficile d'apprécier les effets réels du médicament et encore plus d'extrapoler aux carnivores domestiques les observations réalisées.

- **Modifications hormonales**

Une augmentation significative de la cortisolémie est observée chez la chèvre (Carroll, 1997).

4- Protocoles Acépromazine

- **Modifications de l'hémogramme**

Trois études menées chez le chat (Bay, 2000; Regnier, 1982) et le chien (Lang, 1979) mettent en évidence des effets similaires sur l'hémogramme : une diminution significative de l'Hb, de l'Ht, des GR, des GB (surtout lymphocytes, voire GNN) et même de la numération plaquettaire (Lang, 1979).

- **Modifications de la biochimie sanguine**

Est seulement rapportée une diminution significative, chez le chat, de la protidémie totale (Regnier, 1982).

- **Modifications des résultats de l'hémostase**

L'absence de modification significative du TCA (suite à l'administration d'un mélange Acépromazine + kétamine) est décrite chez le chat (Bay, 2000).

- **Modifications d'un test fonctionnel : le test de tolérance au glucose**

Chez le chat est observée une hyperglycémie significativement plus marquée que celle obtenue lors du même test sans anesthésie (Hsu, 1982), alors qu'aucune différence significative n'est remarquée chez le chien, que ce soit pour la glycémie, la lactatémie ou l'insulinémie (Ionut, 2004).

5- Protocoles Xylazine

- **Modifications de l'hémogramme**

Chez le chat (Regnier, 1982; Dehghani, 1991), comme chez la chèvre (Dehghani, 1991), est rapportée une diminution significative de l'Ht, des GR et des GB (GNN, lymphocytes). L'Hb diminue significativement chez la chèvre alors que chez le chat, elle n'est parfois pas modifiée (Regnier, 1982) (dans le cas contraire, elle diminue aussi (Dehghani, 1991).

- **Modifications de la biochimie sanguine**

Chez le lapin, la xylazine utilisée avec la kétamine génère les mêmes modifications que le mélange kétamine-diazépam (Gonzalez, 2003). Il est donc difficile d'attribuer ce résultat à la xylazine plutôt qu'à la kétamine.

Chez le chat est notée une diminution significative de la protidémie totale (Dehghani, 1991), de l'ASAT et de l'ALAT (Dehghani, 1991). Chez le chien des effets significatifs et dose-dépendants sont mis en évidence : une augmentation de la glycémie et une diminution des acides gras non estérifiés¹. Chez la chèvre est rapportée une augmentation significative de l'ALAT et de l'ASAT (Dehghani, 1991).

- **Modifications des résultats de l'hémostase**

Chez le rat, un mélange kétamine-xylazine entraîne une augmentation significative du TT, mais pas de modification du TCA et du TQ (Stringer, 1996).

- **Modifications hormonales**

Chez le lapin, un mélange kétamine-xylazine provoque une augmentation significative de la cortisolémie, mais pas de modification de la concentration plasmatique en corticostérone (Gonzalez, 2001). En revanche, chez le chien, aucune modification des concentrations plasmatiques en cortisol et en glucagon n'est observée, alors que celles en adrénaline, noradrénaline et insuline diminuent significativement (Ambrisko, 2002).

- **Modifications d'un test fonctionnel : le test de tolérance au glucose**

Chez le chat est observée une hyperglycémie significativement plus marquée que celle obtenue lors du même test sans anesthésie (Hsu, 1982).

6- Protocoles médétomidine

- **Modifications de l'hémogramme**

Il est difficile de trouver des informations sur les effets de ce médicament sur l'hémogramme. Il existe des données sur une espèce de porc sauvage (Wolkers, 1994) : les GB restent stables, tandis que l'Hb et l'Ht diminuent significativement.

- **Modifications de la biochimie sanguine**

Trois études notent, chez le chien (Ambrisko, 2002; Ambrisko, 2005) et chez le porc sauvage (Wolkers, 1994), une augmentation significative de la glycémie (de façon indépendante de la dose utilisée (Ambrisko, 2002) pour des doses de médétomidine supérieures ou égales à 20 µg/kg. En revanche, une étude menée sur des chiens avec une dose de 20 µg/kg conclue à l'absence de modification de la glycémie (Burton, 1997).

Par ailleurs, deux articles montrent une diminution significative non dose-dépendante de la concentration plasmatique en acides gras non estérifiés chez le chien (Ambrisko, 2002; Ambrisko, 2005). Une absence de modification de la protidémie, de l'urémie, de la PAL, de la GGT et de la CK est rapportée chez le porc sauvage (Wolkers, 1994).

- **Modifications hormonales**

Chez le chien, aucune modification des concentrations plasmatiques en cortisol et en glucagon n'est observée, alors que celles en adrénaline, noradrénaline et insuline diminuent significativement (Ambrisko, 2002).

7- Protocoles isoflurane

Il existe très peu d'études portant sur un protocole uniquement à base d'isoflurane.

- **Modifications de l'hémogramme**

Une étude relativement complète a été réalisée sur des chauve-souris. Elle montre une diminution significative de l'Hb, de l'Ht et des GR qui est moins prononcée que lors de la contention physique seule ; ainsi qu'une diminution des GB (Heard, 1998).

Les mêmes observations sont faites chez le furet, avec une remontée rapide de ces analytes à l'arrêt de l'anesthésie gazeuse (Marini, 1994).

- **Modifications de la biochimie sanguine**

Chez la chauve-souris, de nombreuses modifications se retrouvent lors de la contention physique seule et lors d'une anesthésie gazeuse à l'isoflurane. Ces modifications pourraient donc être attribuées au stress de la capture. En revanche, certaines modifications sont propres au protocole avec isoflurane: diminution significative de la glycémie, de la PAL et de l'ASAT ; augmentation significative du Cl ; absence de modification du K (Heard, 1998).

Chez le lapin, une augmentation significative au-delà de l'intervalle de valeurs usuelles est notée pour la glycémie, l'urémie et la créatininémie. L'ALAT et l'ASAT sont également augmentées mais restent dans les valeurs usuelles (Gonzalez, 2007). Rapidement à l'arrêt de l'anesthésie, est mise en évidence (Marini, 1994).

IX- UTILISATION DU RAT EN RECHERCHE BIOMEDICALE

1- Importance :

Le rat et la souris représentent à eux deux plus de 90% des mammifères utilisés dans la recherche biomédicale, et par ordre d'importance le rat se place en deuxième position juste derrière la souris. Pour donner un ordre d'idées, aux Etats-Unis, plus de quatre millions de rats sont utilisés en laboratoire chaque année.

L'importance du rat en recherche biomédicale est due à plusieurs qualités intéressantes que l'on retrouve également chez la souris: faible durée de vie, grande prolificité associée à une courte durée de gestation, grande diversité génétique des souches, faible coût d'achat et d'entretien. En effet, la gestation courte et la taille importante des portées sont de précieuses prédispositions pour des études de reproduction, de tératogenèse ou de génétique. La faible durée de vie permet des études de toxicité aiguë ou chronique à long terme pendant la durée de vie d'un animal, ou même de plusieurs générations, sur une période de quelques années seulement.

Toutefois, comme le rat a un gabarit plus important que celui de la souris, puisqu'il est huit à dix fois plus gros, sa taille facilite un grand nombre de procédures et par exemple les prélèvements sanguins qui permettent le recueil de quantités plus conséquentes. Le rat est souvent considéré comme un modèle d'étude et il est donc très largement utilisé dans de nombreux domaines biomédicaux tels que les maladies cardiovasculaires, les désordres métaboliques, les désordres neurologiques, les maladies auto-immunes, la cancérologie, les transplantations, la génétique et parfois aussi l'hématologie. L'hématologie n'est pas toujours le sujet principal de l'expérimentation, mais dans la plupart des cas, que ce soit pour des études toxicologiques, pharmacologiques, cancérologiques ou autres, on prend en compte les caractéristiques hématologiques des animaux testés et on les compare à celles des animaux témoins. (Hrapkiewicz, 1998; Laroche, 1990; Mutai, 2000; Wolfensohn, 1998).

2- Choix de l'animal :

Historiquement, les sources majeures de l'expérimentation animale sur le rat sont les souches les plus anciennes, Sprague-Dawley et Wistar, qui ont, à elles deux, fourni la plupart des lignées actuelles. Ces deux souches sont toujours très utilisées dans le monde entier pour des études de toxicité aiguë notamment et pour des expérimentations liées à la reproduction car ce sont des souches très prolifiques. En outre, comme elles ont été largement étudiées auparavant, on dispose de nombreuses données de référence dans la littérature.

Une autre souche très populaire, surtout au Japon, pour les études de cancérologie et carcinogénèse est le Fisher rat ou F344 qui présente la particularité de développer spontanément des leucémies et des cancers prostatiques.

En ce qui concerne l'âge, on choisit en principe des jeunes adultes de plus de huit semaines pour des études de toxicité aiguë et des animaux plus jeunes de trois à six semaines pour débiter des études de toxicité chronique. Pour des expérimentations touchant à la reproduction on attendra évidemment la puberté, soit environ l'âge de trois mois. Si l'âge peut être relativement variable, on peut noter en revanche une certaine constance dans le poids des animaux étudiés, poids presque toujours compris entre 200 et 300 grammes.

Enfin le choix du sexe est très variable d'une étude à l'autre. Les références bibliographiques citées ici utilisent plutôt des mâles sans qu'il soit précisé de raisons particulières. Cependant certaines études sont réalisées sur les deux sexes afin de pouvoir introduire cet éventuel facteur de variation.

Selon la nature de l'expérimentation réalisée et du domaine auquel elle appartient, le choix de la lignée, de l'âge et du sexe de l'animal est donc très variable. L'essentiel est d'avoir, soit des données de référence sur lesquelles se baser, soit utiliser dans tous les cas un lot d'animaux témoins pour établir ces références. (Hedrich, 2000; Mutai, 2000; Rao, 1990).

DEUXIEME PARTIE

ETUDE EXPERIMENTALE SUR LES RATS DE LABORATOIRE

DEUXIEME PARTIE : ETUDE PRATIQUE

➤ Introduction

Les anesthésiques peuvent affecter à la fois la structure et la fonction des différents organes et systèmes biologiques et ses effets ont été largement étudiés en particulier l'influence des molécules anesthésiques sur les paramètres biochimiques plasmatiques chez une grande variété des espèces animales (lapins, rats, souris...).

Les études sur l'effet de l'anesthésie générale sur les différents paramètres biochimiques et les analyses sanguines sont très hétérogènes, du point de vue espèce cible , molécules testées, et les doses administrées .

➤ Objectif de l'étude

L'objectif de cette étude est de comparer les effets de trois protocoles anesthésiques et leur influence sur certains paramètres biochimiques chez les rats de laboratoire dans le but d'avoir la molécule et le protocole anesthésique qui a les moindres effets.

I- MATERIEL ET METHODES

I-1- Matériel

Cette étude a été réalisée sur 35 rats de laboratoire de race *Rattus norvegicus* (albinos) (origine institut pasteur Alger). Les rats ont été élevés dans l'animalerie de l'institut des Sciences Vétérinaires d'El Khroub, Université Constantine 1. L'étude s'est déroulée de mars à juillet 2013.



Photo 1 : Rats de laboratoire de race *Rattus norvegicus* (albinos)

Les rats sont des femelles âgées de (3-5 mois), le poids est compris entre 180 et 280 g (Figure 1). Au laboratoire, les rats sont placés dans des cages en matière plastique ayant un couvercle en acier inoxydable, munies de biberons. Une épaisse couche de copeaux de bois est déposée au fond des cages et renouvelée tous les 3 à 4 jours et plus souvent pour les animaux expérimentés et les femelles à terme afin qu'elles puissent faire leur nid. Les cages sont nettoyées et stérilisées une à deux fois par semaine.

Critères d'inclusion dans l'étude : N'ont été inclus que des rats adultes, en bonne santé cliniquement.

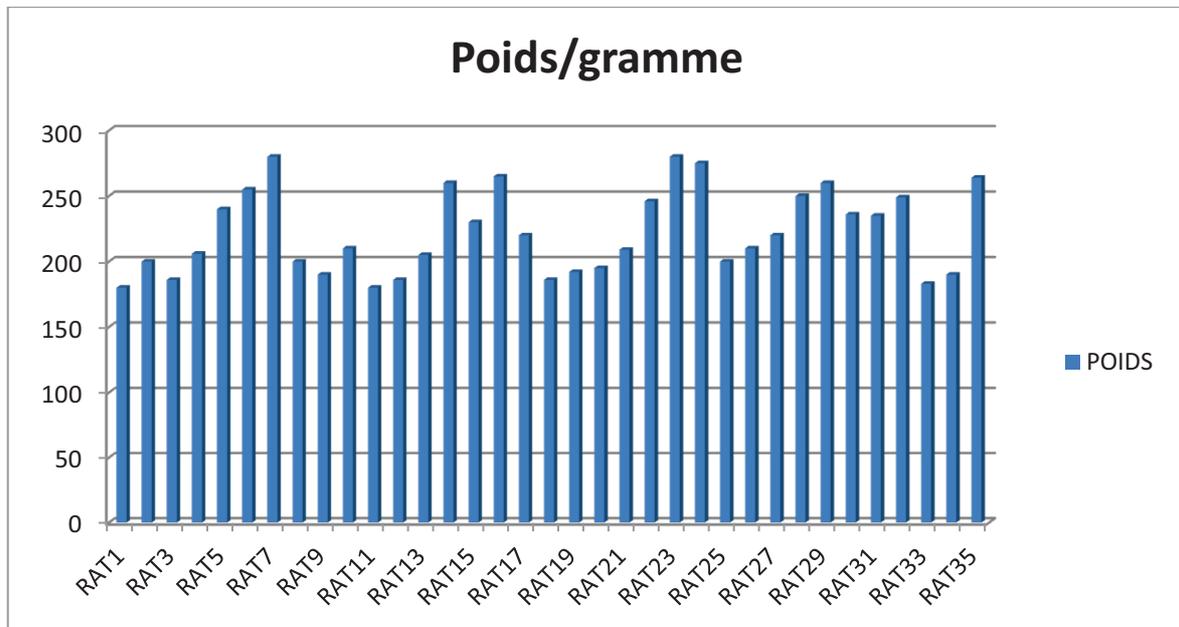


Figure 1 : Représentation graphique de poids des rats

I-2- Méthodes

1- Conduite d'élevage

Afin d'atteindre le nombre suffisant pour l'étude, nous avons procédé à la reproduction des rats au niveau de l'animalerie.

Les mâles et femelles atteignent leur maturité sexuelle entre 65 et 110 jours. Le cycle œstral de la femelle dure 4 à 5 jours et l'ovulation est spontanée. La durée de gestation est de 21 à 23 jours. Le mode polygame a été choisi, c'est-à-dire un mâle est élevé avec deux à six femelles. Chaque femelle est séparée dans une cage individuelle juste avant la mise-bas. Les rats ont été séparés de leur mère à environ un mois après la naissance.



Photo 2 : Cages en matière plastique ayant un couvercle en acier inoxydable

✓ L'alimentation

Les rats sont nourris quotidiennement par un aliment, sous forme de granulés d'origine commerciale (aliments granulés pour lapins SARL la production locale CEREGRAN) associés à des coupeaux de pain sec et reçoivent de l'eau en abondance.



Photo 3 : Aliments granulés utilisés dans l'élevage

Les rats consomment environ 12 à 30 g d'aliments secs et boivent 140 ml d'eau / kg de poids corporel à raison de 2 ml d'eau pour chaque gramme de nourriture qu'ils mangent. Le rat est cœcotrophe c'est-à-dire qu'il ingère ses excréments afin de pouvoir digérer complètement la cellulose.

Les rats utilisés dans cette étude sont dociles et faciles à manipuler parce qu'on les habitue dès leur plus jeune âge. Cependant, il peut arriver qu'ils mordent si on les surprend ou si on les manipule rudement. Ils ont un caractère prudent mais curieux. Ainsi peuvent-ils parfois sortir de leur cage mais ils y retournent vite après une courte période d'exploration. En outre, leur curiosité leur permet de s'adapter à des environnements différents.

D'autre part, on a observé quelques cas de cannibalisme des adultes sur les jeunes, mais ils sont en général peu agressifs et sociables.



Photo 4 : L'élevage des rats dans les cages

2- Méthodes de prélèvements sanguins :

Dans cette étude on utilise la ponction cardiaque pour les rats sous anesthésie dont le prélèvement se fait à (J₀), les sacrifices de l'animal par l'égorge pour les rats témoins et les prélèvements à (J₇) chez les rats non anesthésié.

✚ La ponction cardiaque :

Est une méthode de routine qui nécessite une anesthésie et qui est en général suivie d'une euthanasie car même avec des techniciens expérimentés, la mortalité et la morbidité due aux complications telles que la tamponnade cardiaque sont très importantes.

L'animal anesthésié est placé en décubitus dorsal, les poils sont tondu ou coupés du côté gauche, entre la quatrième et la sixième côte, c'est-à-dire là où les battements cardiaques sont les plus perceptibles à la palpation.



Photo 5 : Rat placé en décubitus dorsal pour la ponction cardiaque

La peau est désinfectée, puis on introduit une aiguille montée dans la paroi thoracique selon un angle de 45° avec l'axe horizontal et l'axe vertical de l'animal. L'extrémité de l'aiguille transmet les battements cardiaques et il faut alors exercer une légère pression supplémentaire afin de pénétrer dans le ventricule gauche. Si la ponction est bonne, le sang doit affluer en jets dans la seringue.

Mais dans certains cas, le flux sanguin n'est pas très puissant ou s'il n'y a que très peu de sang, et afin de ne pas perdre le prélèvement on a pratiqué directement le sacrifice par l'égorge.

Le sacrifice par l'égorge

Dans cette étude on utilise le sacrifice par l'égorge de l'animal pour les prélèvements en (J₇) et pour les rats témoins (sans l'utilisation de l'anesthésie).

Elle permet de tuer l'animal rapidement tout en facilitant la collecte de sang veineux et artériel, sur un sujet non anesthésié.

D'abord on a fait l'étourdissement de l'animal par un coup sur la tête ou le cou afin de perdre leur conscience, on place aussitôt le rat au-dessus d'un récipient adapté pour récolter le sang. Ensuite on a égorgé le rat à l'aide d'une lame bistouri très rapidement et mètre le sang dans un tube hépariné avec identification du rat et le protocole utilisé.

- les quantités de sang prélevées dans cette étude sont entre (2-6 ml) par rat.

3- Gestion pré-analytique de sang prélevé

Tous les tubes ont été identifiés (animal, protocole, date et heure du prélèvement).



Photo 6 : Tubes héparinés utilisés pour les prélèvements

Les prélèvements doivent être analysés aussi rapidement que possible. Chaque tube était acheminé au laboratoire immédiatement après la fin de la séquence des gestes pratiqués, dans un délai inférieur à 30 minutes après le prélèvement.

Toutes les analyses ont été effectuées conformément aux fabricants, les recommandations et les procédures du laboratoire pour le contrôle de qualité.

I-3- Procédure expérimentale utilisée

Les animaux étaient pesés avant chacune des expériences et leur état de santé ainsi vérifié. Dans le cadre de cette étude, 35 rats adultes ont été répartis en 4 lots :

Lot 1 : constitué de 5 animaux témoins ne recevant aucun anesthésique

Lot 2 : constitué de 10 rats recevant Kétamine + Acépromazine

- (lot 2_a : 5 rats ont été prélevés en J₀)
- (lot 2_b : 5 rats ont été prélevés en J₇).

Lot 3 : constitué de 10 rats recevant Ketamine seule.

- (lot 3_a : 5 rats ont été prélevés en J₀)
- (lot 3_b : 5 rats ont été prélevés en J₇).

Lot 4 : constitué de 10 rats recevant Zoletil

- (lot 4_a : 5 rats ont été prélevés en J₀)
- (lot 4_b : 5 rats ont été prélevés en J₇).

L'identification des lots se fait au niveau des cages par des marques colorées.
Les rats ont reçu une injection unique intra musculaire, voie privilégiée car facile à pratiquer.
La dose administrée de chaque molécule est proportionnelle au poids corporel de l'animal.
(Les seringues d'insuline 30G x 12.7mm ont été utilisées pour réaliser les injections).



Photo 7 : Seringues utilisées dans les injections 30G x 12.7mm

3-1- Protocoles anesthésiques

▪ Molécules utilisées

Trois protocoles anesthésiques ont été étudiés. Les anesthésiques utilisés sont les suivants :

➤ **IMALGENE 1000** ® :

Kétamine [sous forme de chlorhydrate: 100,0 mg Excipient(s)
Chlorobutanolhémihydraté : 5,0mg]

*dose pour rat de laboratoire : 100 mg/kg

IMALGENE 1000 : Une dose de 10 mg de kétamine par kg de poids vif correspond à 0,1ml de solution à 100/ml par kg de poids vif. Posologie d'entretien : A la demande, des réinjections sont possibles, dosées à la moitié de l'injection précédente.

Prémédication : Chez les carnivores domestiques, l'utilisation d'une prémédication est recommandée avec le diazépam (1 mg/kg en IM ou IV), la xylazine (1 mg/kg en IM ou IV) ou l'acépromazine (0,1 à 0,2 mg/kg en IM), 10 à 20 minutes avant l'induction du produit (Anonyme, 2013a).



Photo 8 : Anesthésique IMALGENE 1000 ®

➤ **ZOLETIL 50®**

Tilétamine + Zolazépam (sous forme de chlorhydrate)

Composition qualitative et quantitative (Anonyme, 2013b)

Lyophilisat

Tilétamine.....	125,00 mg
(sous forme de chlorhydrate)	
Zolazépam.....	125,00 mg
(sous forme de chlorhydrate)	
Sulfate de sodium anhydre (E223).....	9,08 mg
Excipient QSP 1 flacon de 990 mg	
Solvant QSP 1 flacon de 5 ml	
Eau pour préparations injectables	5,00 ml
Solution reconstituée	
Tilétamine.....	25,00 mg
(sous forme de chlorhydrate)	
Zolazépam.....	25,00 mg
(sous forme de chlorhydrate)	
Sulfate de sodium anhydre (E223).....	1,81 mg
Excipient QSP 1 ml	



Photo 9 : Anesthésique ZOLETIL 50®

➤ CALMIVET®

Acépromazine (s.f. de maléate) 0,5 g ,

Alcool benzylique 1,0 g,

Excipient q.s.p 100 ml

Voie I.M. : 10 mg d'acépromazine pour 100 kg de poids vif, soit 2 ml de CALMIVET®/100 kg de poids vif (Anonyme, 2013c).



Photo 10: Anesthésique CALMIVET ®

Les doses ont été administrées selon la posologie de chaque molécule en fonction du poids de l'animal (Anonyme, 2011).

Molécules	Kétamine	Kétamine + Acétylpromazine (acépromazine)	Tiletamine/zolezepam (zolétil)
Doses	45-100 mg/kg IM or IP	30-75 mg/kg + 2.5-3 mg/kg IM or IP	20-40 mg/kg IP or 20 mg/kg IM

Tableau 1: Doses des anesthésiques injectables utilisées chez le rat

3- 2- Protocole expérimental utilisé

❖ Protocole expérimental 1: Association Kétamine + Acépromazine:

- J_0 : injection IM Acépromazine + kétamine (lot 2_a)
- Prélèvement de sang 120 minutes après injection
- J_0 : Injection IM Acépromazine + kétamine (lot 2_b)
- Prélèvement de sang 07 jours après l'injection de l'anesthésique

❖ Protocole expérimental 2 : Kétamine seule :

- J_0 : injection IM Kétamine seule (lot 3_a)
- Prélèvement de sang 120 minutes après injection
- J_0 : Injection IM Kétamine seule (lot 3_b)
- Prélèvement de sang 07 jours après l'injection de l'anesthésique

❖ Protocole expérimental 3 :Tilétamine+Zolazépam (ZOLETIL®) :

- J_0 : injection IM Tilétamine + Zolazépam (lot 4_a)
- Prélèvement du sang 120 minutes après injection
- J_0 : Injection IM Tilétamine + Zolazépam (lot 4_b)
- Prélèvement de sang 07 jours après l'injection de l'anesthésique

❖ Témoins :

- (lot 1) prélèvement de sang sans anesthésie.

4- Les paramètres analysés

Les analyses ont été effectuées dans un laboratoire privé d'analyses médicales, les paramètres biochimiques plasmatiques ont été mesurées par l'automate (RX DAYTONA © Clinical Chemistry Analyser from the Randox RX Series).

Les paramètres analysés sont les suivants :

- Glucose
- Urée
- Créatinine
- ALAT (alanine aminotransférase)
- ASAT (Aspartate aminotransférase)
- PAL (phosphatase alcaline)

I-4- Etude statistique

➤ Interprétation des résultats

Tous les résultats ont été conservés et reportés dans un fichier Excel, l'analyse statistique a été fondée sur des statistiques descriptives, des analyses de variance, des calculs de corrélation et des analyses de régression à l'aide d'Excel et du programme (STATITICA.5.5 version étudiante Copyright ©StatSoft France1984-2013)

- La comparaison des moyennes se fait à l'aide du programme de statistique (Minitab® 15.1.30.0)
- Les données pour la glycémie, l'urée, créatinine, ASAT, ALAT, et la PAL ont été analysées en utilisant L'analyse de la variance (ANOVA). Une valeur de $p < 0.05$ a été considérée comme significative.

I- RESULTATS

❖ Résultats cliniques

D'un point de vue clinique, les observations suivantes sur l'impact des protocoles sur les rats ont été constatées :

- Temps nécessaire pour obtenir la sédation : quelques secondes seulement après l'injection, pour tous les rats et pratiquement tous les protocoles.
- Profondeur de la sédation suffisante pour réaliser les prélèvements sanguins chez tous les rats ayant reçu l'anesthésie.
- La durée de sédation et varie selon le protocole de 2 heures jusqu'à 4 heures (ZOLETIL®).
- Aucun effet secondaire cliniquement observé après le réveil des rats.

Quelques résultats des analyses biochimiques ont été supprimés et n'ont pas été pris en considération dans cette étude :

- PAL : pour le rat 5 dans le protocole (K-J₀)
- GLYCEMIE, CREATININE, ASAT, ALAT, PAL : pour le rat 1 dans le protocole (K-J₇)
- PAL : pour le rat 4 dans le protocole (K-J₇)
- PAL : pour le rat 1 et le rat 2 dans le protocole (Z-J₀)

1-1 LE GLUCOSE SANGUIN

- Les taux de la glycémie obtenus à J_0 dans le protocole Kétamine + Acépromazine varient entre 0,39 et 2,79 g/l et ceux à J_7 varient entre 1.03 et 1.79 g/l (Annexe 1).
- Les taux de la glycémie obtenus à J_0 dans le protocole Kétamine seule varient entre 1.0 et 1.34 g/l et ceux à J_7 varient entre 1.11 et 1.24 g/l (Annexe 1).
- Les taux de la glycémie obtenus à J_0 dans le protocole Tilétamine + Zolazépan varient entre 1.22 et 1.77 g/l et ceux à J_7 varient entre 1.05 et 2.74 g/l (Annexe 1).
- Les taux de la glycémie obtenus chez les rats témoins varient entre 0.6 et 1.24g/l (Annexe 1).

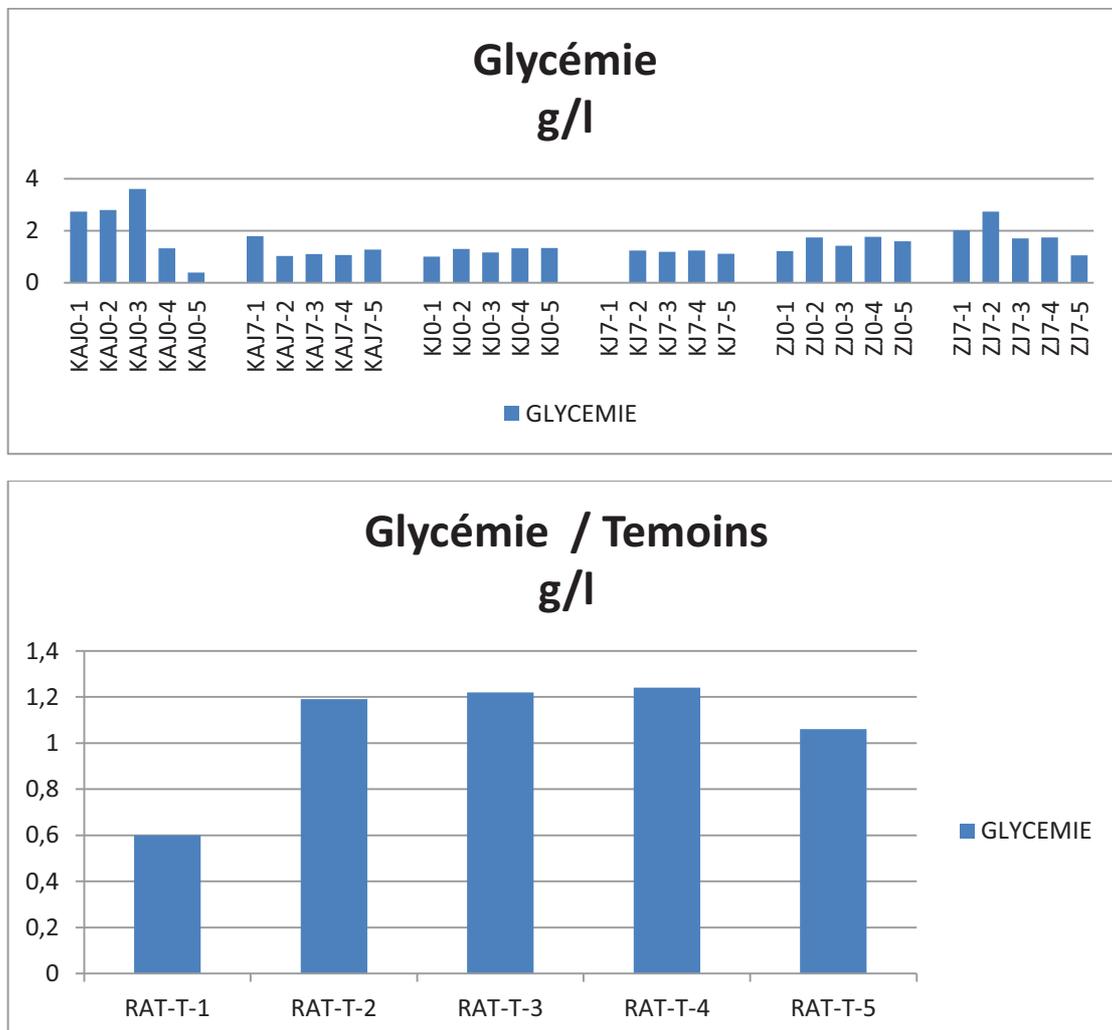


Figure 2 : Représentation graphique des résultats de glycémie dans les 3 protocoles par rapport aux témoins.

L'étude statistique descriptive des taux de glycémie obtenus dans tous les protocoles montre les résultats suivants (Tableau 2).

GLUCOSE	N Actifs	Moyenne	Minimum	Maximum	Variance	Ec-Type	Er-Type
K-A J ₀	5	2,17	0,39	3,6	1,65705	1,287265	0,575682
K-A J ₇	5	1,252	1,03	1,79	0,09882	0,314356	0,140584
K-J ₀	5	1,228	1	1,34	0,02087	0,144465	0,064607
K-J ₇	4	1,195	1,11	1,24	0,003767	0,061373	0,030687
Z-J ₀	5	1,548	1,22	1,77	0,05297	0,230152	0,102927
Z-J ₇	5	1,85	1,05	2,74	0,37235	0,610205	0,272892
TEMOINS	5	1,062	0,6	1,24	0,07162	0,267619	0,119683

Tableau 2 : Statistique descriptive des résultats de la glycémie

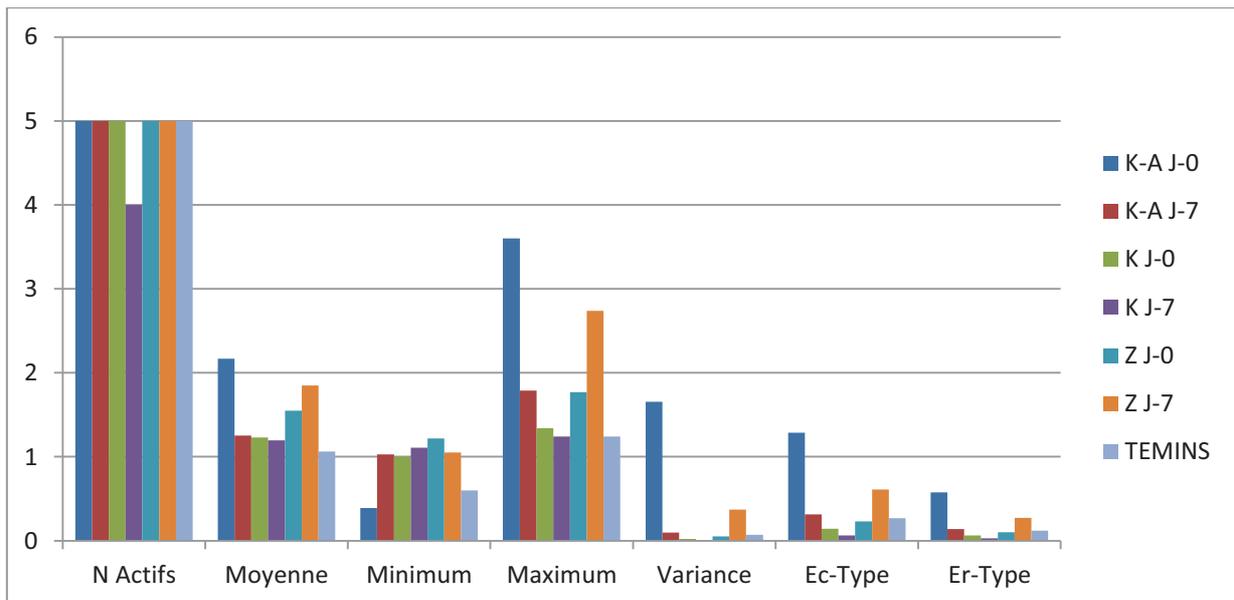


Figure 3 : Représentation graphique de statistique descriptive des résultats de la glycémie

La comparaison des moyennes des taux de glycémie avec la moyenne des témoins ne montre aucune différence significative dans les protocoles (Kétamine+Acépromazine) à (J₀) et à (J₇) et aussi dans le protocole (Kétamine seule). En revanche, il y a une différence significative (hyperglycémie) observée ($p < 0.05$) dans le protocole (Tilétamine+Zolazépan) à (J₀) et à (J₇) (Annexe1).

1-2 L'UREMIE :

- Les taux de l'urémie obtenus à J₀ dans le protocole Kétamine+Acépromazine varient entre 0.79 et 1.07 g/l et ceux à J₇ varient entre 0.29 et 0.45 g/l (Annexe 1).
- Les taux de l'urémie obtenus à J₀ dans le protocole Kétamine seule varient entre 0.42 et 0.76 g/l et ceux à J₇ varient entre 0.22 et 0.5 g/l (Annexe 1).
- Les taux de l'urémie obtenus à J₀ dans le protocole Tilétamine+Zolazépam varient entre 0.32 et 0.87 g/l et ceux à J₇ varient entre 0.35 et 0.46 g/l (Annexe 1).
- Les taux de l'urémie obtenus chez les rats témoins varient entre 0.26 et 0.36 g/l (Annexe 1).

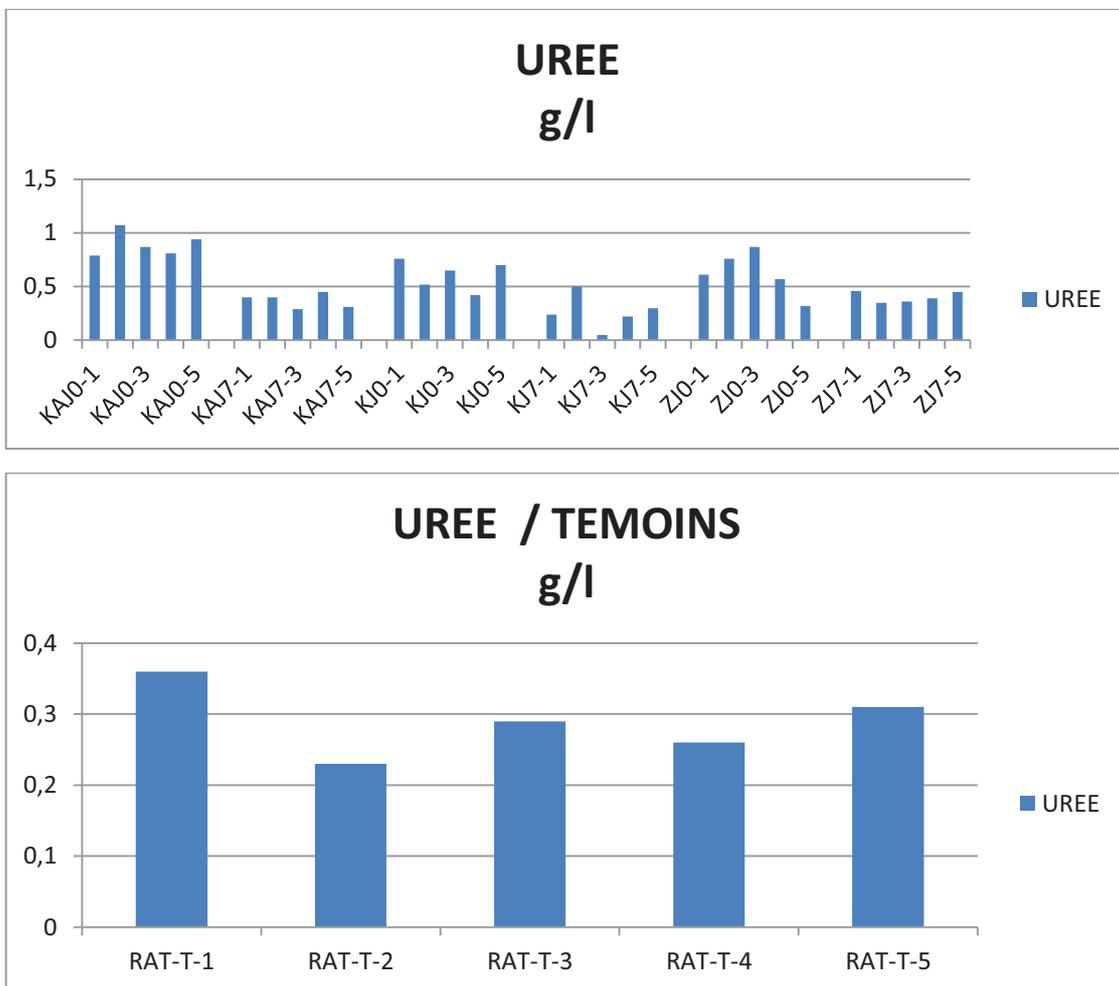


Figure 4 : Représentation graphique des résultats de l'urémie dans les 3 protocoles par rapport aux témoins.

L'étude statistique descriptive des taux de l'urémie obtenus dans tous les protocoles montre les résultats suivants (Tableau 3):

UREE	N Actifs	Moyenne	Minimum	Maximum	Variance	Ec-Type	Er-Type
K-A J ₀	5	0,896	0,79	1,07	0,01288	0,11349	0,050754
K-A J ₇	5	0,37	0,29	0,45	0,00455	0,067454	0,030166
K-J ₀	5	0,61	0,42	0,76	0,0191	0,138203	0,061806
K-J ₇	5	0,262	0,05	0,5	0,02632	0,162234	0,072553
Z-J ₀	5	0,626	0,32	0,87	0,04363	0,208878	0,093413
Z-J ₇	5	0,402	0,35	0,46	0,00257	0,050695	0,022672
TEMOINS	4	0,285	0,23	0,36	0,0031	0,055678	0,027839

Tableau 3 : Statistique descriptive des résultats de l'urémie

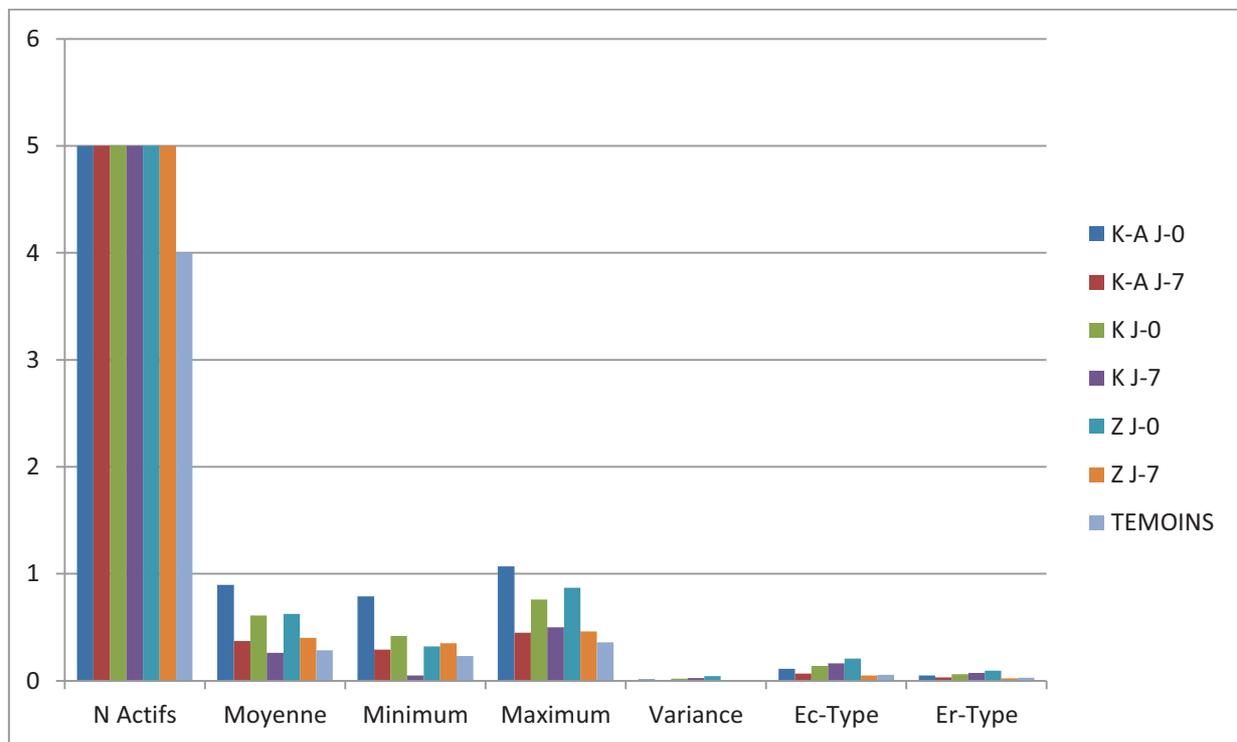


Figure 5 : Représentation graphique de statistique descriptive des résultats de l'urémie

La comparaison des moyennes de chaque protocole avec la moyenne des témoins montre qu'il y a une différence significative ($p < 0.05$) (augmentation des valeurs d'urémie) pratiquement dans tous les protocoles anesthésique à (J₀) ensuite il y a retour aux valeurs initiales à (J₇) sauf dans le protocole (ZOLETIL®) dont on a observé une augmentation même à (J₇).

1-3 LA CREATININE

- Les taux de de créatinine obtenus à J₀ dans le protocole Kétamine + Acépromazine varient entre 7.68 et 14.31 mg/l et ceux à J₇ varient entre 7.99 et 11.26 mg/l (Annexe 1).
- Les taux de de créatinine obtenus à J₀ dans le protocole Kétamine seule varient entre 8.47 et 10.66 mg/l et ceux à J₇ varient entre 2.43 et 8.77 mg/l (Annexe 1).
- Les taux de de créatinine obtenus à J₀ dans le protocole Tilétamine + Zolazépam varient entre 6.92 et 11.07 mg/l et ceux à J₇ varient entre 7.4 et 8.96 mg/l (Annexe 1).
- Les taux de de créatinine obtenus chez les rats témoins varient entre 6.13 et 10.74 mg/l (Annexe 1).

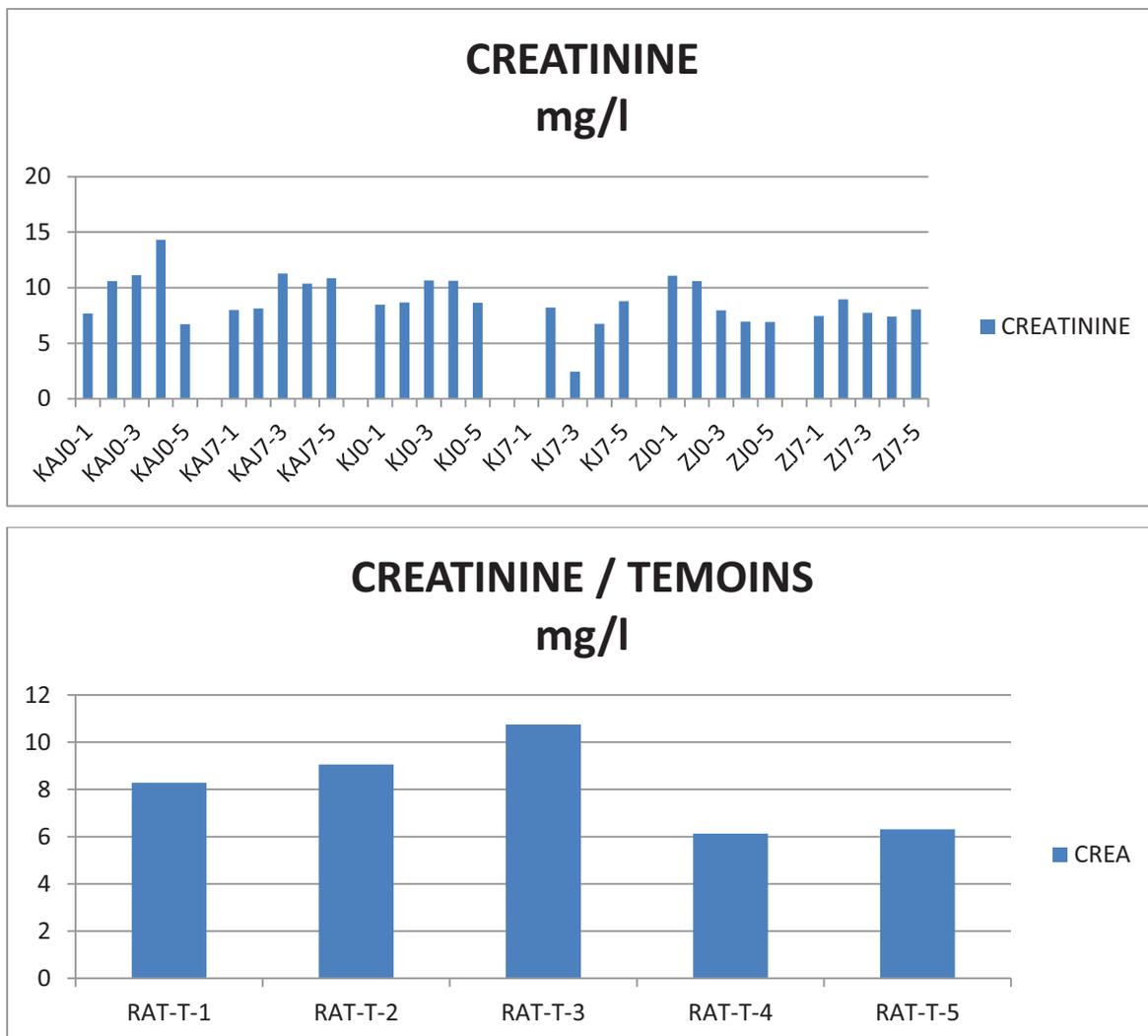


Figure 6: Représentation graphique des résultats de créatinémie dans les 3 protocoles par rapport aux témoins.

L'étude statistique descriptive des taux de la créatinémie obtenus dans tous les protocoles montre les résultats suivants (Tableau 4):

CREA	N Actifs	Moyenne	Minimum	Maximum	Variance	Ec-Type	Er-Type
K-A J ₀	5	10,082	6,71	14,31	9,09057	3,015057	1,348375
K-A J ₇	5	9,72	7,99	11,26	2,41165	1,552949	0,6945
K-J ₀	5	9,414	8,47	10,66	1,24913	1,117645	0,499826
K-J ₇	4	6,5425	2,43	8,77	8,243825	2,871206	1,435603
Z-J ₀	5	8,696	6,92	11,07	4,01383	2,003455	0,895972
Z-J ₇	5	7,916	7,4	8,96	0,40448	0,635987	0,284422
TEMOINS	5	8,106	6,13	10,74	3,74318	1,93473	0,865238

Tableau 4 : Statistique descriptive des résultats de la créatinine

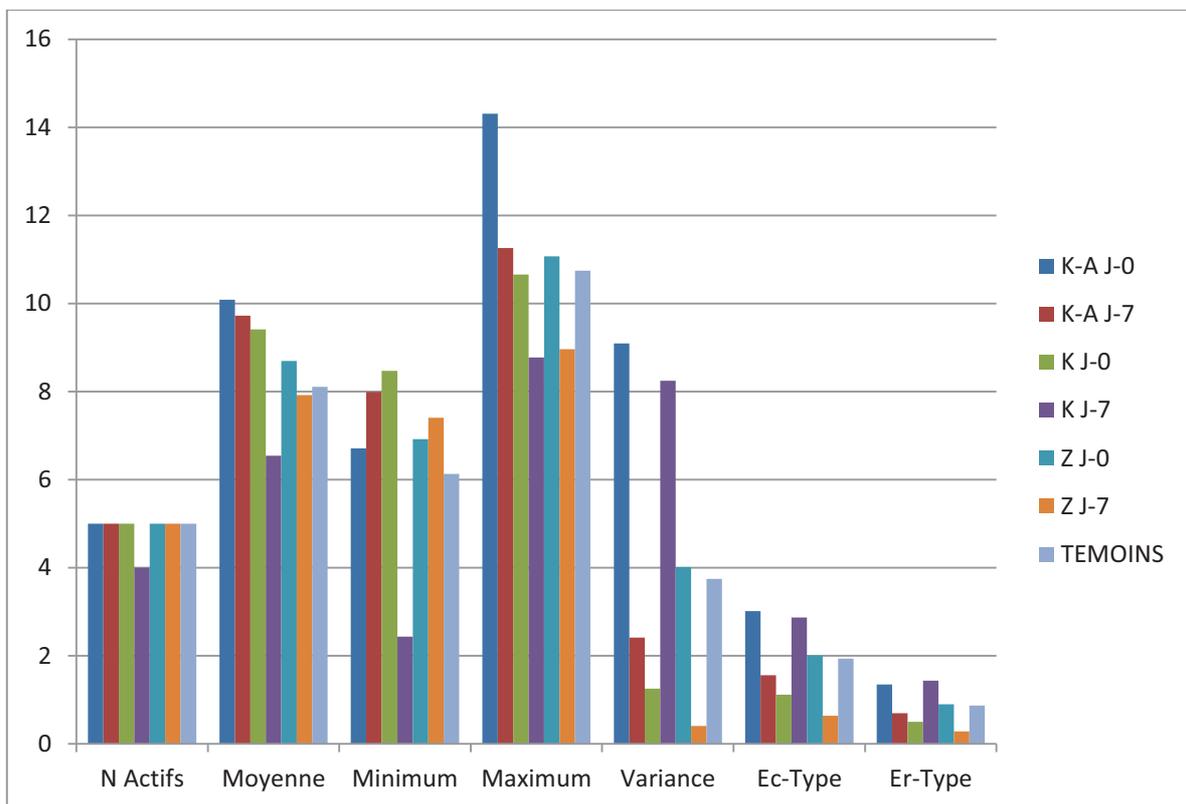


Figure 7 : Représentation graphique de statistique descriptive des résultats de la créatinine

La comparaison des moyennes de chaque protocole avec la moyenne des témoins ne montre aucune différence significative de valeurs de créatinine pratiquement dans tous les protocoles anesthésiques utilisés à (J₀) et à (J₇).

1-4 L'ASAT

- Les taux de l'ASAT obtenus à J₀ dans le protocole Kétamine + Acépromazine varient entre 181 et 382 UI/L et ceux à J₇ varient entre 29 et 347 UI/L (Annexe 1).
- Les taux de l'ASAT obtenus à J₀ dans le protocole Kétamine seule varient entre 177 et 303 UI/L et ceux à J₇ varient entre 215 et 442 UI/L (Annexe 1).
- Les taux de l'ASAT obtenus à J₀ dans le protocole Tilétamine + Zolazéпам varient entre 84 et 410 UI/L et ceux à J₇ varient entre 70 et 283 UI/L (Annexe 1).
- Les taux de l'ASAT obtenus chez les rats témoins varient entre 154 et 388 UI/L (Annexe 1).

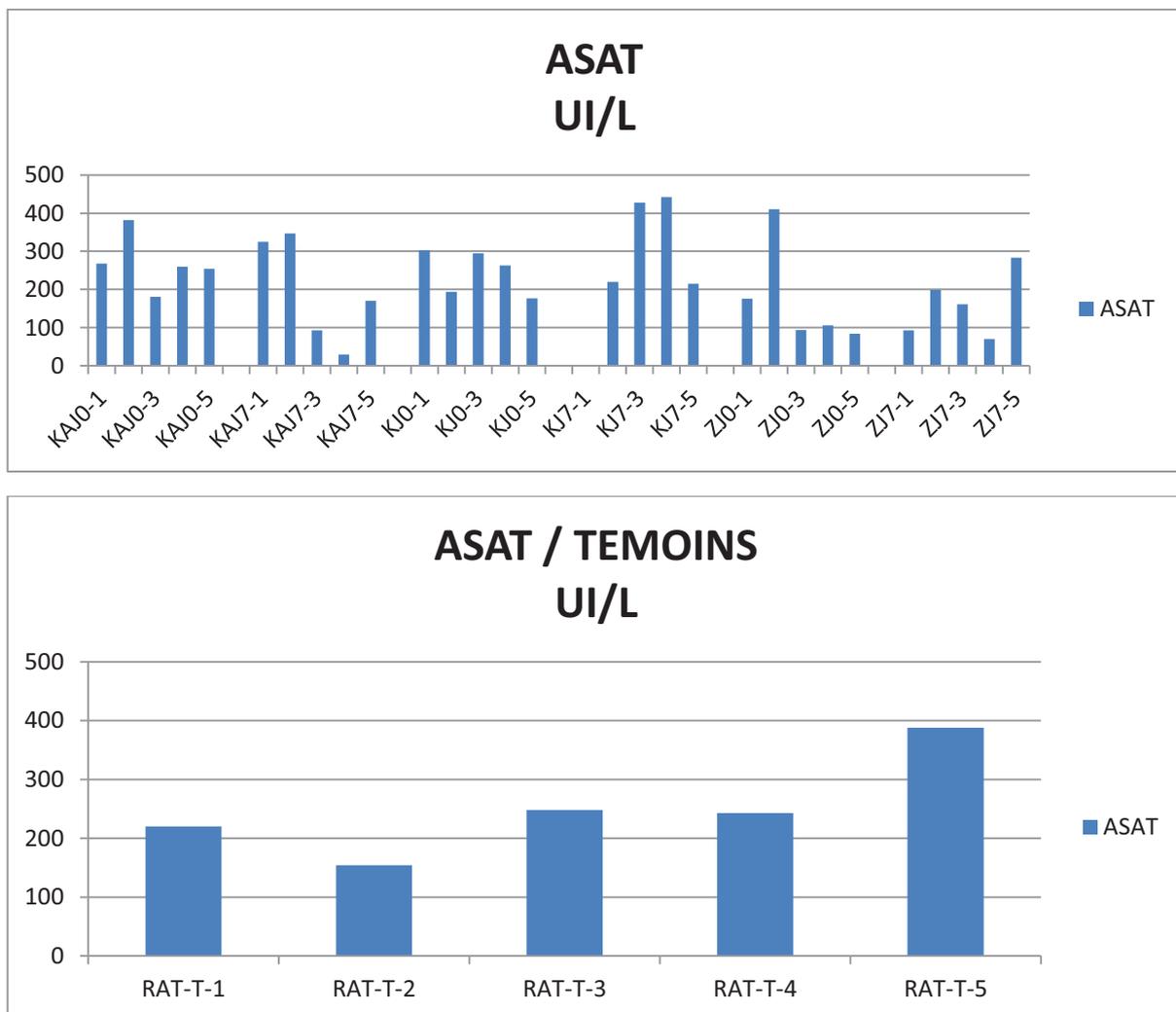


Figure 8 : Représentation graphique des résultats de l'ASAT dans les 3 protocoles par rapport aux témoins.

L'étude statistique descriptive des taux de l'ASAT obtenus dans tous les protocoles montre les résultats suivants (Tableau 5) :

ASAT	N Actifs	Moyenne	Minimum	Maximum	Variance	Ec-Type	Er-Type
K-A J ₀	5	269	181	382	5205	72,14569	32,26453
K-A J ₇	5	192,8	29	347	19641,2	140,1471	62,67567
K-J ₀	5	246,4	177	303	3350,8	57,8861	25,88745
K-J ₇	4	326	215	442	15738	125,4512	62,72559
Z-J ₀	5	174	84	410	18706	136,7699	61,16535
Z-J ₇	5	161,2	70	283	7308,2	85,48801	38,2314
TEMOINS	5	250,6	154	388	7302,8	85,45642	38,21727

Tableau 5 : Statistique descriptive des résultats de l'ASAT

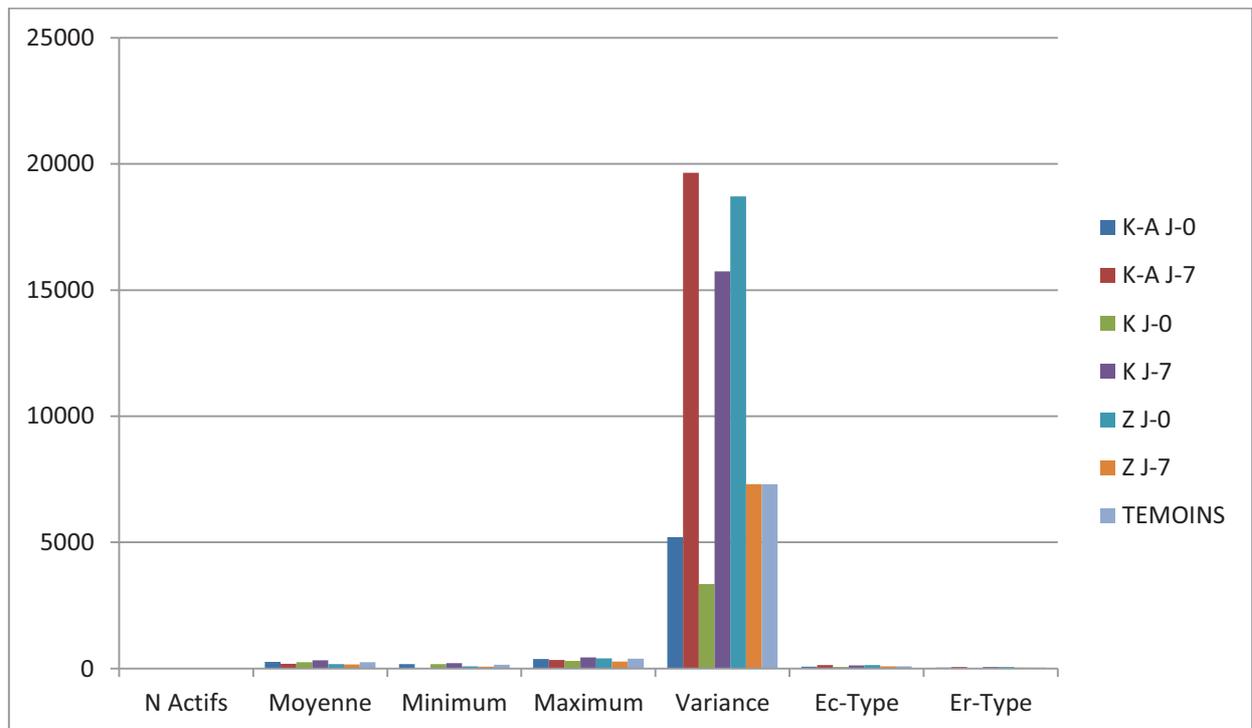


Figure 9 : Représentation graphique de statistique descriptive des résultats de l'ASAT

La comparaison des moyennes de chaque protocole avec la moyenne des témoins ne montre aucune différence significative de valeurs de l'ASAT pratiquement dans tous les protocoles anesthésiques utilisés à (J₀) et à (J₇).

1-5 L'ALAT

- Les taux de l'ALAT obtenus à J₀ dans le protocole Kétamine + Acépromazine varient entre 38 et 90 UI/L et ceux à J₇ varient entre 89 et 277 UI/L (Annexe 1).
- Les taux de l'ALAT obtenus à J₀ dans le protocole Kétamine seule varient entre 46 et 94 UI/L et ceux à J₇ varient entre 55 et 114 UI/L (Annexe 1).
- Les taux de l'ALAT obtenus à J₀ dans le protocole Tilétamine +Zolazépam varient entre 31 et 98 UI/L et ceux à J₇ varient entre 33 et 84 UI/L (Annexe 1).
- Les taux de l'ALAT obtenus chez les rats témoins varient entre 43 et 152 UI/L (Annexe 1).

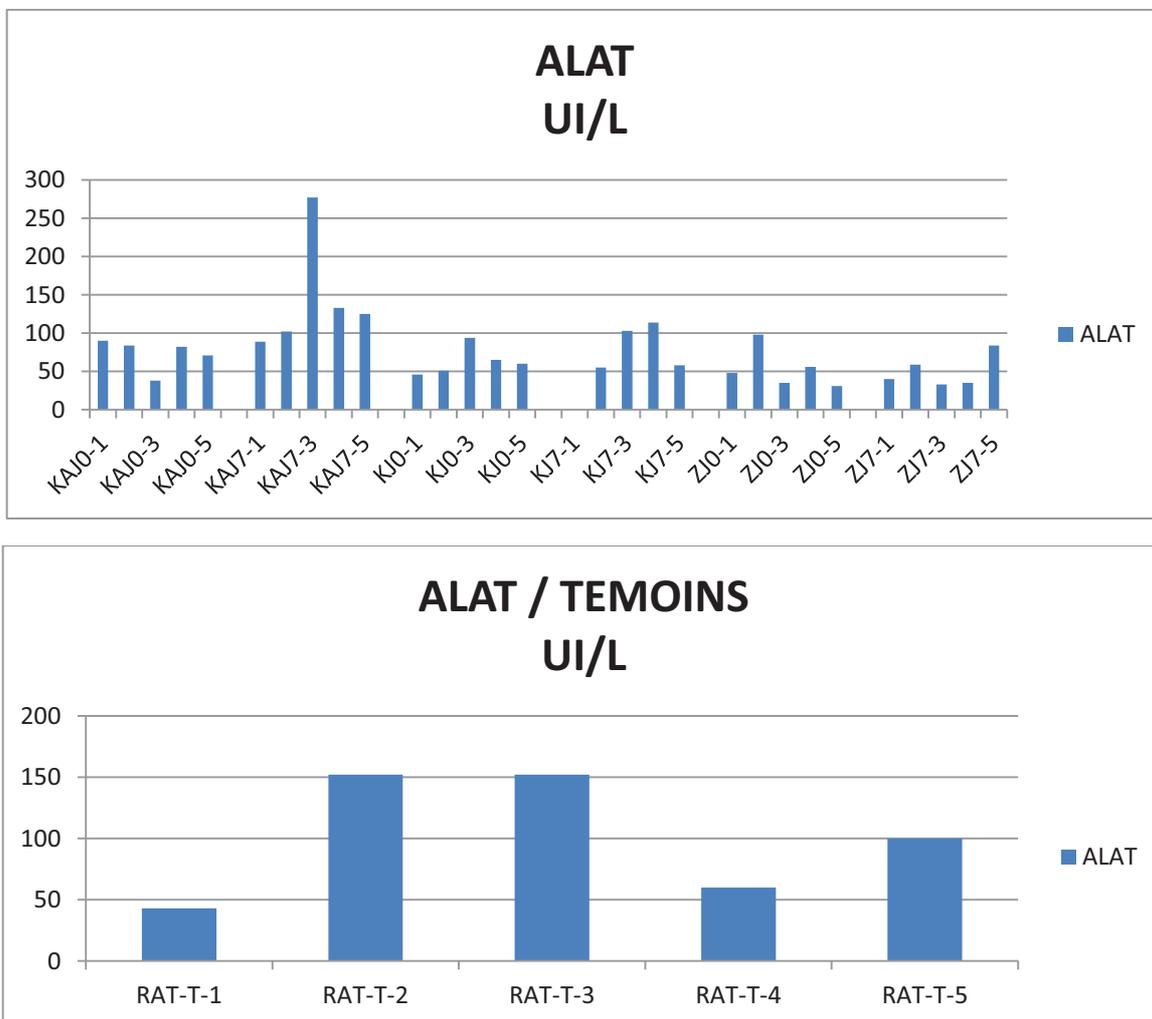


Figure 10 : Représentation graphique des résultats de l'ALAT dans les 3 protocoles par rapport aux témoins.

L'étude statistique descriptive des taux de l'ALAT obtenus dans tous les protocoles montre les résultats suivants (Tableau 6):

ALAT	N Actifs	Moyenne	Minimum	Maximum	Variance	Ec-Type	Er-Type
K-A J ₀	5	73	38	90	430	20,73644	9,273618
K-A J ₇	5	145,2	89	277	5738,2	75,75091	33,87684
K-J ₀	5	63,2	46	94	351,7	18,75367	8,386895
K-J ₇	4	82,5	55	114	923	30,38092	15,19046
Z-J ₀	5	53,6	31	98	716,3	26,76378	11,96913
Z-J ₇	5	50,2	33	84	462,7	21,51046	9,619771
TEMOINS	5	101,4	43	152	2561,8	50,61423	22,63537

Tableau 6: Statistique descriptive des résultats de l'ALAT

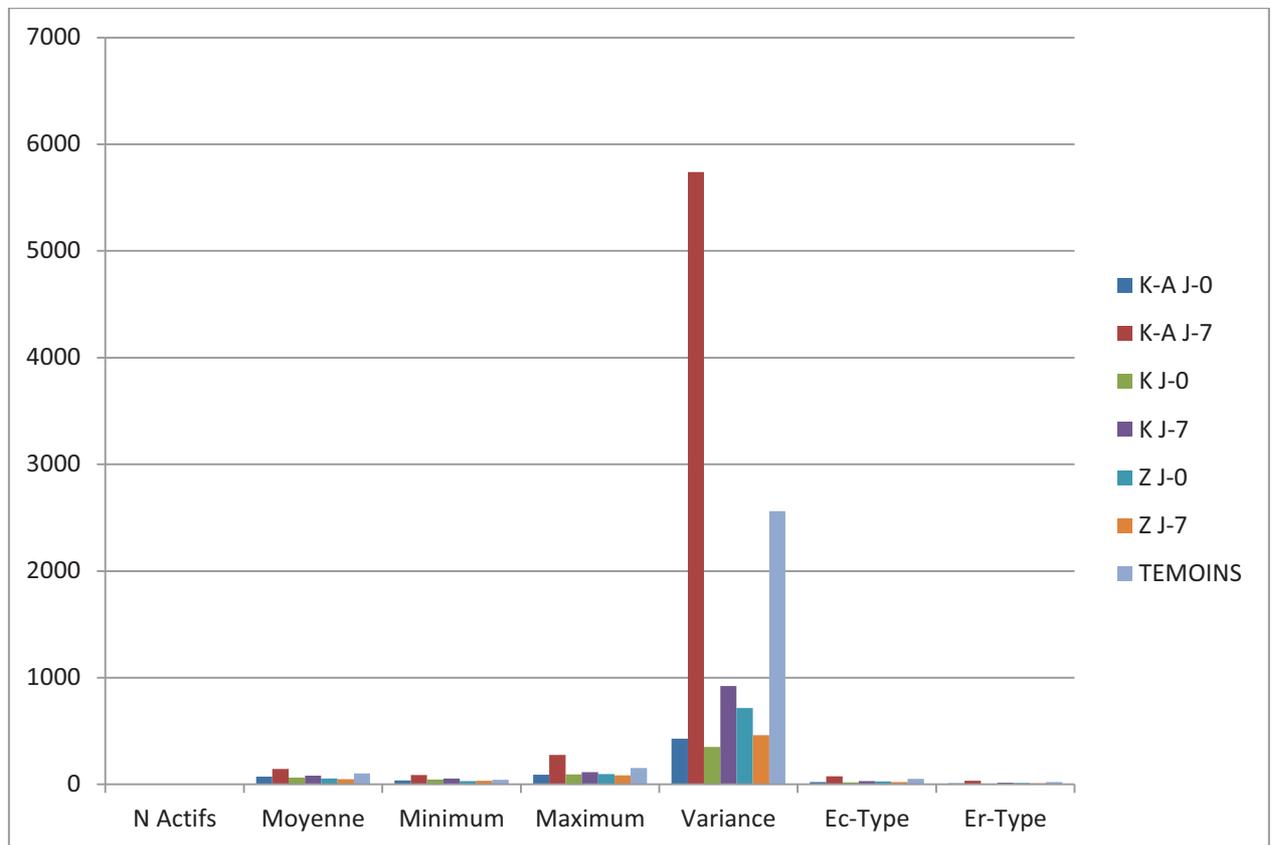


Figure 11 : Représentation graphique de statistique descriptive des résultats de l'ALAT

La comparaison des moyennes de chaque protocole avec la moyenne des témoins ne montre aucune différence significative de valeurs de l'ALAT pratiquement dans tous les protocoles anesthésiques utilisés à (J₀) et à (J₇).

1-6 La PAL

- Les taux de la PAL obtenus à J₀ dans le protocole Kétamine +Acépromazine varient entre 134 et 245 UI/L et ceux à J₇ varient entre 67 et 245 UI/L (Annexe 1).
- Les taux de la PAL obtenus à J₀ dans le protocole Kétamine seule varient entre 74 et 162 UI/L et ceux à J₇ varient entre 124 et 262 UI/L (Annexe 1).
- Les taux de la PAL obtenus à J₀ dans le protocole Tilétamine + Zolazépam varient entre 92 et 297 UI/L et ceux à J₇ varient entre 100 et 315 UI/L (Annexe 1).
- Les taux de la PAL obtenus chez les rats témoins varient entre 142 et 373 UI/L (Annexe 1).

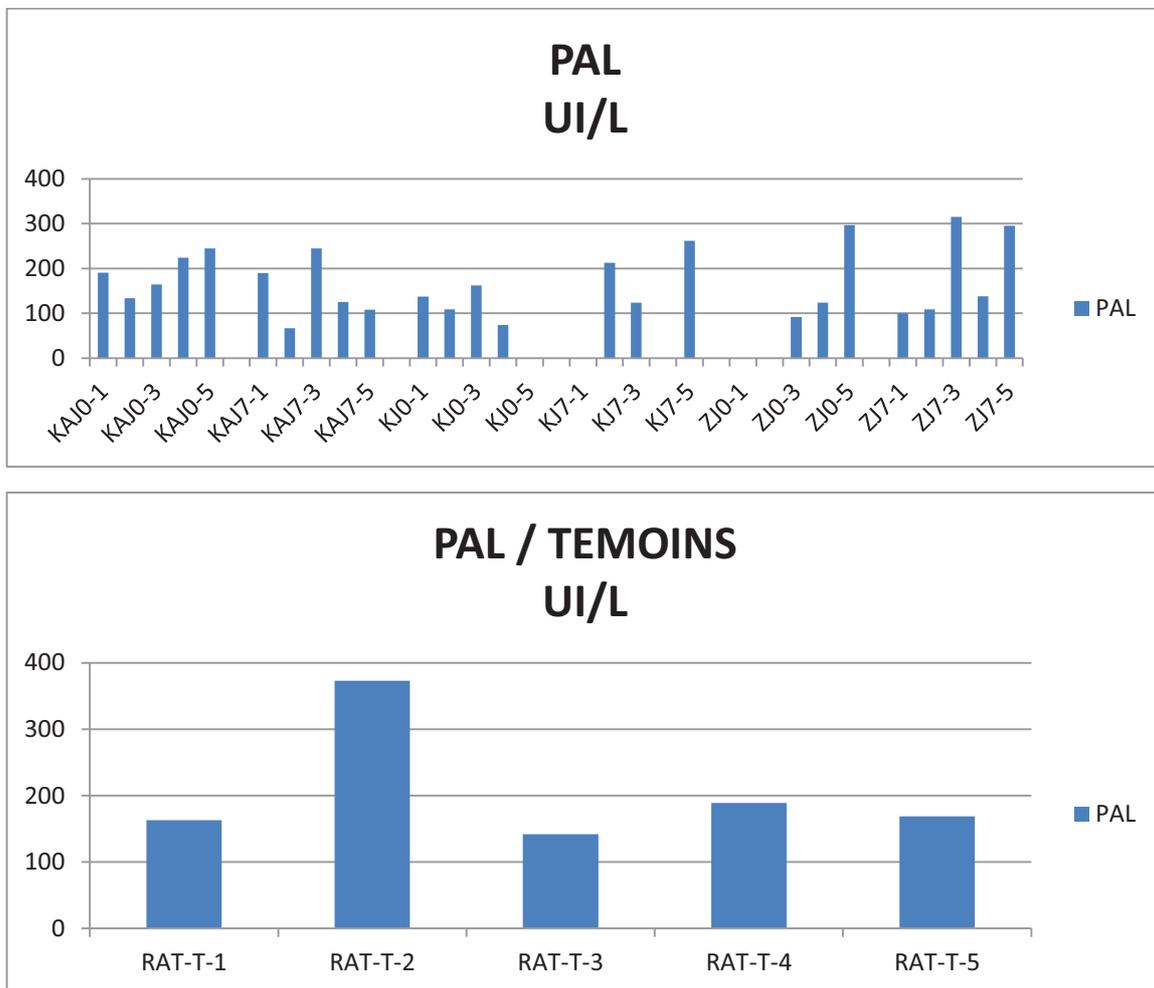


Figure 12 : Représentation graphique des résultats de l'ASAT dans les 3 protocoles par rapport aux témoins.

L'étude statistique descriptive des taux de la PAL obtenus dans tous les protocoles montre les résultats suivants (Tableau 7) :

PAL	N Actifs	Moyenne	Minimum	Maximum	Variance	Ec-Type	Er-Type
K-A J ₀	5	191,6	134	245	1995,3	44,66878	19,97649
K-A J ₇	5	147	67	245	4964,5	70,45921	31,51032
K-J ₀	4	120,5	74	162	1429,667	37,81093	18,90547
K-J ₇	3	199,6667	124	262	4894,333	69,95951	40,39114
Z-J ₀	3	171	92	297	12163	110,286	63,67365
Z-J ₇	5	191,4	100	315	11001,3	104,8871	46,90693
TEMOINS	5	207,2	142	373	8871,2	94,18705	42,12173

Tableau 7: Statistique descriptive des résultats de la PAL

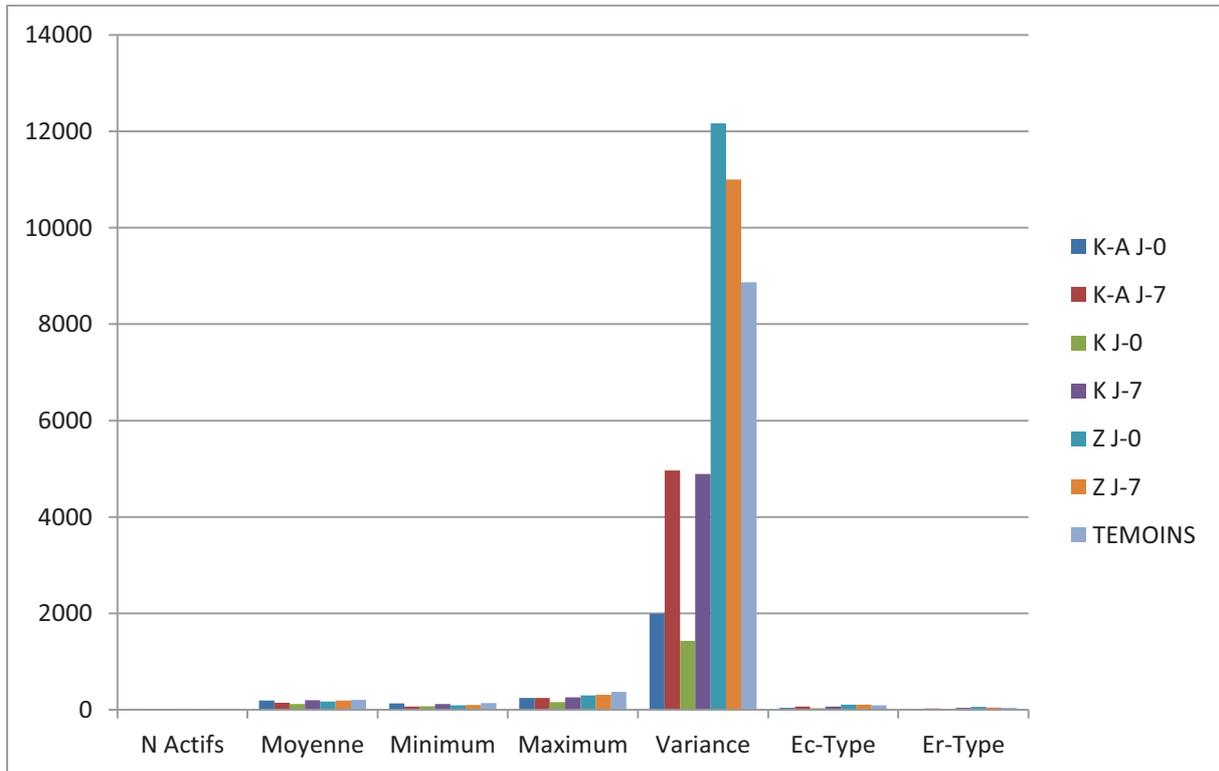


Figure 13 : Représentation graphique de statistique descriptive des résultats de PAL

La comparaison des moyennes de chaque protocole avec la moyenne des témoins ne montre aucune différence significative de valeurs de phosphatase alcaline pratiquement dans tous les protocoles anesthésiques utilisés à (J₀) et à (J₇).

1- DISCUSSION

Comme la souris et d'autres rongeurs, les rats constituent plus de 90 pour cent des animaux utilisés par la recherche biomédicale. Par ordre d'importance le rat se place en deuxième position juste derrière la souris.

Le choix du rat de laboratoire dans notre étude comme animal d'expérimentation est motivé par ses qualités intéressantes comme le faible coût d'achat et d'entretien, la courte durée de vie, la grande prolificité associée à une courte durée de gestation et la taille importante des portées (Hrapkiewicz, 1998; Laroche, 1990; Mutai, 2000; Wolfensohn, 1998).

En outre, la manipulation facile et la possibilité d'utiliser un nombre relativement important afin de travailler avec une certaine liberté par rapport aux autres espèces dont toute perte en nombre d'effectif pose un grand problème concernant le déroulement du travail.

En matière de contention chimique (voie inhalée exceptée), 4 familles de molécules sont notamment disponibles en pratique : les benzodiazépines, les phénothiaziques, les alpha-2-agonistes et les anesthésiques dissociatifs.

Le choix de molécules utilisées est motivé par leurs disponibilités sur le marché algérien.

La voie intramusculaire a été choisie pour l'administration des anesthésiques parce qu'elle est plus facile à pratiquer que la voie intraveineuse malgré qu'elle n'est pas recommandée chez le rat et autres petits rongeurs. La très faible masse musculaire rend l'administration par voie intramusculaire à la fois techniquement difficile et douloureuse pour l'animal en raison de la distension du muscle (Anonyme, 2013d).

La méthode de prélèvement du sang chez le rat par le sacrifice rend difficile voire impossible de faire plusieurs prélèvements sur le même rat. Les prélèvements ont été effectués à 120 minutes après l'administration et à 7 jours après. Le choix pour les prélèvements à 120 minutes s'est inspiré des autres études dont les prélèvements varient de 05 minutes jusqu'à 72 heures après l'administration (Benett, 1992; Kumar, 1989; Dehghani, 1991).

Selon les recommandations des différents chercheurs, dans le but de tester l'effet des anesthésiques dans plusieurs phases de temps (Gonzalez, 2003; Mavadati *et al*, 2011), des prélèvements à 7 jours ont été choisis dans notre étude.

Dans notre étude, il a été observé que le protocole anesthésique basé sur l'utilisation de la kétamine seule n'induit aucun effet sur les paramètres biochimiques sauf l'urée dont il y a une augmentation de valeurs obtenues à j_0 et après 120 minutes de l'injection.

La comparaison de nos résultats avec les résultats des études les plus proches de la nôtre semble mettre en évidence des divergences :

Les valeurs de la glycémie obtenues sont proches de celles d'une étude sur les lapins qui ne montre aucune modification (Suleiman and Hanan, 2009). En revanche, chez les carnivores domestiques une augmentation de la glycémie a été observée (Kumar, 1989).

Concernant l'urée, il a été observé une augmentation de ses valeurs. En revanche, Kumar (1989) ne rapporte aucune modification chez les chiens.

Pour le protocole Kétamine seule, aucune modification de valeurs de la créatinine n'a été observée ce qui confirme les résultats de l'étude de Kumar (1989) travaillant sur les carnivores.

L'administration de kétamine seule chez les rats a confirmé l'absence de modification significative de l'ALAT et de l'ASAT. Ce résultat est comparable à celui rapporté par Muir (1998_a) chez les chats. Par contre chez les caprins, une augmentation significative a été observée (Dehghani, 1991).

Chez les singes, il y a une diminution significative des valeurs de PAL (Benett, 1992). Au contraire une augmentation a été rapportée par Van der merwe (1987).

Pour le protocole Ketamine+Acépromazine, aucune modification significative des paramètres biochimiques testés n'a été observée sauf une augmentation des valeurs de l'urée sanguin. Ce résultat est comparable à celui rapporté par Regnier (1982) dans une étude sur les chats mais avec un protocole constitué d'acépromazine seule.

L'utilisation du kétamine avec le Diazépam montre des résultats variables selon l'espèce : Chez le lapin, une augmentation significative de l'ALAT, de l'ASAT, de l'urémie et de la créatininémie est décrite. Ces deux dernières modifications sont de plus sources d'erreurs d'interprétation clinique puisque les valeurs obtenues sont hors de l'intervalle des valeurs usuelles (Gonzalez, 2003).

Certains auteurs ont montré un effet toxique sur les cellules du foie par le diazépam (Strombeck et Guildford, 1991). Il est possible que l'utilisation de la Kétamine en association avec le Diazépam puisse mettre en évidence un effet possible sur le foie (Farhadi, Rostami, 2009). Le Diazépam pourrait être responsable de l'augmentation des valeurs de l'ALAT, de l'ASAT, de l'urémie et de la créatininémie.

Concernant le protocole Tilétamine+Zolazepam, une augmentation de la glycémie et de l'urémie a été observée, mais aucune modification n'a été notée de l'ASAT, l'ALAT, PAL et la créatinémie.

Les données relatives aux effets du protocole Tilétamine+Zolazepam sur les paramètres sanguins sont très rares. À notre connaissance, une seule étude a été rapportée par Peinado (1993) sur une espèce de bouquetin espagnol pour lequel aucun intervalle de référence n'existe. Il est donc difficile d'apprécier les effets réels du médicament et encore plus d'extrapoler aux carnivores domestiques les observations réalisées.

L'augmentation du taux d'urée enregistrée dans notre étude pourrait être le résultat d'un effet de courte durée sur le fonctionnement rénal. En effet, l'augmentation de taux d'urée sanguin a été rapportée par Gonzalez (2003) chez les lapins en utilisant le protocole kétamine-diazépam (10, 60 et 120 minutes), et le protocole kétamine-xylazine à 10 et 120 minutes. Cela expliquerait l'absence d'augmentation de l'urée chez les rats au 7ème jour après l'administration dans tous les protocoles utilisés.

Mais il est impossible, vu l'importance des variations observées, d'exclure toute influence de l'injection de Kétamine+Acépromazine, kétamine seule ou ZOLETIL® sur le fonctionnement rénal et hépatique. Il faut donc rester vigilant lors de l'interprétation de ces résultats lors d'une sédation selon nos protocoles, sachant que les valeurs de certains des paramètres biochimiques des rats témoins semblent différentes par rapport aux normes physiologiques dans la littérature (Anonyme, 1981).

La comparaison des résultats obtenus dans notre étude et ceux d'autres auteurs permet d'expliquer ces variations :

Il est possible que l'effet de ces anesthésiques sur les paramètres biochimiques agit dans les premières minutes (jusqu'à 30-60 minutes) après l'administration. En effet Farhadi (2009) rapporte une augmentation des taux du glucose chez les lapins 30- 60 minutes après l'administration intramusculaire de la kétamine, suivie d'une diminution après 90 minutes.

La variation de nos résultats de l'ASAT, l'ALAT et la PAL avec les résultats des autres études pourrait être due au protocole utilisé, (le prélèvement de sang après 120 minutes et 7 jours après l'anesthésie). Cependant plusieurs temps de prélèvements (48, 72 heures...) sont nécessaires pour évaluer une possible d'hépatotoxicité (Farhadi, Rostami, 2009).

De nombreux facteurs peuvent modifier les paramètres biochimiques, en particulier l'espèce, les facteurs génétiques, le milieu microbien, l'âge, le sexe, l'alimentation (Anonyme, 1981).

Le type d'alimentation utilisé dans notre élevage (aliments granulés pour lapins), pourrait être un facteur influençant les paramètres biochimiques analysés.

L'utilisation des femelles dans notre étude et les conditions d'élevage dans l'animalerie de notre institut peuvent être des paramètres qui influencent sur les résultats et même pour les témoins (Anonyme, 1981).

CONCLUSION

L'utilisation des molécules de sédation pour la contention chimique en médecine vétérinaire fait partie des habitudes est des règles de bases en pratique clinique, le nombre importants des anesthésiques et des protocoles utilisés nous obligent de choisir le protocole qui a les moindres effets sur les différents paramètres physiologiques de l'animale.

L'influence des anesthésiques sur les différents organes de l'animale varie d'un protocole à l'autre et d'une espèce à l'autre.

Notre étude sur les effets des 3 protocoles anesthésiques sur les paramètres biochimiques plasmatiques chez les rats de laboratoire montre des variations par rapport aux autres études.

Il nous semblait que ces protocoles ne génèrent pas de grandes modifications sur les valeurs des paramètres biochimiques sanguines des rats utilisés dans cette étude sauf l'urée dont il y a une augmentation de ses valeurs pratiquement dans tous les protocoles utilisés, ce qui nous orienter vers une suspicion d'effet possible de l'anesthésie générale quel que soit le protocole sur le fonctionnement rénal chez le rat de laboratoire .

Mais il faut noter que les variations des résultats observées dans les différentes études concernant l'influence de l'anesthésie sur la biochimie sanguine, qu'il est impossible, vu l'importance de ces variations observées, d'exclure toute influence de l'injection de kétamine-acépromazine, kétamine seule, ou tilétamine-zolazépam sur ces variations. Il faut donc rester vigilant lors de l'interprétation de cet analyte lors d'une sédation selon ces protocoles.

Il pourrait être intéressant de réaliser le même type d'étude en choisissant d'autres protocoles : soit en modifiant la voie d'administration, et même l'utilisation des molécules par voie orale comme par exemple l'acépromazine sous forme de comprimés soit en étudiant des molécules sur lesquels peu de données existent sur leurs effets comme par exemple le ZOLETIL, et il est conseillé d'augmenter le nombre d'animaux dans les essais afin de pouvoir tester les molécules dans des différentes phases de temps .

Il est important de réaliser une étude similaire sur d'autres espèces animales avec plusieurs protocoles anesthésiques et la comparer avec les autres études pour pouvoir extrapoler les résultats sur les carnivores domestiques et les autres animaux de compagnie.

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1) **(Anonyme 1981)** : GUY.J le rat de laboratoire 1-reactif biologique .technique de laboratoire 7^e édition. Paris : Masson, 1981. 115 p.
- 2) **(Anonyme 2011)**: West Virginia university WVU ACUC Approved Guidelines: Anesthesia and Analgesia in Rats 10/2011.
- 3) **(Anonyme 2012)**: Dictionnaire des Médicaments Vétérinaires et des produits de santé animale (DMV). Editions du Point Vétérinaire, 17^{ème} édition, (2012).
- 4) **(Anonyme 2013a)** : laboratoire merial France (page consultée septembre 2013)
http://frrcp.merial.com/SitePages/view_RCP_notice.aspx?NomProduit=imalgene
- 5) **(Anonyme 2013b)** : Index des Médicaments vétérinaires autorisés en France (page consultée septembre 2013)
http://www.ircp.anmv.anses.fr/SpcFrame.asp?Product_Identifier=ZOLETIL+50
- 6) **(Anonyme 2013c)** : laboratoire vétoquinol (page consultée septembre 2013)
<http://www.vetoquinol.com/fr/>
- 7) **(Anonyme 2013d)** : Newcastle University (page consultée septembre 2013)
<http://www.procedureswithcare.org.uk/intramuscular-injection-in-the-rat/>
- 8) **AMBRISKO T.D., HIKASA Y., SATO K.** Influence of medetomidine on stress-related neurohormonal and metabolic effects caused by butorphanol, fentanyl, and ketamine administration in dogs. The American Journal of Veterinary Research, 2005, 66:406-412.
- 9) **AMBRISKO T.D., HIKASA, Y.** Neurohormonal and metabolic effects of medetomidine compared with xylazine in beagle dogs. The Canadian Journal of Veterinary Research, 2002, 66:42-49.
- 10) **AUBRUN F., PAQUERON X., RIOU B.** Kétamine, Conférences d'actualisation 2000, 279-291.
- 11) **BAY J.D., SCOTT, M.A., HANS J.E.** Reference values for activated coagulation time in cats. The American Journal of Veterinary Research, 2000, 61:750-753.
- 12) **BEDNARSKI R.M.** Anesthetic concerns for patients with cardiomyopathy. Vet. Clin. North. Am, 1992, 22, 460.
- 13) **BENETT J.S., GOSSETT K.A., McCARTHY M.P., SIMPSON E.D.** Effects of ketamine hydrochloride on serum biochemical and hematologic variables in Rhesus Monkeys (Macaca mulatta). Veterinary Clinical Pathology, 1992, 21:15-18.

- 14) **BLAIZE N.** L'association xylazine-kétamine : données bibliographiques, Th. : Med. Vet. : Nantes : 1997.
- 15) **BOYD C.J., MAC DONELL W.N., VALLIANT A.** comparative hemodynamic effects of halothane and halothane acepromazine at equipotent doses in dogs. *Can. J. Vet Res.*, 1991, 55, 107-112 .
- 16) **BURTON S.A., LEMKE K.A., IHLE S.L., MACKENZIE A.L.** Effects of medetomidine on serum insulin and plasma glucose concentrations in clinically normal dogs. *The American Journal of Veterinary Research*, 1997, 58:1440-1442.
- 17) **CAROLL G. L., HARTSFIELD S.M., HAMBLETON R.** Anesthetic effects of tiletamine-zolazepam, alone or in combination with butorphanol, in goats. *Journal of American Veterinary Medical Association*, 1997, 211:593-597.
- 18) **CHAUVIN M.** La kétamine dans la douleur aigue : de la pharmacologie à la clinique, réanimation .2005, 14, 8, 686-691.
- 19) **CHETBOUL V.** Echographie et cardiopathies acquises. *Rec. Med. Vet.* , 1995, 171 (4-5), 299-310 .
- 20) **COGNY M.** Les anesthésiques volatils. *Point Vét.*, 1993, 25, 43-50 .
- 21) **CULKEN LK.** Medetomidine sedation in dogs and cats : a review of its pharmacology, antagonism and dose. *Br. Vet. J.*, 1996, 152, 519-531 .
- 22) **CUVELLIEZ, S. ET AL.** Anesthésie : définition, risque et responsabilité. *Le Point Vétérinaire.* (2007), Vol. 38, NS, pp. 9-11.
- 23) **DEGHANI S., SHARIFNIA N., YAHYAEI M.R., SOURI A.** Clinical, haematological and biochemical effects of xylazine, ketamine and their combination in caprine and feline. *Proceedings of the 4th International Congress of Veterinary Anaesthesia*, 1991, 129-133.
- 24) **DODMAN N.H., SEELER D.C., COURT M.H.** Recommended technics in small animal anesthesia : an update. *Br. Vet. J.*, 1984, 140, 505-515 .
- 25) **DUCROS L., PLAISANCE P., LECARPENTIER Y., PAYEN D.** Mécanismes de la bronchodilatation induite par la kétamine. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*, 1996, 15, 6, p.752.
- 26) **DUPRAS I., BLAIS D., CUVELLIEZ S.** L'induction. *Point Vét.*, 1993, 25, 89-95 .
- 27) **DYSON D.H., PETTIFER GR.** Evaluation of the arrhythmogenicity of a low dose of acepromazine : comparison with xylazine . *Can. J. Vet. Res.*, 1997, 61, 241-245 .

- 28) **FARHADI N, ROSTAMI H.**, The effect of maternal hypoxia on blood glucose before and after administration of ketamine in rabbit kits *Journal of Applied Biological Sciences* 3 (1): 65-67, 2009
- 29) **FARVER T.B, HASKINS S.C, PATZ J.D.** Cardiopulmonary effects of acepromazine and subsequent administration of ketamine in dog. *Am. J. Vet. Res.*, 1986, 47 (3), 631-635 .
- 30) **FLECKNELL P.A.**, *Laboratory animal anesthesia : an introduction for research workers and technicians*, London : Academic Press/Harcourt Brace Jovanovich., 1989, p.38.
- 31) **GONZALEZ GIL A., ILLERA J.C., SILVAN G., ILLERA M.** Effects of the anaesthetic/tranquillizer treatments on selected plasma biochemical parameters in NZW rabbits. *Laboratory Animals*, 2003, 37:155-161.
- 32) **GONZALEZ GIL A., ILLERA J.C., SILVAN G., ILLERA M.** Plasma glucocorticoid concentrations after fentanyl-droperidol, ketamine-xylazine and ketamine-diazepam anaesthesia in New Zealand white rabbits. *The Veterinary Record*, 2001, 148, 784-786.
- 33) **GONZALEZ GIL A., SILVAN G., ILLERA J.C.**, Pituitary-adrenocortical axis, serum serotonin and biochemical response after halothane or isoflurane anaesthesia in rabbits, *Laboratory animals*, 2007, 41:411-419.
- 34) **GONZALEZ GIL A., SILVAN G., ILLERA M., ILLERA J.C.** The effects of anesthesia on the clinical chemistry of New Zealand White rabbits. *Contemporary Topics*, 2004, 43: 24-28.
- 35) **GREENE S.A., HARTSFIELD S.M., TYNER C.L.** Cardiovascular effects of butorphanol in halothane anesthetized dogs. *Am. J. Vet. Res.*, 1990, 51 (8), 1276-1280 .
- 36) **GREENE S.A., THURMON J.C.** Xylazine : a review of its pharmacology and use in veterinary medicine. *J. Vet. Pharmacol ther.*, 1998, 11, 295-313 .
- 37) **GROEBEN H.**, Strategies in the patient with compromised respiratory function. *Best Practice and Research Clinical Anaesthesiology*, 2004, 18, 4, 579-594.
- 38) **HALL L.W., CLARK K.W.**, *Veterinary Anesthesia*. 9^e édition. Londres : Bailliere Tindall, 1991, 93-95.
- 39) **HARTSFIELD S.M.** Intérêts et principe d'utilisation de la kétamine pour induire une anesthésie. *Point Vét.*, 1993, 25, 99-100 .
- 40) **HASKINS S.C., FARVER B.T., PATZ D.J.** Cardiovascular changes in dogs given diazepam / ketamine. *Am. J. Vet. Res.*, 1986, 47 (4), 795-798 .

- 41) **HASKINS S.C., KLIDE A.M.** Précautions lors de l'utilisation de la kétamine pour induire une anesthésie. *Point Vét.*, 1993, 25, 100 .
- 42) **HAWKINS E.C., DENICOLA D.B., PLIER M.L.**, Cytological analysis of bronchoalveolar lavage fluid in the diagnosis of spontaneous respiratory tract disease in dogs. *J. Vet. Intern. Med.*, 1995, 9, 386-392.
- 43) **HEARD D.J., HUFT V.J.** The effects of short-term physical restraint and isoflurane anesthesia on hematology and plasma biochemistry in the island flying fox (*Pteropus hypomelanus*). *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*, 1998, 29:14-17.
- 44) **HEDRICH H.J.**, History, strains and models- In: **KRINKE,G.J.**- *The laboratory Rat, The handbook of experimental Animal*-Academic press- 2000, Chap 1, 3-16.
- 45) **HRAPKIEWICZ K., MEDINA L., HOLMES D.D.** Clinical medicine of small mammals and primates-2nd Edition- 1998- Chap 2, Rats, 31-39.
- 46) **HSU W.H., HEMBROUGH F.B.** Intravenous glucose tolerance test in cats : influenced by acetylpromazine, ketamine, morphine, thiopental, and xylazine. *The American Journal of Veterinary Research*, 1982, 43:2060-2061.
- 47) **HUICHU L.**, Dissociative anesthetics. In : **LUMB AND JONES.** *Veterinary anesthesia.* 3rd ed. Philadelphia, Léa & Febiger, 1997, 241-276 .
- 48) **ILLERA J.C., GONZALEZ GIL A., SILVAN G., ILLERA M.** The effects of different anaesthetic treatments on the adreno-cortical functions and glucose levels in NZW rabbits. *Journal of Physiology and Biochemistry*, 2000, 56:329-336.
- 49) **IONUT V., KIRKMAN E., BERGMAN R.N.** Investigation of the effect of acepromazine on intravenous glucose tolerance tests in dogs. *The American Journal of Veterinary Research*, 2004, 65:1124-1127.
- 50) **JACOBSON J.D., HARTSFIELD S.M.** Cardiovascular effects of intravenous bolus administration and infusion of ketamine – midazolam in isoflurane anesthetized dogs. *Am. J. Vet. Res.*, 1993, 54 (10), 1715-1720 .
- 51) **KEEGAN R.D., GREENE S.A., BAGLEY R.S., MOORE M.P., WEIL A.B., SHORT C.E.** Effects of medetomidine administration in intracranial pressure and cardiovascular variables of isoflurane anesthetized dogs. *Am. J.Vet. Res.*, 1995, 56 (2), 193-198 .
- 52) **KEEGAN R.D., GREENE S.A.** Cardiovascular effects of a continuous two hour propofol infusion in dogs / comparison with isoflurane anesthesia. *Vet. Surg.*, 1993, 22 (6), 537-543 .
- 53) **KOMAR E., FAV D., SILMANOWICZ P., BALICKI I.** Effets du propofol sur les paramètres hémodynamiques chez le chien. *Rev. Med. Vet.*, 1992, 143 (10), 741-744 .
- 54) **KUMAR N., KUMAR A., SINGH B.** Haematological and biochemical effects of ketamine with and without meperidine and diazepam in dogs. *Indian Journal of Animal Sciences*, 1989, 59:815-818.

- 55) **LAMARRE J.** Enjeux psychologiques de l'euthanasie des carnivores domestiques : point de vue de l'étudiant vétérinaire. Thèse de doctorat vétérinaire, Faculté de Médecine, Créteil, 74p. (2011).
- 56) **LANG S.M., EGLIN R.M., HENRY A.C.** Acetylpromazine administration : its effects on canine haematology. *Veterinary Record*, 1979, 105:397-398.
- 57) **LAROCHE M.J., ROUSSELET F.** Les animaux de laboratoire. Ethique et bonnes pratiques- Masson- 1990- Chap 7,167-187.
- 58) **LEMKE K.A., TRANQUILLI J.W., THURMON J.C., BENSON G.J., OLSON W.A.** Alterations in the arrhythmogenic doses of epinephrine after xylazine or medetomidine administration in isoflurane anesthetized dogs. *Am. J. Vet. Res.*, 1993, 54, n° 12, 2139-2142 .
- 59) **LEMKE K.A., TRANQUILLI J.W., THURMON J.C., BENSON G.J., OLSON W.A.** Alterations in the arrhythmogenic doses of epinephrine after xylazine or medetomidine administration in halothane anesthetized dogs. *Am. J. Vet. Res.*, 1993, 54, n° 12, 2132-2138 .
- 60) **LOOMIS M.R., HENRICKSON R.V., ANDERSON J.H.** Effects of ketamine hydrochloride on the hemogram of Rhesus Monkeys (*Macaca mulatta*). *Laboratory Animal Science*, 1980, 30:851-853.
- 61) **LUMB W., WYNN JONES E.** *Veterinary Anesthesia*, Second Edition, Lea and Febiger, Philadelphia, PA, 1984, 307-311.
- 62) **MAILHAC J.M.** Anesthésie générale du chien insuffisant cardiaque chronique. *Rec. Med. Vet.*, 1982, 158 (6), 503-509 .
- 63) **MARINI R.P., JACKSON L.R., ESTEVES M.I., ANDRUTIS K.A.** et al. Effect of isoflurane on hematologic variables in ferrets. *The American Journal of Veterinary Research*, 1994, 55:1479-83.
- 64) **MARTINEZ E.A., HARTSFIELD S.M., MELENDEZ L.D., MATTHEWS N.S., SLATER M.R.** Cardiovascular effects of buprenorphine in anesthetized dogs
- 65) **MAVADATI A., REZA H., SEIFOLLAH N., DEHGHANI.** Comparison of the effects of different anaesthetics on rabbit plasma biochemical parameters. *roavs*, 2011, 1(6), 339-343
- 66) **MION TORTOSA PETITJEANS** Kétamine et fonction respiratoire. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*, 2001, 20, 8, 732-733.
- 67) **MION TORTOSA PETITJEANS** Kétamine et fonction respiratoire. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*, 2001, 20, 8, 732-733.
- 68) **MUIR W.W., HUBBELL J., SKARDA R.L.** *Handbook of veterinary anesthesia*. St louis, Mosby, 1989, 340p

- 69) **MUIR W.W., HUBBELL J., SKARDA R.L., BEDNARSKI R.M.** Handbook of veterinary anesthesia. 2nd ed. St louis, Mosby, 1995.
- 70) **MUIR W.W., MASON D.E.** Side effects of etomidate in dogs. J. Am. Vet. Med. Assoc., 1989, 194 (10), 1430-1434 .
- 71) **MUIR W.W., WERNER L.L., HAMLIN R.L.,** Effects of xylazine and acétylpromazine upon induced ventricular fibrillation in dogs anesthetized with thiamylal and halothane. Am. j. Vet. Res., 1975, 36, 1299-1303
- 72) **MUIR W.W.** Anesthesia for dogs and cats with cardiovascular disease. Part I. Comp. Contin. Educ. Pract. Vet., 1998, 20, n° 1, 78-87 .a
- 73) **MUIR W.W.** Anesthesia for dogs and cats with cardiovascular disease. Part II. Comp. Contin. Educ. Pract. Vet., 1998, 20, n° 4, 473-484 .b
- 74) **MUTAI M.** National and international guidelines for the conduct of chemical safety studies: choice of strain- In: KRINKE,G.J.- The laboratory Rat, The handbook of experimental Animal-Academic press- 2000, Chap 2, 17-27.
- 75) **MUTOH T., NISHIMURA R., KIM H.Y., MATSUNAGA S., SASAKI N.** Cardiopulmonary effects of sevoflurane compared with halothane, enflurane and isoflurane in dogs .A M.J.VET .res.1997,58,(8), 885-90 .
- 76) **ORSER, PENNEFATHER, MAC DONALD,** Multiple mechanisms of ketamine blockade of NMDA receptors. Anesthesiology, 1997, 86, 903 – 920.
- 77) **PADDLEFORD R.R.** Manual of small animal anesthesia. New York, Churchill Livingstone, 1988, 1-30 .
- 78) **PASCOE P.J., ILKIW J.E., HASKINS S.C., PATZ J.D.** Cardiopulmonary effects of etomidate in hypovolemic dogs. Am. J. Vet. Res., 1992, 53 (11), 2178-2182 .
- 79) **PEINADO V.I., FERNANDEZ, ARIAS A., VISCOR G., PALOMEQUE J.** Haematology of Spanish ibex (*Capra pyrenaica hispanica*) restrained by physical or chemical means.
- 80) **PLOOY W.J., SCHUTTE P.J., STILL J., HAY L., KAHLER C.P.** Stability of ardiodynamic and some blood parameters in the baboon following intravenous anaesthesia with ketamine and diazepam. Journal of the South African Veterinary Association, 1998, 69:18-21.
- 81) **RAND J.S., REYNOLDS W.T., PRIEST J.** Echographic evaluation of the effects of medetomidine and xylazine in dogs. Aust. Vet. J., 1996, 73 (2), 41-44 .
- 82) **RAO G.N., BOORMAN G.A.** History of the Fisher Rat- In: BOORMAN, EUSTIS,ELWEL, MONTGOMERY Jr, Mac KENZIE- Pathology of the Fisher rat: reference and atlas- Academic Press-1990-Chap 2, 5-7.

- 83) **REGNIER A., GUELFY J.F.** Effet de la sédation par la xylazine, l'acépromazine et la kétamine sur l'hémogramme du chat. *Revue de Médecine Vétérinaire*, 1982, 133:243-248.
- 84) **RICHEBE P., RIVAT C., RIVALAN B. et al.** Kétamine à faibles doses: antihyperalgésique, non analgésique. *Annales françaises d'anesthésie et de réanimation*, 2005, 24, 11-12, 1349-1359.
- 85) **SALMON Y.** La démarche anesthésique. *Point Vét.*, 1992, 24 (143), 17-20 .
- 86) **SATO T., HIROTA K., MATSUKI A. et al.** The relaxant effect of ketamine on guinea pig airway smooth muscle is epithelium-independent. *Anesth Analg.*, 1997, 84, 3, 641-648.
- 87) **SATO T., HIROTA K., MATSUKI A. et al.** The role of the N-methyl-D-aspartic acid receptor in the relaxant effect of ketamine on tracheal smooth muscle anesth analg. , 1998, 87, 6, 1383-1391.
- 88) **SEYRTEN D., COPPENS P., JONES R., VERSTEGEN J., PHILIPPARTS C., LAMYS M.** Circulatory and respiratory effects of the combination medetomidine / ketamine in beagles. *J. Vet. Pharmacol. Ther.*, 1993, 16, 199-206 .
- 89) **SNITILY M.U., GENTRY M.J., MELLENCAMP M.A., PREHEIM L.C.** A simple method for collection of blood from the rat foot- *Laboratory Animal Science*, 199&,41, 3, 285-287.
- 90) **SOLOMON.** Activation of NMDA and non-NMDA receptors in the caudal ventrolateral medulla dilates the airways. *Journal of the Autonomic Nervous System*, 1998, 74, 2-3, 169-174.
- 91) **SOYRIS F.** Etude expérimentale sur la capacité de la kétamine a potentialiser l'effet analgésique de la morphine en post-opératoire de mammectomie de chienne. Th. : *Med. Vet. : Toulouse : 2004 ; 66p.*
- 92) **STEFFEY EP.** Inhalation anesthetics ; In : **LUMB AND JONES.** *Veterinary anesthesia.* 3rd ed. Philadelphia, Léa & Febiger, 1997, 297-323 .
- 93) **STEPIEN R.L., BONAGURA J.D., BEDNARSKI R.M., MUIR W.W.** Cardiorepiratory effects of acepromazine maleate and buprenorphine hydrochloride in clinically normal dogs. *Am. J. Vet. Res.*, 1995, 56 (1), 78-84 .
- 94) **STEPIEN R.L.** Sedation for cardiovascular procedures. In : **KIRK'S ; Current veterinary therapy. Cardiopulmonary disease.** 12th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1995, 773-780 .
- 95) **STRINGER S.K., SELIGMANN B.E.** Effects of two injectable anesthetic agents on coagulation assays in the rat. *Laboratory Animal Science*, 1996, 46:430-433.
- 96) **STROMBECK D.R., GUILDFORD W.G.** Hepatic necrosis and acute hepatic failure. In: *Sm all Anim al Gastroenterology.* London: Wolfe Publishing, (1991) pp 574±92

- 97) **SULEIMAN S. AND HANAN A.** Effect of Intravenous Ketamine Administration on Blood Glucose Levels in Conscious Rabbits American Journal of Pharmacology and Toxicology 4 (2):38-45, 2009
- 98) **THIEBAULT J.J.** Les agents de la pré-anesthésie chez les carnivores domestiques. Point Vét., 1993, 25, 27-33 .a
- 99) **THIEBAULT J.J.** Les anesthésiques injectables chez les carnivores domestiques. Point Vét., 1993, 25, 35-41 b
- 100) **THURMON J.C., TRANQUILL W.J., BENSON G.J.** Preanesthetics and anesthetic adjuncts. In : LUMB AND JONES. Veterinary anesthesia. 3rd ed. Philadelphia, Léa & Febiger, 1997, 183-203.
- 101) **THURMON J.C., TRANQUILL W.J., BENSON G.J.** Injectable anesthetics ; In : LUMB AND JONES. Veterinary anesthesia. 3rd ed. Philadelphia, Léa & Febiger, 1997, 210-238 .
- 102) **THURMON J.C., AND SHORT C.E.** History and overview of veterinary anesthesia. In Tranquilli W. J., Thurmon J. C., Grimm K. A., Lumb and Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia, Fourth Edition, Chapter 1. (2007).
- 103) **TRONCY E., BLAIS D., CUVELLIEZ S.** La prémédication. Point Vét., 1993, 25, 75-88 .
- 104) **TURNER D.M., ILKIW J.E.** Cardiovascular and respiratory effects of three rapidly acting barbiturates in dogs. Am. J. Vet. Res. , 1990, 51 (4), 598-604 ;
- 105) **VAN DER MERWE J., DU BRUYN D.B., VAN DER WALT W.H., SLY M.R.** Effects of certain anaesthetics on plasma metabolite concentrations in the baboon (*Papio ursinus*). Journal of the South African Veterinary Association, 1987, 3:125-128.
- 106) **VERWAERDE P., ESTRADE C.,** Vade-mecum d'anesthésie des carnivores domestiques. Paris : Editions MED'COM, 2005. 299 p.
- 107) **WAGNER K. A., GIBBON K. J., STROM T. L., KURIAN J. R., TREPANIER L. A.** Adverse effects of EMLA (lidocaïne/prilocaïne) cream and efficacy for the placement of jugular catheters in hospitalized cats. Journal of Feline Medicine and Surgery, 2006, 8:141-144.
- 108) **WEBB A.I., MAC MURPHY R.M.** Effect of anticholinergic preanesthetic medicaments on the requirement of halothane for anesthesia in the cat. Am. J. Vet. Res., 1987, 48 (12), 1733-1735 .
- 109) **WOLFENSOHN S., LLOYD M.** Handbook of laboratory animal: Management and Welfare -2nd Edition- 1998, section 2, 179-184.

- 110) **WOLKERS J., WENSING T., GROOT BRUINDERINK G.W.T.A.** Sedation of wild boar (*Sus scrofa*) and red deer (*Cervus elaphus*) with medetomidine and the influence on some haematological and serum biochemical variables. *Veterinary Quarterly*, 1994, 16:7-9.

ANNEXES

ANNEXES

ANNEXE 1 : RECAPITULATIF RESULTATS D'ANALYSES

K-A J-0	GLY	UREE	CREA	ASAT	ALAT	PAL
RAT1	2,74	0,79	7,68	268	90	191
RAT2	2,79	1,07	10,58	382	84	134
RAT3	3,6	0,87	11,13	181	38	164
RAT4	1,33	0,81	14,31	260	82	224
RAT5	0,39	0,94	6,71	254	71	245
K-A J7						
RAT1	1,79	0,4	7,99	325	89	190
RAT2	1,03	0,4	8,12	347	102	67
RAT3	1,1	0,29	11,26	93	277	245
RAT4	1,07	0,45	10,37	29	133	125
RAT5	1,27	0,31	10,86	170	125	108
K J-0						
RAT1	1	0,76	8,47	303	46	137
RAT2	1,3	0,52	8,68	194	51	109
RAT3	1,17	0,65	10,66	295	94	162
RAT4	1,33	0,42	10,61	263	65	74
RAT5	1,34	0,7	8,65	177	60	
K J-7						
RAT1		0,24				
RAT2	1,24	0,5	8,22	220	55	213
RAT3	1,19	0,05	2,43	427	103	124
RAT4	1,24	0,22	6,75	442	114	
RAT5	1,11	0,3	8,77	215	58	262
Z J-0						
RAT1	1,22	0,61	11,07	176	48	
RAT2	1,74	0,76	10,6	410	98	
RAT3	1,42	0,87	7,95	94	35	92
RAT4	1,77	0,57	6,94	106	56	124
RAT5	1,59	0,32	6,92	84	31	297
Z J7						
RAT1	2,01	0,46	7,46	93	40	100
RAT2	2,74	0,35	8,96	199	59	109
RAT3	1,71	0,36	7,72	161	33	315
RAT4	1,74	0,39	7,4	70	35	138
RAT5	1,05	0,45	8,04	283	84	295

ANNEXE 2 : STATISTIQUES DESCRIPTIVES DES RESULTATS

STATISTIQUES DESCRIPTIVES							
K-A J-0	N Actifs	Moyenne	Minimum	Maximum	Variance	Ec-Type	Er-Type
GLYCEMIE	5	2,17	0,39	3,6	1,65705	1,287265	0,575682
UREE	5	0,896	0,79	1,07	0,01288	0,11349	0,050754
CREA	5	10,082	6,71	14,31	9,09057	3,015057	1,348375
ASAT	5	269	181	382	5205	72,14569	32,26453
ALAT	5	73	38	90	430	20,73644	9,273618
PAL	5	191,6	134	245	1995,3	44,66878	19,97649
K-A J-7	N Actifs	Moyenne	Minimum	Maximum	Variance	Ec-Type	Er-Type
GLYCEMIE	5	1,252	1,03	1,79	0,09882	0,314356	0,140584
UREE	5	0,37	0,29	0,45	0,00455	0,067454	0,030166
CREA	5	9,72	7,99	11,26	2,41165	1,552949	0,6945
ASAT	5	192,8	29	347	19641,2	140,1471	62,67567
ALAT	5	145,2	89	277	5738,2	75,75091	33,87684
PAL	5	147	67	245	4964,5	70,45921	31,51032

PROTOCOLES KETAMINE + ACEPROMAZINE J-0 J-7

ANNEXE 2 : STATISTIQUES DESCRIPTIVES DES RESULTATS

STATISTIQUES DESCRIPTIVES							
K J-0	N Actifs	Moyenne	Minimum	Maximum	Variance	Ec-Type	Er-Type
GLYCEMIE	5	1,228	1	1,34	0,02087	0,144465	0,064607
UREE	5	0,61	0,42	0,76	0,0191	0,138203	0,061806
CREA	5	9,414	8,47	10,66	1,24913	1,117645	0,499826
ASAT	5	246,4	177	303	3350,8	57,8861	25,88745
ALAT	5	63,2	46	94	351,7	18,75367	8,386895
PAL	4	120,5	74	162	1429,667	37,81093	18,90547
K J-7	N Actifs	Moyenne	Minimum	Maximum	Variance	Ec-Type	Er-Type
GLYCEMIE	4	1,195	1,11	1,24	0,003767	0,061373	0,030687
UREE	5	0,262	0,05	0,5	0,02632	0,162234	0,072553
CREA	4	6,5425	2,43	8,77	8,243825	2,871206	1,435603
ASAT	4	326	215	442	15738	125,4512	62,72559
ALAT	4	82,5	55	114	923	30,38092	15,19046
PAL	3	199,6667	124	262	4894,333	69,95951	40,39114

PROTOCOLE KETAMINE SEULE J-0 J-7

ANNEXE 2 : STATISTIQUES DESCRIPTIVES DES RESULTATS

STATISTIQUES DESCRIPTIVES							
Z J-0	N Actifs	Moyenne	Minimum	Maximum	Variance	Ec-Type	Er-Type
GLYCEMIE	5	1,548	1,22	1,77	0,05297	0,230152	0,102927
UREE	5	0,626	0,32	0,87	0,04363	0,208878	0,093413
CREA	5	8,696	6,92	11,07	4,01383	2,003455	0,895972
ASAT	5	174	84	410	18706	136,7699	61,16535
ALAT	5	53,6	31	98	716,3	26,76378	11,96913
PAL	3	171	92	297	12163	110,286	63,67365
Z J-7	N Actifs	Moyenne	Minimum	Maximum	Variance	Ec-Type	Er-Type
GLYCEMIE	5	1,85	1,05	2,74	0,37235	0,610205	0,272892
UREE	5	0,402	0,35	0,46	0,00257	0,050695	0,022672
CREA	5	7,916	7,4	8,96	0,40448	0,635987	0,284422
ASAT	5	161,2	70	283	7308,2	85,48801	38,2314
ALAT	5	50,2	33	84	462,7	21,51046	9,619771
PAL	5	191,4	100	315	11001,3	104,8871	46,90693

PROTOCOLE ZOLETIL J-0 J-7

ANNEXE 3 : LES MOYENNES DES TEMOINS ET DES NORMES
PHYSIOLOGIQUES

TEMOINS	N Actifs	Moyenne	Minimum	Maximum	Ec-Type	Er-Type
GLYCEMIE	6	1,078333	0,6	1,24	0,242686	0,099076
UREE	5	0,29	0,23	0,36	0,049497	0,022136
CREA	5	8,106	6,13	10,74	1,93473	0,865238
ASAT	6	244,5	154	388	77,88132	31,79492
ALAT	6	111	43	159	51,01372	20,82627
PAL	6	203,1667	142	373	84,82079	34,62794

NORMES	MOYENNE	EC-TYPE
GLUCOSE g/l	0.71	0.16
UREE g/l	0.14	0.04
CREATININE mg/l	5	1
ASAT UI/L	93,9	17,3
ALAT UI/L	64	6,5
PAL UI/L	22,5	2,5

(anonyme 1981)

**ANNEXE 4 : COMPARAISON DES MOYENNES PAR
L'ANALYSE DE VARIANCE (ANOVA)**

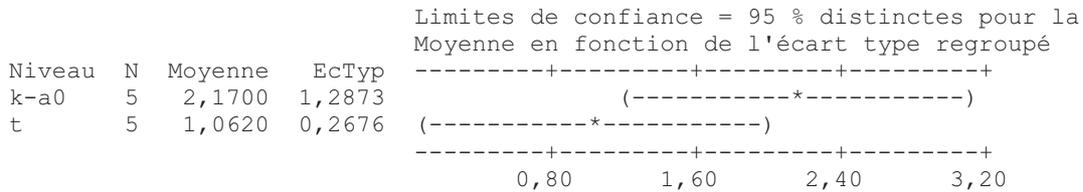
GLYCEMIE

KETAMINE ACEPROMAZINE J0 PAR RAPPORT AUX TEMOINS

ANOVA à un facteur contrôlé : C2 en fonction de C1

Source	DL	Somme des carrés	CM	F	P
C1	1	3,069	3,069	3,55	0,096
Erreur	8	6,915	0,864		
Total	9	9,984			

S = 0,9297 R carré = 30,74 % R carré (ajust) = 22,08 %



Ecart type regroupé = 0,9297

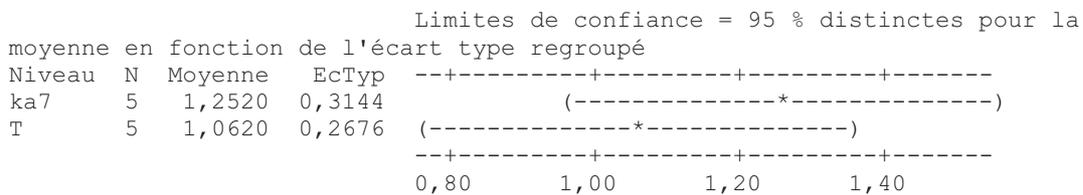
Pas de différence significative

KETAMIN ACEPROMAZINE J7 PAR RAPPORT AUX TEMINS

ANOVA à un facteur contrôlé : C2 en fonction de C1

Source	DL	Somme des carrés	CM	F	P
C1	1	0,0902	0,0902	1,06	0,334
Erreur	8	0,6818	0,0852		
Total	9	0,7720			

S = 0,2919 R carré = 11,69 % R carré (ajust) = 0,65 %



Ecart type regroupé = 0,2919

Pas de différence significative

KETAMINE SEUL J0 PAR RAPPORT AUX TEMOINS

ANOVA à un facteur contrôlé : C2 en fonction de C1

Source	DL	Somme des carrés	CM	F	P
C1	1	0,0689	0,0689	1,49	0,257
Erreur	8	0,3700	0,0462		
Total	9	0,4389			

S = 0,2150 R carré = 15,70 % R carré (ajust) = 5,16 %

Limites de confiance = 95 % distinctes pour la
moyenne en fonction de l'écart type regroupé

Niveau	N	Moyenne	EcTyp	
K0	5	1,2280	0,1445	(-----*-----)
T	5	1,0620	0,2676	(-----*-----)

0,96 1,12 1,28 1,44

Ecart type regroupé = 0,2150

Pas de différence significative

KETAMINE SEUL J7 PAR RAPPORT AUX TEMOINS

ANOVA à un facteur contrôlé : C2 en fonction de C1

Source	DL	Somme des carrés	CM	F	P
C1	1	0,0393	0,0393	0,92	0,368
Erreur	7	0,2978	0,0425		
Total	8	0,3371			

S = 0,2063 R carré = 11,66 % R carré (ajust) = 0,00 %

Limites de confiance = 95 % distinctes pour la
moyenne en fonction de l'écart type regroupé

Niveau	N	Moyenne	EcTyp	
K7	4	1,1950	0,0614	(-----*-----)
T	5	1,0620	0,2676	(-----*-----)

0,90 1,05 1,20 1,35

Ecart type regroupé = 0,2063

Pas de différence significative

UREE

KETAMINE ACEPROMAZINE J0 PAR RAPPORT AUX TEMOINS

ANOVA à un facteur contrôlé : C2 en fonction de C1

Source	DL	Somme des carrés	CM	F	P
C1	1	0,91809	0,91809	119,78	0,000
Erreur	8	0,06132	0,00767		
Total	9	0,97941			

S = 0,08755 R carré = 93,74 % R carré (ajust) = 92,96 %

Limites de confiance = 95 % distinctes pour la
moyenne en fonction de l'écart type regroupé

Niveau	N	Moyenne	EcTyp	
KA0	5	0,89600	0,11349	(-----*-----)
T	5	0,29000	0,04950	(----*----)

0,20 0,40 0,60 0,80

Ecart type regroupé = 0,08755

Il y a une différence significative

KETAMINE ACEPROMAZINE J7 PAR RAPPORT AUX TEMOINS

ANOVA à un facteur contrôlé : C2 en fonction de C1

Source	DL	Somme des carrés	CM	F	P
C1	1	0,01600	0,01600	4,57	0,065
Erreur	8	0,02800	0,00350		
Total	9	0,04400			

S = 0,05916 R carré = 36,36 % R carré (ajust) = 28,41 %

Limites de confiance = 95 % distinctes pour la
moyenne en fonction de l'écart type regroupé

Niveau	N	Moyenne	EcTyp	
KA0	5	0,37000	0,06745	(-----*-----)
T	5	0,29000	0,04950	(-----*-----)

0,240 0,300 0,360 0,420

Ecart type regroupé = 0,05916

Pas de différence significative

ZOLETIL J0 PAR RAPPORT AUX TEMOINS

ANOVA à un facteur contrôlé : C2 en fonction de C1

Source	DL	Somme des carrés	CM	F	P
C1	1	0,2822	0,2822	12,25	0,008
Erreur	8	0,1843	0,0230		
Total	9	0,4666			

S = 0,1518 R carré = 60,49 % R carré (ajust) = 55,56 %

Limites de confiance = 95 % distinctes pour la
moyenne en fonction de l'écart type regroupé

Niveau	N	Moyenne	EcTyp	
T	5	0,2900	0,0495	(-----*-----)
Z0	5	0,6260	0,2089	(-----*-----)

-----+-----+-----+-----+-----
0,20 0,40 0,60 0,80

Ecart type regroupé = 0,1518

Il y a une différence significative

ZOLETIL J7 PAR RAPPORT AUX TEMOINS

ANOVA à un facteur contrôlé : C2 en fonction de C1

Source	DL	Somme des carrés	CM	F	P
C1	1	0,03136	0,03136	12,49	0,008
Erreur	8	0,02008	0,00251		
Total	9	0,05144			

S = 0,05010 R carré = 60,96 % R carré (ajust) = 56,08 %

Limites de confiance = 95 % distinctes pour la
moyenne en fonction de l'écart type regroupé

Niveau	N	Moyenne	EcTyp	
T	5	0,29000	0,04950	(-----*-----)
Z7	5	0,40200	0,05070	(-----*-----)

-----+-----+-----+-----+-----
0,240 0,300 0,360 0,420

Ecart type regroupé = 0,05010

Il y a une différence significative

KETAMINE SEUL J0 PAR RAPPORT AUX TEMOINS

ANOVA à un facteur contrôlé : C2 en fonction de C1

Source	DL	Somme des carrés	CM	F	P
C1	1	4,28	4,28	1,71	0,227
Erreur	8	19,97	2,50		
Total	9	24,25			

S = 1,580 R carré = 17,64 % R carré (ajust) = 7,35 %

Limites de confiance = 95 % distinctes pour la
moyenne en fonction de l'écart type regroupé

Niveau	N	Moyenne	EcTyp	
K0	5	9,414	1,118	(-----*-----)
T	5	8,106	1,935	(-----*-----)

-----+-----+-----+-----+-----
7,2 8,4 9,6 10,8

Ecart type regroupé = 1,580

Pas de différence significative

KETAMINE SEUL J7 PAR RAPPORT AUX TEMOINS

ANOVA à un facteur contrôlé : C2 en fonction de C1

Source	DL	Somme des carrés	CM	F	P
C1	1	5,43	5,43	0,96	0,360
Erreur	7	39,70	5,67		
Total	8	45,14			

S = 2,382 R carré = 12,04 % R carré (ajust) = 0,00 %

Limites de confiance = 95 % distinctes pour la
moyenne en fonction de l'écart type regroupé

Niveau	N	Moyenne	EcTyp	
K0	4	6,542	2,871	(-----*-----)
T	5	8,106	1,935	(-----*-----)

-----+-----+-----+-----+-----
4,0 6,0 8,0 10,0

Ecart type regroupé = 2,382

Pas de différence significative

ZOLETIL J0 PAR RAPPORT AUX TEMOINS

ANOVA à un facteur contrôlé : C2 en fonction de C1

Source	DL	Somme des carrés	CM	F	P
C1	1	0,87	0,87	0,22	0,648
Erreur	8	31,03	3,88		
Total	9	31,90			

S = 1,969 R carré = 2,73 % R carré (ajust) = 0,00 %

Limites de confiance = 95 % distinctes pour la moyenne en fonction de l'écart type regroupé

Niveau	N	Moyenne	EcTyp	
T	5	8,106	1,935	(-----*-----)
Z0	5	8,696	2,003	(-----*-----)

-----+-----+-----+-----+
7,2 8,4 9,6 10,8

Ecart type regroupé = 1,969

Pas de différence significative

ZOLETIL J7 PAR RAPPORT AUX TEMOINS

ANOVA à un facteur contrôlé : C2 en fonction de C1

Source	DL	Somme des carrés	CM	F	P
C1	1	0,09	0,09	0,04	0,840
Erreur	8	16,59	2,07		
Total	9	16,68			

S = 1,440 R carré = 0,54 % R carré (ajust) = 0,00 %

Limites de confiance = 95 % distinctes pour la moyenne en fonction de l'écart type regroupé

Niveau	N	Moyenne	EcTyp	
T	5	8,106	1,935	(-----*-----)
Z7	5	7,916	0,636	(-----*-----)

-----+-----+-----+-----+
6,40 7,20 8,00 8,80

Ecart type regroupé = 1,440

Pas de différence significative

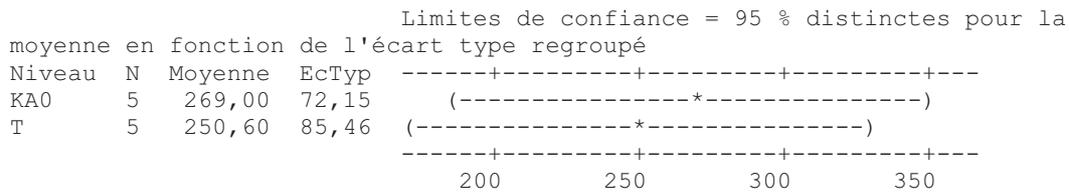
ASAT

KETAMINE ACEPROMAZINE J0 PAR RAPPORT AUX TEMOINS

ANOVA à un facteur contrôlé : C2 en fonction de C1

Source	DL	Somme des carrés	CM	F	P
C1	1	846	846	0,14	0,723
Erreur	8	50031	6254		
Total	9	50878			

S = 79,08 R carré = 1,66 % R carré (ajust) = 0,00 %



Ecart type regroupé = 79,08

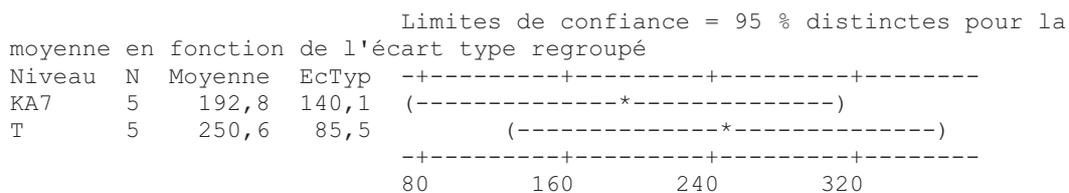
Pas de différence significative

KETAMINE ACEPROMAZINE J7 PAR RAPPORT AUX TEMOINS

ANOVA à un facteur contrôlé : C2 en fonction de C1

Source	DL	Somme des carrés	CM	F	P
C1	1	8352	8352	0,62	0,454
Erreur	8	107776	13472		
Total	9	116128			

S = 116,1 R carré = 7,19 % R carré (ajust) = 0,00 %



Ecart type regroupé = 116,1

Pas de différence significative

ZOLETIL J0 PAR RAPPORT AUX TEMOINS

ANOVA à un facteur contrôlé : C2 en fonction de C1

Source	DL	Somme des carrés	CM	F	P
C1	1	14669	14669	1,13	0,319
Erreur	8	104035	13004		
Total	9	118704			

S = 114,0 R carré = 12,36 % R carré (ajust) = 1,40 %

Limites de confiance = 95 % distinctes pour la moyenne en fonction de l'écart type regroupé

Niveau	N	Moyenne	EcTyp	
T	5	250,6	85,5	(-----*-----)
Z0	5	174,0	136,8	(-----*-----)

80 160 240 320

Ecart type regroupé = 114,0

Pas de différence significative

ZOLETIL J7 PAR RAPPORT AUX TEMOINS

ANOVA à un facteur contrôlé : C2 en fonction de C1

Source	DL	Somme des carrés	CM	F	P
C1	1	19981	19981	2,74	0,137
Erreur	8	58444	7306		
Total	9	78425			

S = 85,47 R carré = 25,48 % R carré (ajust) = 16,16 %

Limites de confiance = 95 % distinctes pour la moyenne en fonction de l'écart type regroupé

Niveau	N	Moyenne	EcTyp	
T	5	250,60	85,46	(-----*-----)
Z0	5	161,20	85,49	(-----*-----)

70 140 210 280

Ecart type regroupé = 85,47

Pas de différence significative

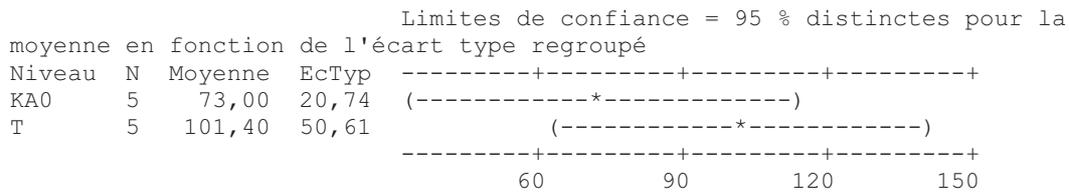
ALAT

KETAMINE ACEPROMAZINE J0 PAR RAPPORT AUX TEMOINS

ANOVA à un facteur contrôlé : C2 en fonction de C1

Source	DL	Somme des carrés	CM	F	P
C1	1	2016	2016	1,35	0,279
Erreur	8	11967	1496		
Total	9	13984			

S = 38,68 R carré = 14,42 % R carré (ajust) = 3,72 %



Ecart type regroupé = 38,68

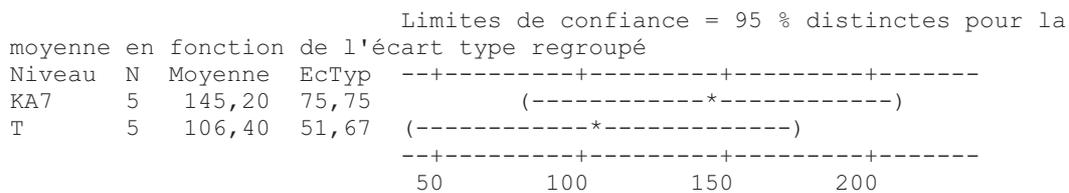
Pas de différence significative

KETAMINE ACEPROMAZINE J7 PAR RAPPORT AUX TEMOINS

ANOVA à un facteur contrôlé : C2 en fonction de C1

Source	DL	Somme des carrés	CM	F	P
C1	1	3764	3764	0,90	0,372
Erreur	8	33630	4204		
Total	9	37394			

S = 64,84 R carré = 10,06 % R carré (ajust) = 0,00 %



Ecart type regroupé = 64,84

Pas de différence significative

KETAMINE SEUL J0 PAR RAPPORT AUX TEMOINS

ANOVA à un facteur contrôlé : C2 en fonction de C1

Source	DL	Somme des carrés	CM	F	P
C1	1	4666	4666	3,09	0,117
Erreur	8	12084	1510		
Total	9	16750			

S = 38,87 R carré = 27,85 % R carré (ajust) = 18,84 %

Limites de confiance = 95 % distinctes pour la moyenne en fonction de l'écart type regroupé

Niveau	N	Moyenne	EcTyp	
T	5	106,40	51,67	(-----*-----)
Z0	5	63,20	18,75	(-----*-----)

-----+-----+-----+-----
35 70 105 140

Ecart type regroupé = 38,87

Pas de différence significative

KETAMINE SEUL J7 PAR RAPPORT AUX TEMOINS

ANOVA à un facteur contrôlé : C2 en fonction de C1

Source	DL	Somme des carrés	CM	F	P
C1	1	1269	1269	0,66	0,443
Erreur	7	13446	1921		
Total	8	14716			

S = 43,83 R carré = 8,63 % R carré (ajust) = 0,00 %

Limites de confiance = 95 % distinctes pour la moyenne en fonction de l'écart type regroupé

Niveau	N	Moyenne	EcTyp	
K7	4	82,50	30,38	(-----*-----)
T	5	106,40	51,67	(-----*-----)

-----+-----+-----+-----
35 70 105 140

Ecart type regroupé = 43,83

Pas de différence significative

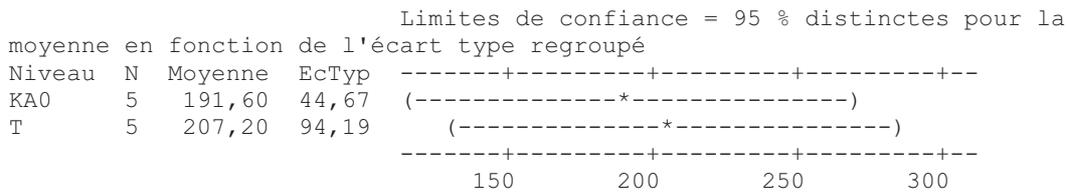
PAL

KETAMINE ACEPROMAZINE J0 PAR RAPPORT AUX TEMOINS

ANOVA à un facteur contrôlé : C2 en fonction de C1

Source	DL	Somme des carrés	CM	F	P
C1	1	608	608	0,11	0,747
Erreur	8	43466	5433		
Total	9	44074			

S = 73,71 R carré = 1,38 % R carré (ajust) = 0,00 %



Ecart type regroupé = 73,71

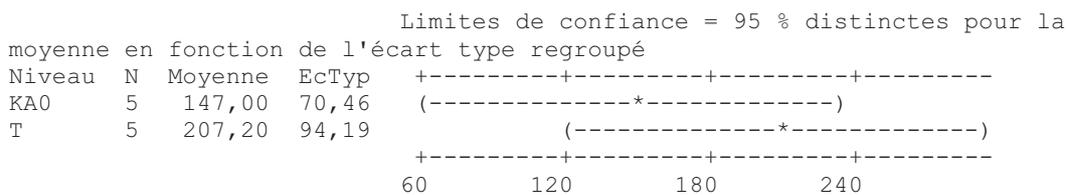
Pas de différence significative

KETAMINE ACEPROMAZINE J7 PAR RAPPORT AUX TEMOINS

ANOVA à un facteur contrôlé : C2 en fonction de C1

Source	DL	Somme des carrés	CM	F	P
C1	1	9060	9060	1,31	0,286
Erreur	8	55343	6918		
Total	9	64403			

S = 83,17 R carré = 14,07 % R carré (ajust) = 3,33 %



Ecart type regroupé = 83,17

Pas de différence significative

KETAMINE SEUL J0 PAR RAPPORT AUX TEMOINS

ANOVA à un facteur contrôlé : C2 en fonction de C1

Source	DL	Somme des carrés	CM	F	P
C1	1	16704	16704	2,94	0,130
Erreur	7	39774	5682		
Total	8	56478			

S = 75,38 R carré = 29,58 % R carré (ajust) = 19,52 %

Limites de confiance = 95 % distinctes pour la
moyenne en fonction de l'écart type regroupé

Niveau	N	Moyenne	EcTyp	
KA0	4	120,50	37,81	(-----*-----)
T	5	207,20	94,19	(-----*-----)

-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----
70 140 210 280

Ecart type regroupé = 75,38

Pas de différence significative

KETAMINE SEUL J0 PAR RAPPORT AUX TEMOINS

ANOVA à un facteur contrôlé : C2 en fonction de C1

Source	DL	Somme des carrés	CM	F	P
C1	1	106	106	0,01	0,909
Erreur	6	45273	7546		
Total	7	45380			

S = 86,87 R carré = 0,23 % R carré (ajust) = 0,00 %

Limites de confiance = 95 % distinctes pour la
moyenne en fonction de l'écart type regroupé

Niveau	N	Moyenne	EcTyp	
K7	3	199,67	69,96	(-----*-----)
T	5	207,20	94,19	(-----*-----)

-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----
140 210 280 350

Ecart type regroupé = 86,87

Pas de différence significative

Résumé

L'objectif de notre étude est de comparer l'effet de 3 protocoles anesthésiques sur certains paramètres biochimiques plasmatiques pour but d'avoir le protocole qui a les moindres effets. Nous avons effectué sur 35 rats de laboratoire (*Rattus norvegicus*) réparties en sept groupes de 05 individus différents anesthésiés dans des conditions standardisées. Trois protocoles ont ainsi été testés ; Kétamine seule, Kétamine+Acépromazine, Tilétamine+Zolazépam. Il nous semblait possible que ces protocoles ne génèrent pas de modifications majeures sur les paramètres biochimiques sanguins des rats utilisés dans cette étude (GLYCEMIE, UREE, CREATININE, ASAT, ALAT, PAL) sauf l'urée dont on a observé une augmentation de ses valeurs, ce qui nous orienter vers une suspicion d'effet possible de l'anesthésie générale quel que soit le protocole sur le fonctionnement rénal chez le rat de laboratoire . Vu l'importance de variations des résultats observées, il est impossible d'exclure toute influence de l'injection de kétamine-acépromazine, kétamine seule, ou tilétamine-zolazépamsur sur ces variations. Il faut donc rester vigilant lors de l'interprétation de cet analyte lors d'une sédation selon ces protocoles.

Mots clés : effets anesthésie- Kétamine- Zolétitl- rats de laboratoires – biochimie sanguine

Abstract

The aim of our study was to compare the effect of three anesthetic protocols on certain plasma biochemical parameters order to have a protocol that has the finest effects. We conducted on 35 rats (*Rattus norvegicus*) divided into seven groups of 05 different individuals anesthesia under standardized conditions . Three protocols were tested, ketamine alone, ketamine + Acepromazine , Tiletamine + Zolazepam . It seemed possible that these protocols do not generate significant changes in blood biochemical parameters of rats used in this study (GLUCOSE, UREA, CREATININE, AST, ALT, PAL) except that urea was observed an increase in values , which guide us to a suspicion of possible effect of general anesthesia regardless of the protocol on the renal function in laboratory rats . Given the importance of variations observed results, it is difficult to exclude any influence of the injection of ketamine - acepromazine , ketamine alone or tiletamine - zolazépamsur on these variations. We must remain vigilant in the interpretation of the analyte during sedation in these protocols.

Key words: effects anesthesia- Ketamine-Zoletitl- laboratory rats- blood biochemistry

ملخص

ان هدفنا من هذه الدراسة هو مقارنة تأثير ثلاثة بروتوكولات تخدير على بعض القياسات البيوكيميائية من أجل معرفة البروتوكول الذي له أقل تأثير . لقد قمنا بتجربة ثلاثة بروتوكولات تخدير و ذلك بحقن 35 فأر تجارب من السلالة التروبيجية موزعين على مجموعات تضم كل مجموعة خمسة أفراد ، لقد تبين لنا في هذه الدراسة أنه من الممكن أن هذه البروتوكولات ليست لها أي تأثير كبير على القياسات البيوكيميائية الدموية لفقران التجارب التي استعملناها باستثناء البوريا و الذي جعلنا نشك في تأثير محتمل للتخدير العام على وظائف الكلى عند فقران التجارب و لكن يجب التنويه الى التباينات الملاحظة في مختلف الدراسات فيما يخص تأثير التخدير على البيوكيميائية الدموية، أنه من المستحيل بالنظر الى هذه الاختلافات الكبيرة استنتاج أن حقن الكيتامين مع الاسيبرومازين أو الكيتامين وحده أو التيليتامين مع الزولازيبام له تأثير و بالتالي يجب توخي الحذر عند ترجمة هذه النتائج عند التخدير باستعمال هذه البروتوكولات.

الكلمات الدالة : آثار التخدير- كيتامين - زوليتيل- فقران التجارب - الكيمياء الحيوية في الدم