

Q1- Je n'ai pas bien compris ce qu'était un Anesthésique dissociatif ? Cela n'a rien à voir avec les anesthésiques spécifiques et non spécifiques ?

R - Les anesthésiques dissociatifs s'appellent ainsi car ils ont des effets dépressifs du système nerveux central, d'une part (perte de vigilance), et des effets stimulants du système nerveux central, d'autre part (hypertonie musculaire, hallucinations). Ce sont des anesthésiques généraux car ils produisent une perte de conscience et sont dépresseurs spécifiques car leur mode d'action passe quasi-exclusivement par l'antagonisme sur un récepteur précis, le récepteur NMDA aux acides aminés excitateurs que sont le glutamate et l'aspartate.

Q2- Je n'ai pas bien compris non plus la différence entre épidural et péri-dural

R - Ces 2 termes sont synonymes littéralement, mais en pratique, l'administration péri-durale concerne généralement une administration localisée à l'extrémité de la colonne vertébrale pour permettre l'anesthésie loco-régionale du périnée voire du bassin. L'administration par voie épidurale s'effectue au niveau de la colonne vertébrale, entre 2 vertèbres dans l'espace épidural (espace séparant le canal rachidien de la dure-mère [enveloppe fibreuse entourant et protégeant le tissu nerveux]).

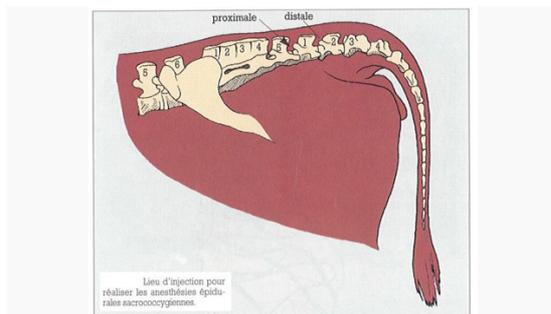


Figure 48 : Lieu d'injection pour réaliser les anesthésies épidurales sacrococcygiennes - Référence bibliographique n°14, page 70

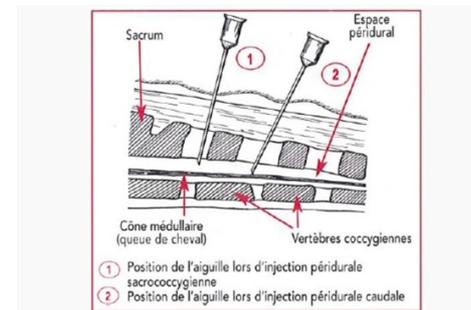
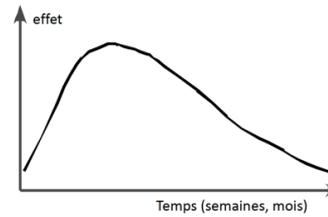
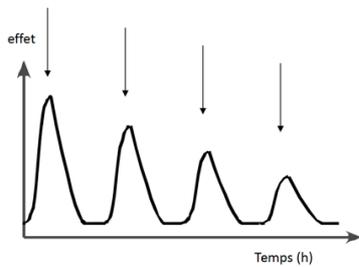


Figure 46 : Positionnement de l'aiguille lors d'anesthésie péri-durale -Référence bibliographique n°10, page 13

Q3 : "En y réfléchissant je pense ne pas avoir bien compris au cours du S1 ma différence en tolérance et tachyphylaxie"

R - Tachyphylaxie = **rapide diminution** de la réponse après administrations répétées d'un médicament (dès les premières doses). Tolérance = **lente diminution** de la réponse à une même dose de médicament lors d'une administration prolongée (suite à une occupation prolongée d'un récepteur par un agoniste)

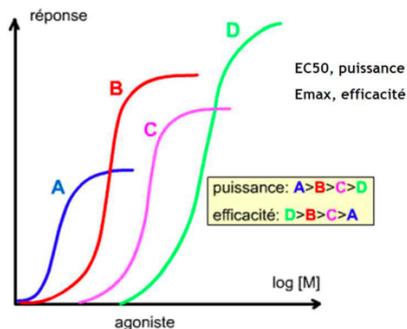
Tachyphylaxie



Tolérance

Q4 : Pourquoi dit-on que la buprénorphine agit à des doses plus faibles que la morphine ?

R- La buprénorphine présente une plus grande affinité pour les récepteurs morphiniques mu. Elle présente donc une courbe dose-réponse décalée vers la gauche comparativement à la morphine. Se rappeler également qu'en tant qu'agoniste partiel, la buprénorphine génère un effet maximal plus faible que la morphine.



Sur la figure, la buprénorphine produit la courbe A en bleu, tandis que la morphine produit la courbe B en rouge.

Q5 : Je ne comprends pas pourquoi la xylazine injectée en SC ou IM à un chat provoque des vomissements alors qu'en IV non, l'area postrema détecte uniquement les faibles doses ?

R- Effectivement, la stimulation de l'area postrema ne peut se produire que s'il n'y a pas encore de sédation centrale. Ainsi lors d'injection IV, le passage de la barrière hémato-méningée par la xylazine produit une sédation rapide qui aboutit à l'absence de vomissement généralement. Chez certains animaux, où la diffusion centrale peut être plus lente, il peut être rencontré une action vomitive ponctuelle.

Ainsi, pour produire le vomissement, il faut que la xylazine ne produise pas de dépression centrale pour permettre l'activation du centre du vomissement via l'area postrema, d'où la voie SC ou IM à utiliser pour cette indication.

Q6 : Pourquoi on privilégie la monothérapie au départ pour un traitement épileptique alors qu'en anesthésie on privilégie l'utilisation de plusieurs molécules pour réduire le risque de toxicité ? donc c'est parce que les doses utilisées sont faibles ? mais leur toxicité peut être quand même élevée ?

R- La stratégie est effectivement de commencer à utiliser une seule molécule à faible dose pour identifier la réponse obtenue. De plus, s'agissant d'un traitement à long terme, il est préférable de limiter les coûts du traitement pour le propriétaire et une monothérapie est toujours moins chère. Il faut passer à une association de molécules en cas d'échec avec une seule molécule, ce qui augmentera le coût du traitement et le nombre de médicaments à administrer à l'animal.

Q7 : il y a une différence de prix entre le diazépam et le phénobarbital par exemple ?

R- Attention, il ne faut pas mettre en compétition ces deux molécules car elles ne sont pas utilisées pour la même indication.

Diazépam : traitement ponctuel d'une crise convulsive aigüe

Phénobarbital : traitement de fond à long terme de l'épilepsie afin de diminuer, en amont, le risque d'hyperexcitabilité nerveuse centrale

Q8 : Pourquoi ne peut-on pas associer plusieurs analgésiques ? Est-ce que les anesthésiques locaux ont aussi une valence analgésique ?

R- Attention, l'intitulé de la question indique de choisir la MAUVAISE proposition. Au contraire, il faut associer plusieurs analgésiques pour diminuer les risques d'effets indésirables et augmenter l'efficacité analgésique. Les anesthésiques locaux sont surtout utilisés pour leur action analgésique périphérique en bloquant la transmission nerveuse des fibres sensibles nociceptives.

Q9 : Je ne comprends pas pourquoi on ne peut pas compléter l'action de la buprénorphine avec de la morphine.

Mais si elle est mise avant je ne vois pas pourquoi ça coince ?

Lorsque la buprénorphine et la morphine se trouvent ensemble, elles vont entrer en compétition pour se fixer sur le récepteur mu, quel que soit l'ordre d'arrivée. C'est celle qui possède la meilleure affinité (buprénorphine) qui va l'emporter pour la fixation sur les récepteurs. Ainsi, si l'on souhaite compléter l'action de la buprénorphine avec de la morphine, c'est la buprénorphine qui va rester fixée préférentiellement sur les récepteurs mu. Il faudrait augmenter la dose de morphine de manière très importante pour commencer à déplacer la buprénorphine de son récepteur.

Q10 : Tous les analgésiques centraux se fixent sur des récepteurs membranaires ?

Oui. Les récepteurs morphiniques sont des récepteurs à 7 domaines transmembranaires couplés à des protéines G.

Q11 : Les alpha 2 agonistes stimulent la motricité utérine ?

Oui, cela passe notamment par une activation des récepteurs alpha1-adrénergiques, du fait d'une sélectivité limitée de ces alpha2-agonistes pour le seul récepteur alpha2-adrénergique. Chez la vache, il faut donc éviter d'utiliser ces alpha2-agonistes en fin de gestation car il y a un risque d'avortement par stimulation de la motricité utérine.

Q12 : C'est quoi les morphiniques à effet plafond ?

Cette expression est utilisée pour indiquer qu'à partir d'une certaine dose, l'effet produit par les agonistes partiels, comme la buprénorphine ou le butorphanol, n'augmente plus (effet maximum atteint et donc plafonnement).

Pour ces agonistes partiels, l'effet est donc dose-dépendant jusqu'à une certaine dose et au-delà, il y a une stabilisation de l'effet voire même une baisse de réponse (courbe en cloche).

Q13 : Que veut dire cette phrase " L'action myorésolutive de la xylazine l'emporte sur l'hypertonie provoquée par la kétamine." ?

La xylazine possède des effets relaxants musculaires, alors que la kétamine produit des effets d'augmentation du tonus musculaire. Ainsi, lorsque les 2 molécules sont utilisées simultanément (aux doses appropriées), l'action musculaire de la xylazine s'oppose à celle de la kétamine, ce qui fait disparaître l'hypertonie musculaire.

Q14 : Qu'est-ce que le "gate control" ?

R - Enseignant : Il s'agit du « contrôle en porte » effectué par l'interneurone enképhalinergique médullaire (substantia gelatinosa neurons) qui libère des morphiniques endogènes responsables d'une inhibition de la transmission nerveuse au niveau de la synapse médullaire des voies nociceptives (fibres C de la figure). Ce neurone inhibiteur bloque le passage de l'information douloureuse de manière basale. L'administration de médicaments morphiniques produit le même effet, mais de manière plus efficace car la concentration de morphinique (médicament) sera plus élevée que la concentration des enképhalines endogènes.

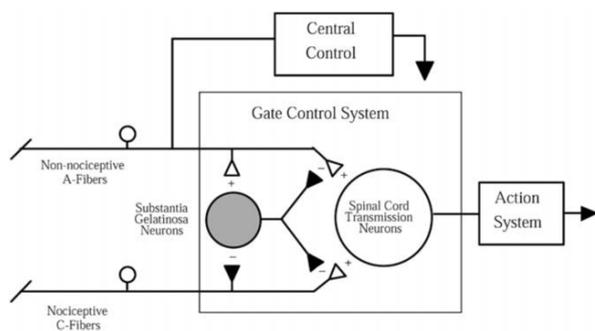


Figure 1. A schematic of Melzack and Wall's gate control mechanisms. See text for details concerning the dynamic regulation of pain signals in spinal cord transmission neurons.

Référence :
K J SUFKA et D D Price, Gate Control Theory Reconsidered, Brain and Mind, 2002, 3, 277-290

<https://www.researchgate.net/publication/225968177>

Q15 : Si l'action sédatif dure plus longtemps que l'action analgésique qu'est-ce que ça signifie concrètement (xylazine) ?

R- Effet sédatif à plus faible dose de xylazine que l'effet analgésique. Donc lors de l'élimination de la xylazine, la dose restante active ne permettra plus d'assurer une action analgésique, ce qui nécessite un relai analgésique avec un autre analgésique, comme un AINS, par exemple, majoritairement utilisé pour les douleurs de palier 1 en post-opératoire, sinon buprénorphine).

Q16 : Page 184 du poly n°3 de pharmacologie des grandes fonctions il est écrit dans le paragraphe distribution des anticonvulsivants "que les teneurs sériques des bases faibles sont supérieures à celles des acides (distribution intracellulaire). Je ne comprends pas très bien car normalement d'après nos cours de cinétique les acides restent en dehors de la cellule et plutôt dans le compartiment sanguin au contraire des bases.

Vous avez raison, il s'agit d'une erreur dans le poly concernant la distribution des bases faibles et des acides faibles. L'acide faible a tendance à rester dans le plasma et la base faible dans le liquide intracellulaire.

Q17- Dans le chapitre portant sur les tranquillisants, vous dites à propos des tranquillisants mineurs (benzodiazépines, myorelaxants) qu'ils peuvent permettre de lutter contre intoxications par les anti-convulsivants (diazépam). Je ne comprends pas comment cela peut fonctionner, pourriez-vous m'éclairer ?

R- Le diazépam (famille des benzodiazépines), par son activation des récepteurs au GABA, génère une hyperpolarisation sur les cellules nerveuses ciblées, et présente inhibitrice de l'activité nerveuse et donc une action myorelaxante par inhibition de la commande nerveuse motrice. Ainsi, lors d'intoxication par des toxiques convulsivants le diazépam permet de réduire les convulsions, à la fois en diminuant l'hyperexcitabilité des neurones centraux et par son action myorelaxante périphérique.

Q18- Serait-il possible de mettre sur Connect les supports de ces mêmes cours (pas sous format vidéo) afin que nous puissions chercher des informations dans ces cours sans avoir à regarder la vidéo une nouvelle fois ?

R- Pour les diaporamas, ils sont en ligne au-dessus de chacune des vidéos en format Powerpoint.

Q19- Dans la question 13 du 2e quiz, il est dit que la buprénorphine peut être utilisée comme antidote du fentanyl. Pourtant il me semblait que la puissance du fentanyl était de 40 000 fois supérieure à celle de la morphine, ce qui traduit une très forte affinité. Comment un agoniste partiel (affinité faible ?) des récepteurs μ comme la buprénorphine peut-elle entrer en compétition avec le fentanyl au point d'en annuler les effets ? On l'injecte à très forte dose, et le fentanyl à très faible dose ?

R- Attention, qui dit agoniste partiel ne dit pas affinité faible (mais efficacité plus faible qu'un agoniste entier). La buprénorphine a une grande affinité pour les récepteurs μ et vient donc en compétition du fentanyl sur ces récepteurs. Mais comme elle possède une plus faible efficacité, l'effet global diminue et notamment les effets indésirables, comme la dépression respiratoire qui est redoutée en cas de surdosage du fentanyl.

Tableau 1- Comparaison des principaux analgésiques morphiniques utilisés en médecine vétérinaire [8]

Molécule	Particularités	Puissance relative*	Efficacité relative
Morphine	- Agoniste entier mu, kappa et delta	1	++
Méthadone	- Agoniste entier mu, kappa et delta	1	++
Fentanyl	- Agoniste entier mu	100	+++
Buprénorphine	- Agoniste partiel mu, antagoniste kappa	20	+
Butorphanol	- Agoniste préférentiel kappa, antagoniste mu	2	+

* - La puissance relative correspond au rapport des doses efficaces 50 p. cent entre la molécule concernée et la molécule de référence (la morphine).

- L'efficacité relative permet de comparer l'intensité d'action de chaque molécule.

Principe actif : La méthadone, J-C Desfontis, Le Nouveau Praticien Vétérinaire, Canine, féline, Oct 2014, Vol 13, n°58, 59-61

Q20- La buprénorphine possède elle aussi une forte affinité pour les récepteurs μ , qui permet une compétition avec le fentanyl, mais une efficacité bien inférieure aux morphiniques entiers. Est-ce une règle générale que les agonistes partiels ont une affinité supérieure à celle des agonistes entiers ou cela dépend ?

R- La buprénorphine possède une très grande affinité pour les récepteurs mu et elle a une plus faible efficacité que le fentanyl.
Ce n'est pas une règle générale pour tous les agonistes partiels. C'est juste le cas pour la buprénorphine.

Q21- Pourquoi ne faut-il pas traiter avec des anticonvulsivants dès la première crise épileptique ?

R- Il faut s'assurer de l'existence de cette maladie épileptique et c'est la répétition des crises dans le tableau clinique qui va vous aider à faire le diagnostic d'épilepsie. En effet, des convulsions peuvent apparaître avec d'autres étiologies comme une intoxication passagère (qui sera traitée ponctuellement avec un médicament comme le diazépam), mais il n'est pas opportun de donner un traitement à vie à un animal qui ne serait pas épileptique.

Q22- Pouvez-vous expliquer en quelques mots ce qu'est la catalepsie ?

R- La catalepsie désigne la suspension complète du mouvement volontaire des muscles dans la position où ils se trouvent. Ainsi, l'animal se trouve dans une posture d'immobilisation.

Q23- Pourriez-vous m'indiquer s'il vous plait le temps d'induction et le tps d'actions des principaux anesthésiques locaux (lidocaïne,procaine, bupivacaine) ?

R-

	Temps d'induction	Durée d'action
Procaine	1 à 2 min	20 à 40 min
Lidocaïne	1 à 3 min	2 h
Bupivacaine	10 à 20 min	2h30 à 3h30

Q24- "Je n'ai pas compris par quel mécanisme les thiazidiques entraînent une perte urinaire de K⁺. En effet ils n'agissent que sur un transporteur au sodium et au chlore. Pouvez-vous m'éclairer ?

R (en complément) - Le mécanisme le plus probable implique sans doute un rôle de l'aldostérone. En effet, suite au blocage du transporteur Na-Cl (dans le segment de dilution), l'augmentation de la concentration de sodium traversant le tube contourné distal et le tube collecteur va entraîner une production d'aldostérone responsable d'une perte potassique (activation de la pompe Na/K du TCD à l'origine de la fuite de K⁺ dans l'urine). Il faudrait noter également qu'au niveau du tube collecteur, la réabsorption du Na⁺ se fait contre une excrétion d'H⁺ en échange d'une réabsorption de HCO₃⁻, pouvant être à l'origine d'une alcalose métabolique (observée notamment en cas d'utilisation de forte dose de thiazidiques).

Q25- J'ai du mal à comprendre les effets de la kétamine autres que ceux observés au niveau du SNC. En effet, j'avais cru comprendre que les récepteurs NMDA ne se trouvaient que dans le SNC... Comment expliquer alors les effets de stimulation cardiaque et d'hypotension et les hypersécrétions salivaires par effet sur le tube digestif ?

R – La kétamine est un anesthésique général d'une classe particulière, les anesthésiques dissociatifs. En effet, l'effet dissociatif consiste, d'une part en une dépression centrale à l'origine d'une perte de vigilance et de conscience et d'une analgésie, et d'autre part en l'activation de centres nerveux supérieurs aboutissant à une hypertonie musculaire, une activation cardiaque, une hypersalivation, une conservation du réflexe de déglutition. Ces effets sont générés par des récepteurs NMDA centraux et non périphériques.