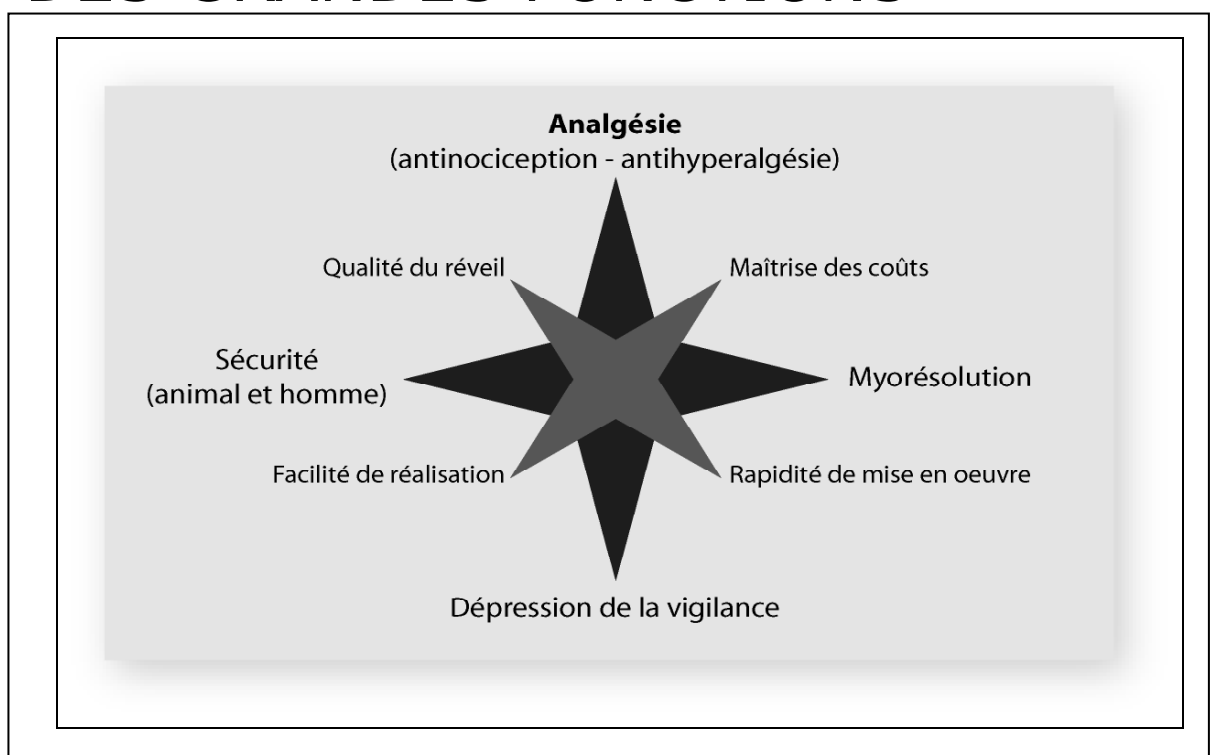


# MÉDICAMENTS DES GRANDES FONCTIONS



## **Tome 3**

Les hypnotiques (anesthésiques généraux)  
Les anticonvulsivants  
Les sédatifs analgésiques  
Les tranquillisants

**Professeur Jean-Claude Desfontis**  
**Professeur Yassine Mallem**

UE 066, Pharmacologie et Toxicologie Cliniques  
Année scolaire 2024-2025

Conception et réalisation : Pr M. Gogny, Pr J-D Puyt, Octobre 1989  
20ème édition : J.-C. Desfontis, Y. Mallem, Janvier 2025

Nombre de pages : 57

**Toute reproduction, même partielle, est interdite sans l'accord écrit du (des) auteur (s).**

# LES MODIFICATEURS DU SYSTÈME NERVEUX RELATIONNEL

Les modificateurs du système nerveux relationnel regroupent les modificateurs du système nerveux central, ou **psychotropes**, et les substances dont le point d'impact est périphérique. On distingue ainsi :

- les **psycholeptiques**, ou **dépresseurs**, qui comprennent :
  - les **hypnotiques** (anciennement appelés anesthésiques généraux),
  - les **anticonvulsivants**,
  - les **sédatifs analgésiques**,
  - les **tranquillisants**, ou sédatifs, que l'on divise en tranquillisants majeurs (neuroleptiques) et mineurs (anxiolytiques et myorelaxants),
  - les **analgésiques centraux** ;
- les **psycho-analeptiques**, encore appelés excitants, stimulants, ou noo-analeptiques, avec :
  - les excitants non spécifiques,
  - les **antidépresseurs**,
  - les normothymiques ;
- les **psychodysleptiques** (hallucinogènes, stupéfiants) ;
- les **anesthésiques locaux** ;
- et par extension les **curarisants**.

Les **hypnotiques** sont des médicaments capables, à dose adaptée, de produire pharmacologiquement **une perte de conscience** et une réduction de l'activité corticale chez l'individu (la narcose).

La narcose est un état de conscience abolie temporairement, le plus souvent induit volontairement par différents procédés. La narcose est l'une des composantes essentielles de l'anesthésie générale. Dans ce cas, **l'inconscience** est obtenue pharmacologiquement par l'administration d'un médicament dit **hypnotique** et se caractérise par l'abolition de la vigilance et des réflexes neurovégétatifs protecteurs associée à l'atténuation variable des sensations. Si la narcose réduit la douleur (sensation), elle n'influence que très peu la nociception (sensibilité).

Les expressions « hypnotique » ou « médicament hypnotique » doivent être préférées aux expressions « anesthésique général », « anesthésique fixe » ou « anesthésique volatil ». On parlera **d'agent hypnotique injectable ou volatil**.

**L'anesthésie générale recouvre à la fois la perte de vigilance (qui peut aller jusqu'à la perte de conscience) ET l'analgésie (insensibilisation aux stimulations douloureuses).**

Les **anticonvulsivants** s'opposent au développement de convulsions d'origine toxique ou autre (épilepsie par exemple).

Les **sédatifs analgésiques** sont des médicaments capables de produire une sédation mais sans aller jusqu'à la narcose, car il n'y a pas de perte de conscience. Ils agissent sur les récepteurs alpha2-adrénrgiques et possèdent une action analgésique centrale et des propriétés relaxantes musculaires.

Les **tranquillisants**, ou sédatifs, se divisent en deux groupes. Les tranquillisants majeurs, ou **neuroleptiques**, de grand intérêt en médecine vétérinaire, induisent une somnolence, une indifférence vis-à-vis du monde extérieur, inhibent l'émotivité et surtout l'agressivité. Les **tranquillisants mineurs**, moins employés chez l'animal, regroupent les **anxiolytiques**, ou ataractiques, qui représentent pourtant chez l'homme un marché mondial énorme, et les **myorelaxants** qui provoquent une relaxation musculaire par action médullaire.

Les psycho-analeptiques sont représentés essentiellement par les **excitants non spécifiques** du système nerveux, par les **antidépresseurs** et par les **normothymiques**, ou régulateurs de l'humeur ; les antidépresseurs sont, à tort ou à raison, de plus en plus utilisés chez les carnivores.

Les modificateurs périphériques englobent les **anesthésiques locaux**, très utilisés pour générer une insensibilisation locale ou régionale, et les **curarisants** qui induisent une relaxation musculaire par une action sur les plaques motrices ; ces derniers sont peu employés en médecine vétérinaire.

Les psychodysléptiques ne sont pas employés à des fins médicales, bien qu'ils soient utilisés chez l'homme pour les cures de désintoxication des toxicomanes ; ils ne seront pas étudiés ici.

\*\*\*\*\*

Cette classification est surtout basée sur l'activité pharmacologique principale des molécules, mais d'autres critères de classification, notamment physico-chimiques, sont parfois empruntés dans les subdivisions de cette classification. Ainsi, les hypnotiques (anciennement appelés anesthésiques généraux) comprennent les hypnotiques dissociatifs (ou anesthésiques dissociatifs), appellation qui a trait à un certain type d'activité, les hypnotiques volatils, terme basé sur une propriété physique, ou encore les barbituriques (ne sont plus utilisés en anesthésie mais pour l'euthanasie en surdosage), nom d'une famille chimique.

Une molécule peut ainsi appartenir à plusieurs groupes. Ainsi, la *morphine*, chef de file des analgésiques centraux, pourrait aussi figurer parmi les psychodysléptiques ; la *cocaïne* est traditionnellement classée parmi les anesthésiques locaux, mais fait en même temps partie des sympathomimétiques indirects ou encore des psychodysléptiques.

# 9

## LES HYPNOTIQUES

|           |   |
|-----------|---|
|           | Introduction                              |
| <b>1</b>  | <b>L'ANESTHÉSIE GÉNÉRALE</b>              |
| 1.1.      | Les effets recherchés                     |
| 1.2.      | La classification des Hypnotiques         |
| 1.3.      | La surveillance de l'anesthésie           |
| <b>2.</b> | <b>LES HYPNOTIQUES INJECTABLES</b>        |
| 2.1.      | Les hypnotiques dissociatifs              |
| 2.2.      | Les autres hypnotiques injectables        |
| <b>3.</b> | <b>LES HYPNOTIQUES GAZEUX OU VOLATILS</b> |
| <b>4</b>  | <b>LES EUTHANASIANTS</b>                  |

Les hypnotiques font partie des dépresseurs du système nerveux central, ou psychotropes. Ils regroupent des molécules très variées, sur le plan chimique, du mécanisme d'action et des effets. Ils sont utilisés seuls ou en association de deux ou plusieurs d'entre eux, afin de potentialiser leurs effets et de limiter les risques. On distingue :

- les hypnotiques **injectables**, parfois appelés hypnotiques « fixes », qui comprennent les hypnotiques dissociatifs, le propofol, l'alfaxalone ainsi que diverses molécules mineures,
- les hypnotiques **volatils**,

Leur emploi est généralement précédé de l'administration d'autres substances destinées à tranquilliser l'animal, à procurer un réel effet analgésique ou à prévenir certains effets indésirables induits par l'anesthésie. C'est la **prémédication**. Les principaux agents de prémédication sont les sédatifs analgésiques, les morphiniques, les neuroleptiques, les myorelaxants, les benzodiazépines et les parasympholytiques.

Les hypnotiques injectables sont utilisés habituellement soit dans des anesthésies de courte durée par la voie intraveineuse ou intramusculaire, soit pour l'induction d'une anesthésie longue dont le relais est pris avec un hypnotique volatil.

L'euthanasie des animaux peut être réalisée par l'injection d'une dose léthale de dépresseur du système nerveux central, aboutissant à un arrêt rapide des fonctions vitales sans souffrance. Les spécialités vétérinaires utilisées pour induire l'euthanasie chimique des animaux contiennent du pentobarbital, de la famille des barbituriques, fortement dosé. Les anciennes spécialités hypnotiques contenant des barbituriques ne sont plus commercialisées et ne seront donc pas traitées dans la partie de ce chapitre consacrée à l'anesthésie générale.

# 1. L'ANESTHESIE GENERALE

## 1.1. Les effets recherchés

Les effets recherchés lors d'une anesthésie générale, pour pouvoir pratiquer une intervention dans les meilleures conditions, ne se résument pas aux seuls effets induits par les molécules appelées hypnotiques. Les hypnotiques, au sens classique du terme, sont des substances capables de plonger l'animal dans un état d'inconscience profonde appelée **narcose**. Or, les quatre objectifs principaux de l'anesthésie générale moderne sont beaucoup plus larges (fig. 9-1):

- produire une disparition de la perception douloureuse (**analgésie**), non pas comme une simple conséquence de la dépression de la vigilance et de l'activité corticale, mais par une inhibition des voies de la nociception, en bloquant la mise en place de l'hyperalgésie (action **antinociceptive** et **anti-hyperalgésiante**).
- **déprimer la vigilance**, selon les besoins : anxiolyse, tranquillisation, sédation ou narcose. La narcose (avec perte totale de la conscience) n'est pas toujours vraiment nécessaire (par exemple pour intervenir sur l'animal debout dans les grandes espèces).
- provoquer une **myorésolution** (dépression du tonus musculaire) qui facilite l'abord chirurgical.
- assurer la **sécurité** de l'animal, en veillant notamment à la stabilité des fonctions vitales (circulatoire, ventilatoire et thermique), mais aussi en évitant les blessures lors du « coucher » de l'animal (grandes espèces). La sécurité du vétérinaire et de l'entourage doit aussi être garantie.

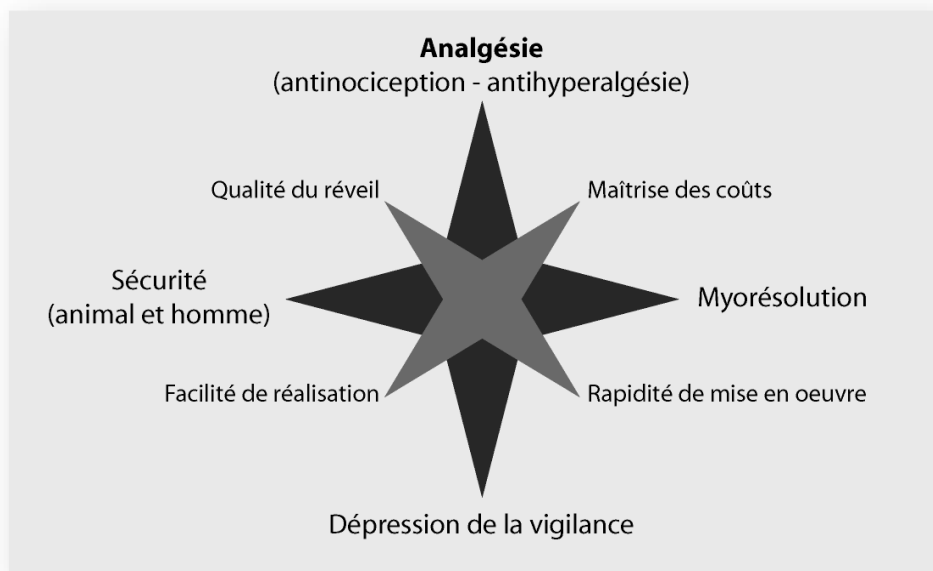


Figure 9-1 : les "points cardinaux" de l'anesthésie générale (d'après 4A-Vet).

Traditionnellement, l'anesthésie vétérinaire s'est attachée préférentiellement à la perte de conscience, négligeant largement la valence analgésique du protocole employé. **Une telle attitude n'est plus admissible aujourd'hui, alors que les effets délétères de la douleur sont bien connus, et que les enjeux éthiques et médicaux d'une bonne analgésie sont évidents.**

Par ailleurs, une anesthésie générale idéale doit présenter les qualités suivantes :

- être progressive et facilement réversible, avec une phase de réveil brève mais surtout agréable,
- être souple et facile à mettre en œuvre, surtout chez les grands animaux,
- être de réalisation rapide, afin de ne pas allonger à l'excès le temps global consacré à l'intervention chirurgicale,
- avoir un prix de revient acceptable.

## 1.2. La classification des hypnotiques

Il est impossible d'atteindre tous les objectifs d'une bonne anesthésie générale avec les seuls hypnotiques. C'est pourquoi les agents de prémédication leur sont adjoints, et notamment des analgésiques. Les hypnotiques peuvent être associés entre eux. Les effets se complètent, les doses de chaque molécule sont plus faibles et la toxicité est diminuée. On parle d'anesthésie balancée, ou "à toxicité dispersée" lors d'association d'hypnotiques.

Les hypnotiques *sensu stricto* peuvent être subdivisés en deux grands groupes :

- **les dépresseurs non spécifiques** : ils dépriment l'ensemble des fonctions membranaires neuronales et produisent un état d'inconscience profonde appelé **narcose**, une dépression des fonctions cérébro-spinales (système de la vie de relation), difficilement réversible par des stimuli somesthésiques, respectant au mieux les fonctions végétatives, mais rapidement mortels en cas de surdosage. **C'est le cas des hypnotiques volatils, du propofol et de l'alfaxalone.**

**L'action antinociceptive de ces composés est quasiment nulle.** L'animal est inconscient, mais toutes les voies et les réflexes nociceptifs sont intacts, ce qui augmente la probabilité de complications per- et postopératoires, et accroît la douleur au réveil.

- **les hypnotiques dissociatifs (dépresseurs spécifiques)** : par une action plus spécifique sur les récepteurs NMDA (N méthyl d-aspartate), ils provoquent une dépression de la motricité volontaire et sont **antihyperalgésiants**, sans être vraiment analgésiques ; ils produisent en même temps une stimulation de certaines structures centrales, avec notamment des hallucinations, une hyperréflexivité médullaire et une hypertonie musculaire.

Ces substances sont aussi divisées en fonction de leur voie d'administration. On distingue ainsi les hypnotiques injectables (ou hypnotiques fixes) et les hypnotiques volatils.

Dans certains protocoles, on n'utilise aucun hypnotique proprement dit. On associe un analgésique central (chapitre 13) et un neuroleptique (tranquillisant majeur, chapitre 12) ; c'est la **neuroleptanalgie**.

### **1.3. La surveillance de l'anesthésie**

#### ***Remarques préalables***

Autrefois, lorsqu'on employait seuls les hypnotiques non spécifiques, l'induction se développait en plusieurs *stades* caractérisés par certains « signes » qui s'observaient en sens inverse lors du réveil. On surveillait notamment la ventilation, le tonus musculaire, le diamètre pupillaire, les mouvements oculaires et les réflexes cornéen et palpébral. Ces signes étaient appelés signes de Snow, du nom de celui qui les a décrit au début du XX<sup>e</sup> siècle, chez l'homme pour l'anesthésie à l'éther.

Avec les protocoles utilisés aujourd'hui, ces signes ne sont plus valables, et il n'y a pas de « stades » dans l'anesthésie.

Surveiller l'anesthésie, c'est rechercher des critères qui permettent de savoir si les objectifs précités sont atteints, c'est-à-dire qu'il faut vérifier :

- que l'analgésie est satisfaisante,
- selon les besoins, l'état d'inconscience avec notamment l'absence de motricité volontaire,
- le degré de myorésolution,
- que la sécurité de l'animal est assurée, en surveillant les fonctions circulatoire, ventilatoire et thermique.

#### ***L'analgésie***

L'évaluation de la qualité de l'analgésie n'est pas facile et de nombreux biais sont possibles. Le minimum exigible est de s'assurer que les réflexes à point de départ nociceptif sont supprimés, notamment le réflexe de retrait et les répercussions neurovégétatives associées.

L'évaluation du réflexe de retrait est simple. Il faut stimuler une zone cutanée riche en nocicepteurs sur un des membres. Le geste le plus simple est le pincement du pli de peau interdigité (petits animaux) ou du grasset (gros animaux) avec les doigts ou une pince chirurgicale. On observe alors les réactions de l'animal :



- si aucune réaction motrice n'est observable, l'analgésie est probablement suffisante. Si l'animal a été curarisé (chapitre 15), ou si la dose d'un dépresseur non spécifique (type propofol) est trop élevée, la nociception peut être maintenue alors que les voies motrices sont bloquées.
- si la réaction motrice est uniquement métamérique (réflexe de retrait du membre stimulé seulement, sans aucun mouvement ailleurs), il est préférable de compléter l'analgésie.
- si la réaction motrice concerne toute autre partie du corps (réaction extramétamérique), l'analgésie doit *impérativement* être complétée.

Les réponses neurovégétatives peuvent également s'évaluer, indirectement, grâce au monitoring cardiorespiratoire. Une analgésie insuffisante se traduit par des épisodes de tachycardie, voire des perturbations ventilatoires, au moment des stimulations nociceptives les plus fortes.

### **La dépression de la vigilance**

Lorsque le choix a été fait de ne pas induire de narcose, il est facile d'observer le comportement de l'animal, et de vérifier qu'il ne présente aucun signe d'anxiété et aucun mouvement intempestif.

Lorsqu'une narcose est provoquée, deux signes sont employés en médecine vétérinaire : la position de l'oeil et le réflexe oculopalpébral (réponse motrice de la paupière face à une stimulation mécanique au niveau de l'oeil). Chez la plupart des animaux, l'oeil bascule dans son orbite lorsque l'animal est inconscient, et le réflexe oculo-palpébral disparaît. Ce dernier reste présent longtemps chez les ruminants et le cheval.

Chez l'homme, un électro-encéphalogramme est de plus en plus souvent réalisé, et certaines de ses caractéristiques, calculées par ordinateur, sont surveillées (exemple : l'index bispectral, qui varie de 0 [mort cérébrale] à 100 [vigilance], la valeur recherchée devant se situer entre 40 et 60).

### **La myorésolution**

Le degré de myorésolution s'évalue très facilement en vérifiant le tonus de la mâchoire, dont la disparition est nécessaire afin de réaliser une intubation trachéale, en cas de besoin.

### **La sécurité**

La surveillance des fonctions circulatoire, respiratoire et thermique est impérative. Elle doit au moins s'effectuer manuellement ou visuellement, mais l'idéal est de posséder un équipement minimal de "monitoring" (électrocardiogramme, oxymétrie pulsée et thermomètre à sonde rectale). Les blocs bien équipés sont dotés d'appareils supplémentaires, qui permettent de surveiller la pression partielle expiratoire en CO<sub>2</sub> (capnographie) et la pression artérielle.

La fonction circulatoire est déprimée dans tous les protocoles anesthésiques. *A minima*, il faut donc surveiller la fréquence cardiaque et l'apparition d'éventuels troubles du rythme.

La fonction ventilatoire est également modifiée. Au début de l'anesthésie, une *apnée*, dite *d'induction*, apparaît assez souvent. Elle est généralement réversible, mais cette phase doit faire l'objet d'une surveillance attentive. En cas de surdosage avec les dépresseurs non spécifiques, une *apnée de surdosage* peut survenir. Elle est rarement réversible, et nécessite impérativement une ventilation mécanique contrôlée, jusqu'à l'élimination de l'hypnotique. La paralysie bulbaire se caractérise par une bradypnée avec des mouvements diaphragmatiques saccadés, puis, après une apnée prolongée, par des mouvements saccadés des mâchoires sans ventilation pulmonaire. C'est le "gasping" agonique ; l'animal est en mydriase aréactive, l'arrêt cardiaque est rapide.

La thermorégulation, enfin, est systématiquement déprimée pendant une anesthésie générale. Dans les régions tempérées, il faut donc éviter le refroidissement des animaux. Il n'est pas rare d'observer des hypothermies majeures après une anesthésie mal conduite. Cette situation peut être directement mortelle (troubles du rythme cardiaque). Dans tous les cas, le réveil est allongé et s'effectue dans de mauvaises conditions. L'élimination des hypnotiques est ralentie. Lorsque la thermorégulation reprend, l'animal lutte contre le froid puisqu'il s'était refroidi pendant l'anesthésie. Les frissons cutanés intenses contribuent à l'inconfort. La reprise de l'alimentation est plus tardive et la récupération des animaux est moins bonne.

Le diamètre pupillaire est très variable d'un individu à l'autre, selon les conditions d'éclairage de la salle d'opération ou selon le protocole anesthésique employé. Certaines substances sont mydriatiques (atropine), d'autres myotiques (morphiniques). Les paupières peuvent rester ouvertes, ce qui nécessite d'hydrater la cornée à l'aide d'un collyre ou d'une pommade oculaire hydratant.

Les réflexes de déglutition, de vomissement et de toux sont généralement supprimés, mais peuvent être maintenus dans certains cas, voire exacerbés (morphine ou sédatif analgésique). Chez les ruminants, les sécrétions lacrymales et salivaires sont souvent augmentées.

Le tonus du sphincter œsophagien caudal diminue nettement avec un risque de rejet passif du contenu gastrique. C'est pourquoi un jeûne préalable est conseillé et l'intubation trachéale est quasi-impérative pour la majorité des espèces d'animaux domestiques. Chez les ruminants, une anesthésie générale, et à fortiori le couchage de l'animal, provoque un reflux passif du liquide rumino-réticulaire vers l'œsophage et la cavité buccale.

Chez le chat et le porc, un laryngospasme réflexe survient lors de stimulation laryngée (lors de l'intubation trachéale). Il peut être supprimé au préalable par application de quelques gouttes d'anesthésique local grâce à un pulvérisateur adapté.

## 2. LES HYPNOTIQUES INJECTABLES

### 2.1. Les hypnotiques dissociatifs

Les hypnotiques dissociatifs :

- sont des composés organiques artificiels, de la série des arylcyclohexanones,
- doués à la fois de propriétés **dépressives et excitantes** sur le système nerveux central,
- principalement utilisés en médecine vétérinaire comme hypnotiques,
- possédant une **grande sécurité d'emploi**.

Ces substances ont un intérêt majeur et sont très largement employées en anesthésie des animaux de compagnie, car leur emploi est très facile et leur **toxicité est très faible** par rapport à celle des autres hypnotiques. Elles ne peuvent malheureusement pas être employées seules car leurs effets recherchés sont insuffisants et leurs effets excitants sont gênants.

#### 2.1.1. Pharmacie chimique

Deux molécules, de la famille des arylcyclohexanones, sont commercialisées en médecine vétérinaire, la **kétamine** et la **tilétamine**.

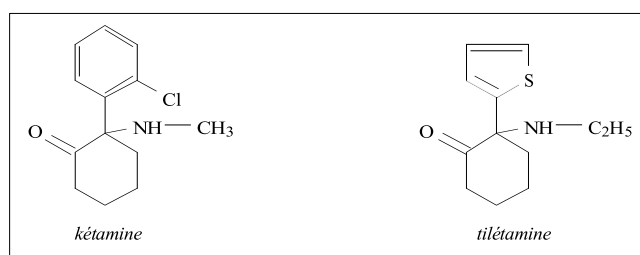


Figure 9-3 : Formules développées des hypnotiques dissociatifs.

Ce sont des bases faibles, grâce à un groupe amine secondaire ou tertiaire, et liposolubles. On en prépare des sels hydrosolubles, des **chlorhydrates**, et, de là, des solutions aqueuses injectables.

La kétamine est d'une stabilité moyenne, ce qui implique sa conservation à une température de 4°C. Une mauvaise conservation induit notamment une conversion chirale partielle qui est à l'origine d'une augmentation de ses effets convulsivants. La tilétamine est encore moins stable ; elle est présentée en lyophilisats pour préparations extemporanées, et la solution reconstituée doit être employée dans les 24 heures.

#### 2.1.2. Pharmacologie

##### Pharmacocinétique

Leur comportement pharmacocinétique est celui des bases faibles liposolubles.

##### Résorption

Leur résorption intramusculaire est rapide et complète.

*Distribution*

Ces composés ont une forte affinité pour les tissus riches en lipides (système nerveux central). Leur répartition est intracellulaire. L'effet hypnotique est immédiat, pratiquement sous la seringue après administration intraveineuse. Par voie intramusculaire, il est atteint en trois à cinq minutes.

L'effet de la kétamine s'installe légèrement plus vite que celui de la xylazine (chapitre 12 des sédatifs analgésiques). Lors d'une administration simultanée des deux composés par voie intraveineuse, on observe fréquemment un épisode d'hyperréflexivité et d'hypertonie musculaire gênant. Il est préférable d'administrer la xylazine cinq minutes avant la kétamine.

La kétamine subit une redistribution tissulaire importante dans le muscle et le tissu adipeux. Elle franchit par ailleurs facilement la barrière placentaire, mais sans grand danger pour le fœtus.

*Bio-transformations*

Les biotransformations sont assez intenses, avec des oxydations complétées de glucurono-conjugaisons. La kétamine est principalement N-déméthylée.

Ces biotransformations peuvent être accélérées par des inducteurs enzymatiques tels que le *phénobarbital* ou à l'inverse ralenties par des inhibiteurs enzymatiques comme la *cimétidine* (antihistaminique H<sub>2</sub>). Ces interactions peuvent avoir des conséquences thérapeutiques.

*Elimination*

L'élimination est surtout urinaire, en partie sous forme inchangée, en partie sous forme de métabolites. La demi-vie de la kétamine est très brève, de l'ordre de 2 minutes chez le chien et de 5 minutes chez le chat. La durée de l'anesthésie après administration intraveineuse est donc d'environ 20 à 30 minutes. La *tilétamine* a une demi-vie plus longue.

| Demi-vie d'élimination (en heure) |       |             |
|-----------------------------------|-------|-------------|
|                                   | Chien | Chat        |
| Kétamine                          | 1     | 1,3         |
| Tilétamine                        | 1,2   | 2,5 (2 - 4) |

| <i>Molécules associées</i> |         |         |
|----------------------------|---------|---------|
| Zolazépan                  | 1       | 4,5     |
| Médétomidine               | 1 - 1,2 | 1 - 1,5 |

**Pharmacodynamie**

Le mécanisme d'action des hypnotiques dissociatifs passe par un antagonisme non compétitif de certains récepteurs du glutamate (acide aminé se comportant comme un médiateur excitateur au niveau central), les récepteurs NMDA (du nom de l'agoniste découvert le premier, le N-méthyl-D-aspartate). Le chef de file de ces antagonistes est la *phencyclidine*, non utilisée car très fortement hallucinogène.

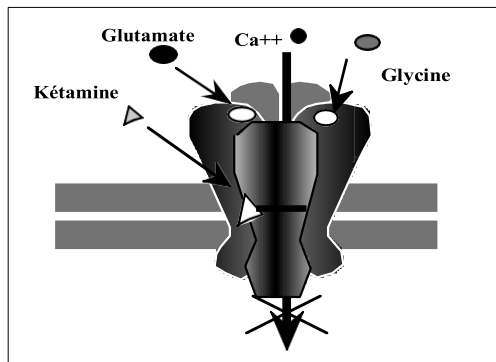


Figure 9-4 : Mode d'action de la *kétamine*, antagoniste des récepteurs NMDA, récepteurs-canaux au calcium. La glycine semble exercer un effet permissif nécessaire à l'ouverture du canal. La *kétamine* bloque le canal en se fixant sur un site différent.

L'effet hypnotique est totalement différent de celui des dépresseurs non spécifiques : il n'y a pas de narcose proprement dite. On observe une dissociation<sup>1</sup> entre une dépression sensorimotrice et un sommeil très superficiel accompagné souvent d'hallucinations ou de delirium ("anesthésie vigile"), accentués après le réveil. En même temps, l'animal est en catalepsie : perte des réflexes orthostatiques, de la motricité spontanée et rigidité des extenseurs. Une hyperréflexivité médullaire est souvent observée, l'animal sursautant facilement.

|                                   |  |
|-----------------------------------|--|
| <i>système nerveux central</i>    | "anesthésie vigile", forte dépression motrice<br>action <b>antihyperalgésiante</b> (pas de véritable analgésie)<br>hypertonie musculaire avec contractions sporadiques<br>excitation au réveil |
| <i>appareil cardio-vasculaire</i> | stimulation cardiaque, tendance à l'hypertension<br>vasodilatation cérébrale   |
| <i>appareil respiratoire</i>      | peu d'effets : apnées d'induction rares, réflexes intacts (toux, laryngospasme) ou augmentés   |
| <i>appareil digestif</i>          | hypersécrétion salivaire   |
| <i>appareil génital</i>           | passage transplacentaire   |

Tableau 9-3 : Effets des hypnotiques dissociatifs.

Les hypnotiques dissociatifs n'ont pas d'effet analgésique proprement dit. Ils émoussent simplement la sensation douloureuse, notamment d'origine cutanée. Ils sont désormais considérés comme des antihyperalgésiants, et potentialisent efficacement l'effet des analgésiques administrés en même temps (morphiniques ou sédatifs analgésiques), ce qui permet d'en diminuer les doses.

## Toxicité

La toxicité est faible, attestée par un indice thérapeutique très élevé. Chez le chien, la kétamine, si l'animal n'a pas reçu de prémédication, provoque des réactions d'excitation, ou des crises convulsives, avec des contractures musculaires intenses, des mouvements désordonnés et une hypersalivation importante.

<sup>1</sup> Le terme d'hypnotique (anesthésique) dissociatif provient, chez l'homme, de la description que faisaient les patients recevant de la kétamine seule, et décrivant une dissociation corps/esprit, avec l'impression de « flotter » quelques mètres au-dessus de leur corps.

Ces réactions sont impressionnantes, mais sans danger. L'association avec la *xylazine*, ou avec une benzodiazépine (diazépam), permet de limiter ces inconvénients. A cause de la distribution un peu plus lente de la *xylazine*, il est préférable de l'injecter quelques minutes avant la *kétamine*.

Cette excitation se retrouve au réveil. Chez le chat, des troubles comportementaux plusieurs jours après le réveil ont été décrits (les eidolies hallucinosiques).

### 2.1.3. Thérapeutique

#### Protocole thérapeutique

La *kétamine* est l'hypnotique de choix pour des anesthésies de durée moyenne, de l'ordre de 30 minutes, voire du double lors de réadministrations. Elle doit être associée à d'autres substances, par exemple aux sédatifs analgésiques (*xylazine*, *médétomidine*).

Pour des anesthésies de plus longue durée, on lui préfère souvent la *tilétamine*, qui est obligatoirement associée au *zolazépam* dans la spécialité commercialisée.

Elle est souvent employée aussi en induction, et son action est prolongée par un relais avec des anesthésiques volatils.

Par voie intraveineuse, les doses sont de 2 à 3 fois inférieures aux doses hypnotiques par voie intramusculaire, mais elles confèrent un effet hypnotique beaucoup plus bref de l'ordre d'une vingtaine de minutes seulement.

#### Formes pharmaceutiques

La *kétamine* est présentée en solution aqueuse injectable prête à l'emploi qui doit être conservée de préférence au froid (+ 4°C). La *tilétamine* est commercialisée sous forme de poudre soluble à mise en solution extemporanée, associée au *zolazépam*.

| Principe actif    | Nom déposé  | Dose (mg . kg <sup>-1</sup> )          |
|-------------------|---|--|
| <i>kétamine</i>   | Anaestamine,<br>Anesketin, Clorkétam,<br>Imalgène, Kétamidor,<br>Kétamine Virbac<br>Kétalar (H) | 5 - 8 IV<br>10 - 20 IM                 |
| <i>tilétamine</i> | in Zolétal  | 10 - 25 IM<br>chien<br>10 - 15 IM chat |

Tableau 9-4 : Principales spécialités pharmaceutiques commercialisées.

#### Réglementation

La *kétamine* et la *tilétamine* sont inscrites en liste I de la réglementation sur les substances vénéneuses. La **kétamine** est classée comme substance **stupéfiante** depuis l'année 2017, en raison de nombreux détournements d'usage à des fins de toxicomanie.

#### Résidus

La *kétamine* a fait l'objet d'une évaluation toxicologique des résidus. Compte tenu de l'usage très occasionnel, malgré l'absence de fixation de dose journalière admissible et du caractère hautement improbable de l'abattage des animaux rapidement après une anesthésie, aucune LMR n'a été requise pour toutes les espèces de production.

## Avantages et inconvénients de la tilétamine et de la kétamine

|               | Tilétamine (25 ou 50 mg/ml)  | Kétamine (100 mg/ml)  |
|---------------|--|---|
| Avantages     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Durée d'action plus longue</li> <li>• Non stupéfiant</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Choix d'association libre</li> <li>• Choix de la dose aisée (flacon multi-ponctionnable)</li> <li>• Durée de conservation de 28 j après ouverture du flacon au maximum à 25°C</li> </ul> |
| Inconvénients | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Toujours associée au zolazépam, sédatif</li> <li>• Stabilité après reconstitution de 24 h entre +2 et +8°C</li> <li>• Durée d'action plus longue chez le chat</li> <li>• Douleur à l'injection IM (pH très faible)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fortes contraintes réglementaires des stupéfiants (registre entrées/sorties et procédure de dénaturation)</li> </ul>   |

## 2.2. Autres hypnotiques injectables

D'autres hypnotiques injectables peuvent être employés. Mis à part le **propofol et l'alfaxalone**, leur importance est secondaire, car soit ils sont limités à une seule espèce, soit ils sont peu employés, soit ils ne sont plus commercialisés en France.

### 2.3.1. Propofol

#### Pharmacie chimique

Le **propofol**, ou di-isopropylphénol, est un composé phénolique liposoluble (figure 9-5).

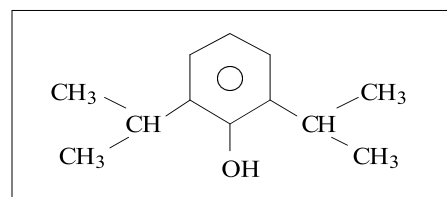


Figure 9-5 : Structure chimique du propofol.

#### Pharmacocinétique

Après administration intraveineuse stricte en bolus (une injection unique), le propofol se fixe fortement aux protéines plasmatiques. Il se distribue rapidement et très largement ; son effet apparaît en une minute. Très liposoluble, le propofol traverse le placenta et passe dans le lait. Chez le chien et le chat, il subit un effet de premier passage pulmonaire (de 30 à 60 p. cent). Il est très rapidement métabolisé en dérivés conjugués et son élimination se fait principalement par voie urinaire.

Le réveil **est très rapide** : après **administration en bolus** (une injection unique), le chien se réveille et se déplace sans difficulté en **moins de 15 minutes. Afin de maintenir**

**l'action hypnotique, il peut être utilisé en perfusion intraveineuse lente**, avec un appareil de type "pousse-seringue". Dans ce cas, il ne s'accumule pas et le réveil se produit en moins de 15 minutes après l'arrêt de l'administration sans être retardé. Chez le chat et chez certains Boxers, la glucuroconjugaison est moins rapide et l'effet hypnotique dure un peu plus longtemps.

### Pharmacodynamie

Le mécanisme d'action du propofol n'est pas encore totalement élucidé. Il active les récepteurs GABA<sub>A</sub> (comme le diazépam) et bloque les récepteurs NMDA du glutamate (comme la kétamine). Il interfère également avec plusieurs types de canaux ioniques et pourrait stimuler la NO-synthase.

Ses effets sont voisins de ceux des hypnotiques volatils, mais la narcose est moins profonde (Tableau 9-5). Sa demi-vie très brève limite son emploi à des anesthésies de très courte durée (de quelques minutes), avec un réveil rapide et de bonne qualité. Pour une anesthésie de plus longue durée, il faut l'administrer en perfusion intraveineuse lente et permanente.

|                                   |  |
|-----------------------------------|--|
| <i>système nerveux central</i>    | narcose bonne mais <b>très brève durée d'action</b><br>analgésie insuffisante si employé seul<br><b>(pas d'action antinociceptive)</b> |
| <i>appareil cardio-vasculaire</i> | légère dépression cardiaque<br>légère hypotension  |
| <i>appareil respiratoire</i>      | <b>dépression</b> : apnées d'induction et de surdosage possibles mais rares  |
| <i>appareil génital</i>           | passage transplacentaire   |

Tableau 9-5 : Effets du *propofol*.

### Thérapeutique

Le propofol est employé seul ou avec un analgésique pour des anesthésies de très courte durée (15 minutes environ). Il est également employé en induction dans des protocoles dans lesquels un relais est ensuite pris avec un hypnotique volatil, par exemple ou par une perfusion lente et permanente de propofol (doses en Tableau 9-6).

| Principe actif  | Nom déposé                          | Dose (mg . kg <sup>-1</sup> ) |
|-----------------|-------------------------------------|-------------------------------|
| <i>propofol</i> | Propovet<br>Vetofol<br>Diprivan (H) | 4 - 6 (chien)<br>6 - 8 (chat) |

Tableau 9-6 : Doses d'emploi du *propofol*.

### 2.3.2. Stéroïdes hypnotiques

#### Pharmacie chimique

Les stéroïdes hypnotiques (anciennement stéroïdes anesthésiques) comptent aujourd'hui un seul représentant, **l'alfaxalone**. Elle est soluble dans un faible nombre de solvants organiques. L'alfaxalone est solubilisée dans de l'hydroxypropyl- cyclodextrine et présentée en solution organique hydromiscible.



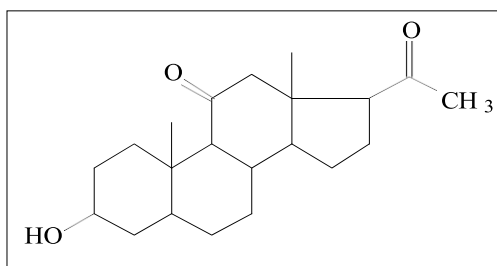


Figure 9-7 : Structure chimique de l'alfaxalone.

## Pharmacocinétique

L'alfaxalone après administration intraveineuse a une distribution immédiate et large dans l'organisme. Du fait de son caractère neutre et liposoluble, elle diffuse très rapidement dans le système nerveux central, d'où son action immédiate.

Elle est très rapidement métabolisée dans le foie chez les carnivores domestiques et s'élimine par voie rénale et biliaire principalement sous forme de métabolites. Sa demi-vie est brève, de l'ordre de 25 minutes chez le chien et de 45 minutes chez le chat. Il n'y a pas de risque d'accumulation lors d'administrations rapprochées.

## Pharmacodynamie

|                                   |  |
|-----------------------------------|--|
| <i>système nerveux central</i>    | narcose bonne de faible durée avec phase d'excitation possible<br><b>pas d'action antinociceptive</b>        |
| <i>appareil cardio-vasculaire</i> | effet inotrope négatif<br>vasodilatation d'où hypotension<br>effet chronotrope positif (riposte baroréflexe) |
| <i>appareil respiratoire</i>      | <b>dépression</b> : apnées d'induction et de surdosage possibles mais rares                                  |
| <i>appareil génital</i>           | effet anti-estrogène suspecté<br>passage transplacentaire  |

Tableau 9-7 : Effets des hypnotiques stéroïdiens.

Son mode d'action est voisin de celui des hypnotiques volatils. Elle présente une grande sécurité d'emploi, mais son pouvoir narcotique reste faible et elle n'a aucune action antinociceptive (tableau 9-7).

## Thérapeutique

L'alfaxalone est employée seule ou avec un morphinique pour des anesthésies de très courte durée (15 minutes environ). Elle est également employée en induction dans des protocoles dans lesquels un relais est ensuite pris avec un hypnotique volatil.

| Principe actif    | Nom déposé | Dose  |
|-------------------|------------|---|
| <i>alfaxalone</i> | Alfaxan    | 3-5 mg/kg (induction)<br>8-10 mg/kg/h (entretien) |

Tableau 9-8 : Dose d'emploi de l'alfaxalone.

### 2.3.2. Tricaïne et 2-phénoxy-éthanol

La *tricaïne* et le *2-phénoxyéthanol* sont les principaux hypnotiques utilisés chez le poisson.

La *tricaïne* est utilisée sous forme de méthanesulfonate (mésilate) en solution aqueuse qui sert à préparer des bains. C'est le MS-222, utilisé à des doses comprises entre 50 et 100 mg/l dans le bain. Ce composé est sensible à la lumière et à la chaleur ; il faut donc utiliser des solutions récentes ou conservées au froid à l'abri de la lumière. Actuellement, le MS222 n'est plus commercialisé en France. La *benzocaïne* et la *quinaldine* sont également parfois employées.

Le *2-phénoxy-éthanol* est largement employé. C'est un liquide huileux incolore, utilisé dans des bains à raison de 0,3 ml/l, correspondant à 330 mg/l. Peu soluble dans l'eau, sa mise en solution est facilitée par l'adjonction d'alcool éthylique à raison de cinq volumes. Les mêmes précautions vis-à-vis de la lumière et de la chaleur sont à prendre avec la *tricaïne*. L'*eugénoïl* (un allyl-méthylphénol extrait du clou de girofle) tend à le remplacer actuellement.

La *tricaïne* a fait l'objet d'une évaluation toxicologique des résidus chez le poisson. Compte tenu du caractère hautement improbable de l'abattage des animaux rapidement après une anesthésie et de l'élimination très rapide des résidus, aucune LMR n'a été requise pour la *tricaïne(mésilate)* chez le poisson.

## 3. LES HYPNOTIQUES GAZEUX OU VOLATILS

Les hypnotiques gazeux ou volatils :

- sont pour la plupart des composés organiques artificiels,
- sont doués de propriétés dépressives sur le système nerveux central, d'où leur emploi comme **hypnotiques**, mais dénués d'effet antinociceptif,
- dérivent le plus souvent d'hydrocarbures aliphatiques halogénés et se caractérisent par une très grande **volatilité**,
- sont administrés dans l'air inspiré par voie **pulmonaire**, à un pourcentage fixé,
- possèdent une certaine toxicité qui justifie leur inscription généralement sur la liste **I** des substances vénéneuses.

Leur intérêt est lié à leur facilité d'emploi sous réserve de disposer d'un appareillage adéquat ; leur administration, qui doit être permanente pour maintenir l'anesthésie, peut être, à tout instant, interrompue. Cet emploi nécessite une surveillance étroite par un personnel entraîné. Ces appareils sont utilisés surtout en chirurgie des animaux de compagnie et chez les équidés, et pas du tout chez les animaux de rente, du moins en France.

### 3.1. Pharmacie chimique

#### 3.1.1. Structure et classification

A l'exception du *protoxyde d'azote* et de l'*éther éthylique*, les composés utilisés aujourd'hui sont des structures aliphatiques à courtes chaînes (dérivés de l'éthane), polyhalogénées et de faible poids moléculaire (figure 9-8).

Les composés utilisés sont peu nombreux (tableau 9-9) :

- des composés non halogénés : *protoxyde d'azote*, *éther éthylique*, abandonné depuis longtemps ;
- des composés homo-halogénés (plusieurs mêmes atomes d'halogène) : *chloroforme*, *trichloréthylène*, abandonnés en anesthésie vétérinaire ;

- des composés **hétéro-halogénés** (plusieurs atomes d'halogène différents), fluorés, encore dénommés "fréons", ou chlorofluorocarbones ("CFC"), avec :
  - l'*halothane*,
  - l'**isoflurane**,
  - le **sévoflurane**,
  - l'*enflurane*.

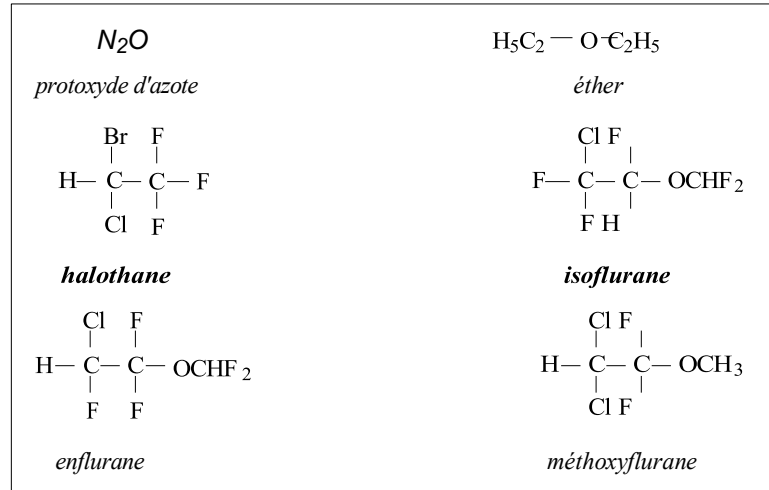


Figure 9-8 : Structure chimique des hypnotiques volatils.

| Principe actif   | Nom déposé  |
|--|---|
| <i>protoxyde d'azote</i> + O <sub>2</sub><br><b>isoflurane</b> | Kalinox (H), Médimix (H)<br>Isoflo 100%, Iso-Vet<br>100%, Isoflurin<br>1000mg/g, Vetflurane                 |
| <b>sévoflurane</b>   | Forène (H), Isoflurane<br>Belamont (H) Sévoflo<br>100%, Sévohale 100%,<br>Sévotek 1000 mg/g<br>Sévorane (H) |
| <i>enflurane</i>   | Ethrane (H)   |

Tableau 9-9 : Principales spécialités d'hypnotiques volatils.

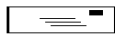
### 3.1.2. Propriétés physiques et chimiques

*État physique*  
*Volatilité*

Le *protoxyde d'azote* est un **gaz** à pression ambiante qui se liquéfie au-delà d'une pression de 52 bars. Tous les autres composés sont **liquides** à température et pression ordinaires.

L'*halothane* et l'*isoflurane* sont les plus **volatils** ; leurs pressions de vapeur saturante sont par ailleurs voisines. Ainsi l'air qui traverse le liquide hypnotique dans le vaporisateur s'enrichit d'un pourcentage quasi identique pour les deux substances, ce qui permet d'utiliser pour l'*isoflurane* un vaporisateur conçu pour l'*halothane*. Ils ont une forte odeur caractéristique qui limite leur utilisation en induction au masque, l'animal vigile étant gêné et pouvant chercher à se débattre.

Cette volatilité ou ce caractère gazeux explique leur administration par voie **pulmonaire** et leur élimination en majeure partie par la même voie.

**Solubilité**

**La liposolubilité** conditionne la **puissance d'activité hypnotique**, par le passage de la membrane alvéolo-capillaire et surtout par l'affinité pour le système nerveux (affinité pour les tissus riches en lipides) ; la plupart des hypnotiques gazeux ou volatils sont très liposolubles.

**La solubilité dans le sang** se définit comme le rapport de la concentration du gaz dissous dans le sang à sa pression partielle dans la phase gazeuse (loi de Henry). Elle doit être suffisante pour permettre la résorption pulmonaire de la molécule, mais pas trop élevée, **sinon le sang joue le rôle d'un réservoir** et ne délivre que peu d'hypnotique vers le système nerveux.

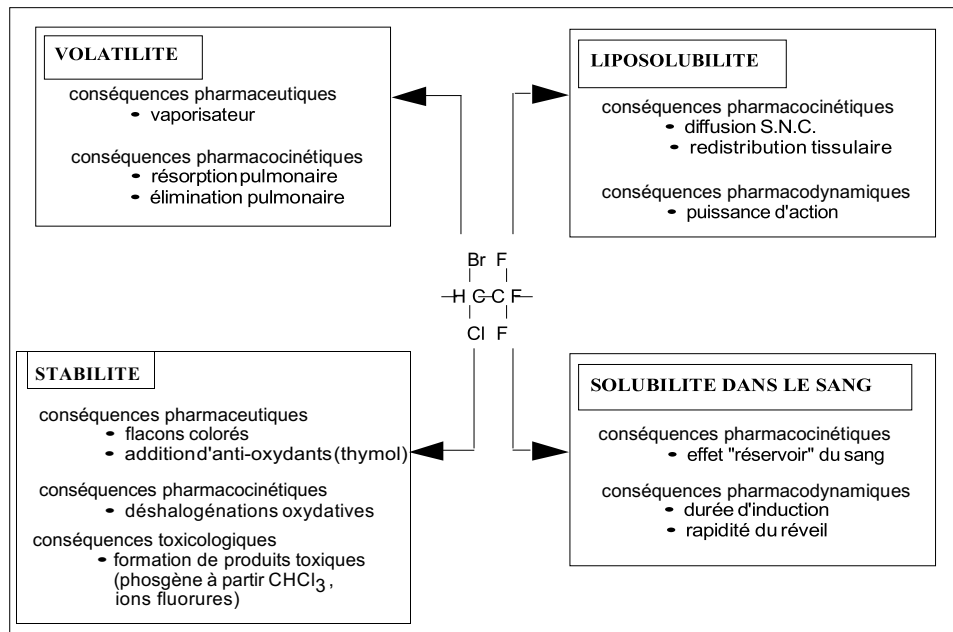


Figure 9-9 : Principales propriétés physiques et chimiques des hypnotiques gazeux et volatils.

Le meilleur hypnotique est donc celui doué d'une forte liposolubilité et d'une solubilité moyenne dans le sang. C'est le cas de l'*halothane*, de l'*isoflurane* et du *sévoflurane*.

Le *protoxyde d'azote*, peu liposoluble, est incapable d'induire seul une action hypnotique suffisante. Il est parfois encore utilisé en complément des hypnotiques volatils, comme gaz vecteur à la place de l'azote.

**Stabilité**

A la différence des premiers hypnotiques volatils (*éther*, *chloroforme*), les composés **hétéro-halogénés** actuels sont très **stables**.

- Néanmoins, deux types de déshalogénéation sont possibles (figure 9-10) :
- une déshalogénéation homolytique, ou radicalaire,
  - une déshalogénéation hétérolytique.

L'*isoflurane* est stable et ne présente pas d'inconvénient pour son stockage.

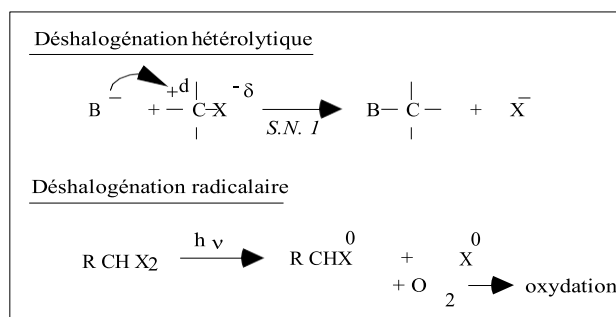


Figure 9-10 : Réactions de déshalogénéation.

La déshalogénéation hétérolytique correspond à des substitutions nucléophiles en milieu alcalin (notamment dans le piège à gaz carbonique fait de chaux sodée). Ces réactions sont d'autant plus faciles que la liaison C-X (entre le carbone et l'halogène) est polarisée. Avec les composés fluorés, la petite taille de l'atome de fluor limite cette polarisation et, de là, les attaques nucléophiles sur le carbone, d'où la stabilité supérieure des composés fluorés, les seuls pratiquement employés.

#### *Inflammabilité*

Les composés non halogénés comme l'éther sont inflammables et même explosifs, d'où leur abandon en chirurgie (risque supplémentaire en présence d'un bistouri électrique).

L'*halothane* et l'*isoflurane* ne sont pas inflammables au contact de l'air. En présence d'oxygène et de protoxyde d'azote, ils peuvent le devenir, à partir de concentrations élevées.

## 3.2. Pharmacologie

### 3.2.1. Pharmacocinétique

Le devenir dans l'organisme des hypnotiques volatils est principalement conditionné par leur volatilité, leur faible poids moléculaire, leur lipophilie et leur solubilité dans le sang.

#### *Résorption - Elimination*

La résorption et l'élimination se font par la même voie, pulmonaire. La **concentration alvéolaire moyenne** (pression partielle alvéolaire) règle tout ; elle dépend à la fois de la concentration du gaz hypnotique dans le mélange inspiré, du débit ventilatoire et de sa capacité à diffuser dans le sang.

L'état recherché est l'équilibre entre la concentration alvéolaire de l'hypnotique, sa concentration dans le sang et sa concentration dans le système nerveux. Quand cet équilibre est atteint, il suffit d'arrêter l'apport d'hypnotique pour que l'élimination commence et que l'effet disparaisse.

Lors des premières inhalations du mélange hypnotique/air, une grande partie est immédiatement résorbée, se dissout dans le sang et se distribue dans l'organisme. Ces échanges sont toujours très **rapides** et **complets** en raison de la très grande surface d'échange de l'épithélium pulmonaire, de sa finesse et du débit sanguin égal au débit cardiaque droit.

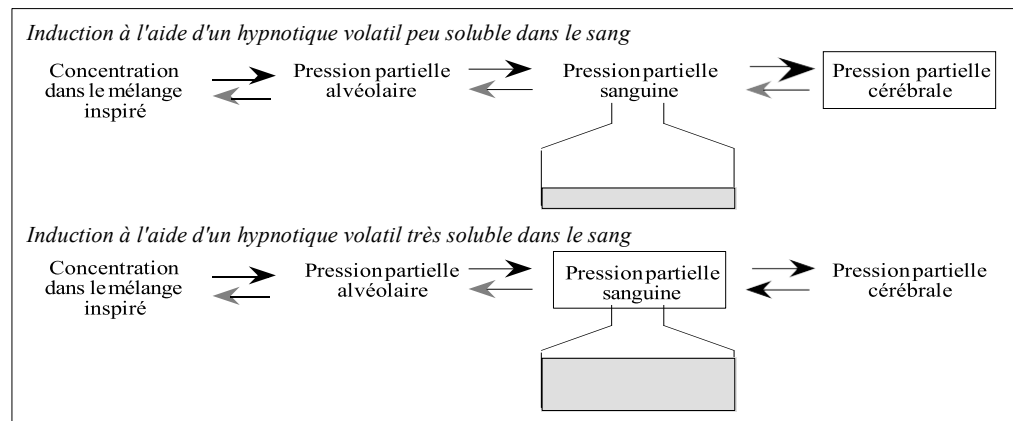


Figure 9-11 Transfert des hypnotiques volatils dans l'organisme.

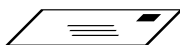
Puis on observe une augmentation progressive de la concentration alvéolaire jusqu'à un plateau, quasiment atteinte en **quinze minutes** environ avec les hypnotiques volatils peu solubles dans le sang (*isoflurane, sévoflurane*).

Pour atteindre plus vite cet équilibre, on utilise au départ lors de l'induction de l'anesthésie des concentrations dans l'air inspiré au moins doubles de la concentration hypnotique d'entretien.

Ensuite, le **maintien de l'effet hypnotique** est obtenu grâce à un réglage optimal de l'appareil pour que la concentration dans l'air inspiré (concentration d'entretien) compense exactement les pertes (élimination pulmonaire, redistribution dans le tissu adipeux et des lipides musculaires). Généralement, la concentration inspirée nécessaire est de l'ordre de **1,5-2 % pour l'isoflurane et de 3-5 % pour le sévoflurane**.

En fin d'anesthésie, l'arrêt d'apport de gaz hypnotique fait rapidement diminuer la pression partielle gazeuse dans l'air alvéolaire ; le gradient de pression partielle entre l'alvéole et le sang est alors favorable à l'élimination pulmonaire de l'hypnotique.

#### Distribution



La distribution de l'hypnotique est conditionnée par sa **solubilité dans le sang** et par sa liposolubilité. La **vitesse d'apparition de l'effet hypnotique (induction) ou de sa disparition (réveil)** dépend directement de la **solubilité de l'hypnotique dans le sang**.

Une liposolubilité **élevée** est indispensable à l'activité hypnotique, puisque l'effet hypnotique est proportionnel à la concentration de l'hypnotique volatil dans le SNC. La distribution s'opère d'abord vers les organes les plus vascularisés (cerveau). Puis, dans un second temps, s'opère une distribution tissulaire plus lente vers les autres organes riches en lipides (muscles, foie, tissu adipeux). La saturation des lipides de l'organisme est progressive (3 à 4 heures).

On observe également une **redistribution tissulaire** du cerveau vers ces tissus. En conséquence, **plus l'anesthésie est de longue durée, plus le réveil est lent**. De même, les animaux obèses sont plus difficiles à anesthésier et consomment davantage d'hypnotique.

Avec les anciens composés très solubles dans le sang (*éther, chloroforme, méthoxyflurane, halothane*), l'équilibre était atteint plus lentement, en plusieurs dizaines de minutes. Au réveil, l'élimination de ces fortes quantités accumulées dans le sang prenait un certain temps ; le gradient de pression partielle entre le sang et le cerveau s'inversait lentement. Le réveil était lent et tardif et prenait entre 20 et 30 minutes.

**Avec les composés actuels peu solubles dans le sang (*isoflurane, sévoflurane*), les équilibres de distribution sont atteints en 8 à 15 minutes.** De même, **le réveil est bref** ; il intervient une **dizaine de minutes** après l'arrêt de l'apport d'hypnotique volatil.

Bio-  
transformations

Elles sont limitées, inférieures à 10 % ; des déshalogénations oxydatives hépatiques des composés halogénés sont possibles.

### 3.2.2. Pharmacodynamie

Mécanisme  
d'action

Le mécanisme d'action n'est **pas spécifique**, comme pour les stéroïdes hypnotiques ou les barbituriques. Il correspond à une fixation sur les membranes neuronales, avec blocage des canaux ioniques, de l'activité électrique et de la transmission synaptique.

L'intensité d'action des hypnotiques volatils est directement proportionnelle à la liposolubilité, conformément à la règle de Meyer-Overton. Le produit de la pression partielle alvéolaire nécessaire au pouvoir hypnotique par le coefficient de partage gaz/huile est constant dans une espèce donnée, quel que soit l'hypnotique.

La synapse est la cible principale de ces molécules (figure 9-12), qui dépriment à la fois la libération du médiateur, sa fixation sur ses récepteurs et ses effets post-synaptiques.

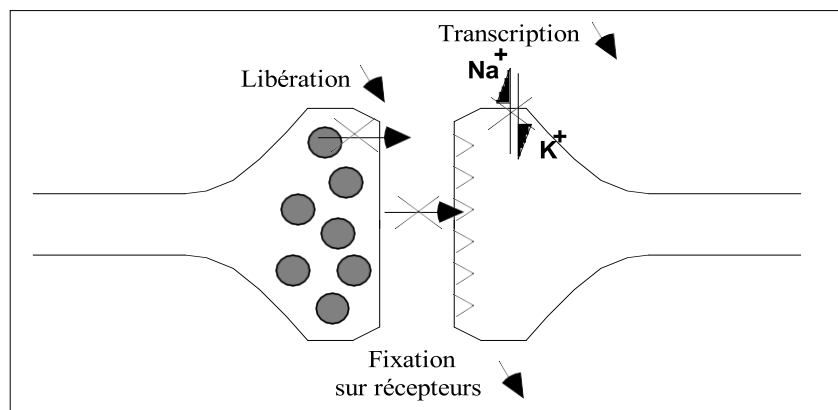


Figure 9-12 : Action synaptique des hypnotiques ; l'imperméabilisation membranaire et la déformation des protéines provoquent une diminution de la libération du médiateur, de sa fixation sur ses récepteurs et de la transcription post-synaptique de l'excitation.

Effets biologiques

Le protoxyde d'azote n'ajoute pas d'effet narcotique, mais on considérait qu'il complétait l'analgésie induite par les hypnotiques volatils. Aujourd'hui, on estime que pour un tel effet, il faudrait une concentration bien supérieure à 40% dans le mélange inspiré et que l'utilisation d'oxygène pur, associé à d'autres analgésiques (morphine), est préférable. Son usage tend donc à être abandonné en anesthésie.

**L'isoflurane et le sévoflurane** provoquent un **état d'inconscience**, mais dans lequel les **réflexes d'origine**

**nociceptive sont largement conservés.** Leur action doit donc être complétée par l'emploi d'un analgésique. Ils provoquent par ailleurs une **dépression respiratoire**, avec bronchodilatation et dépression des réflexes (toux, spasmes), une hypotension sévère (*halothane* surtout) provoquée par une **vasodilatation** associée à une **dépression myocardique** directe (effets inotrope et chronotrope négatifs) (tableau 9-10). Cette vasodilatation peut provoquer des saignements parfois gênants pour le chirurgien.

L'*halothane* sensibilise le myocarde aux agents arythmisants (bathmotropes positifs), notamment les catécholamines et surtout l'adrénaline. L'utilisation de pré-anesthésiques tels que les phénothiazines limite en partie cette sensibilisation.

|                                  | <i>protoxyde d'azote</i>   | <i>halothane</i>  | <i>Isoflurane ou sévoflurane</i>                |
|----------------------------------|--|---|---|
| <i>système nerveux</i>           | action sédatrice<br>pas de narcose<br>analgésie modérée              | narcose<br><b>pas d'antinociception</b>                           | narcose<br><b>pas d'antinociception</b>         |
| <i>système cardio-vasculaire</i> | effet inotrope -<br>(sauf phases de<br>décharge<br>orthosympathique) | effet inotrope<br>négatif<br>arythmies<br><b>hypotension</b>      | effet inotrope<br>négatif<br><b>hypotension</b> |
| <i>appareil respiratoire</i>     | néant  | <b>dépression</b> (même des réflexes)<br>apnée de surdosage       |   |
| <i>appareil digestif</i>         | néant  | dépression<br>nécrose hépatique<br>(rare)                         | néant   |
| <i>appareil urinaire</i>         | néant  | baisse de filtration glomérulaire                                 |   |
| <i>appareil génital</i>          | passage transplacentaire   |   |   |
| <i>muscles</i>                   | néant  | hyperthermies<br>malignes (certains<br>porcs, chiens,<br>chevaux) | néant   |

Tableau 9-10 : Effets des hypnotiques gazeux et volatils.

## Toxicité

### Toxicité aiguë

L'**indice thérapeutique est assez faible, inférieur à 2**, d'où des accidents de **surdosage** possibles en cas de mauvaise surveillance de l'anesthésie. L'emploi de ces substances exige un personnel qualifié.

Les signes de surdosage sont un coma et une **dépression respiratoire** à l'origine d'une apnée durable, voire mortelle. Ces manifestations toxiques sont **réversibles**, régressant habituellement avec l'élimination de l'hypnotique, à condition de placer l'animal sous ventilation mécanique contrôlée. Cette réversibilité est plus importante en début d'anesthésie lorsque le tissu adipeux n'est pas lui-même saturé.

L'*halothane* provoque un syndrome appelé "hyperthermie maligne", dans certaines races de porcs et de chiens (lévriers, Border-Collie) ; ce syndrome se caractérise par une polypnée, une tachycardie, des troubles du rythme, et surtout par une élévation brutale de la température centrale associée à une rigidité



musculaire. La température centrale peut rapidement atteindre la valeur mortelle de 43°C. Le mécanisme physio-pathologique de ce phénomène repose sur une perturbation du métabolisme cellulaire du muscle squelettique.

### *Toxicité chronique*

Certains accidents de toxicité professionnelle concernent l'homme (le chirurgien et ses aides) et se manifestent après plusieurs mois ou plusieurs années d'inhalation de vapeurs d'hypnotiques présentes dans les salles de chirurgie. Il faut ainsi faire attention à cette pollution par les effluents hypnotiques : il y a danger à long terme pour le personnel.

## 3.3. Thérapeutique

### 3.3.1. Protocole d'emploi

Le protoxyde d'azote est de moins en moins utilisé en anesthésie. Il était employé en remplacement de l'azote, mélangé à l'oxygène et à un hypnotique volatil. Chez l'homme, il est utilisé comme analgésique d'inhalation au masque, en mélange équiproportionnel avec l'oxygène, pour contrôler des douleurs liées à des soins.

L'isoflurane et le sévoflurane, à l'induction, sont utilisés à une concentration anesthésique double ou triple de la concentration d'entretien (tableau 9-11). La valence analgésique est complétée généralement avec de la morphine.

| Principe actif     | Concentration d'incorporation dans l'air inspiré |  |
|--------------------|--|--|
|                    | Induction  | Entretien                              |
| <i>isoflurane</i>  | 3-4 %<br>(dans O <sub>2</sub> pur)               | 1,5-2,5 %<br>(dans O <sub>2</sub> pur) |
| <i>sévoflurane</i> | 5-6 %<br>(dans O <sub>2</sub> pur)               | 2,5-4 %<br>(dans O <sub>2</sub> pur)   |

Tableau 9-11 : Concentrations d'emploi des hypnotiques volatils.

### 3.3.2. Formes pharmaceutiques

Le protoxyde d'azote est conservé sous pression de 52 bars dans des bouteilles métalliques de couleur bleue, ou en mélange 50-50 avec de l'oxygène, dans des bouteilles gonflées à 170 bars. Les autres (halothane, isoflurane, sévoflurane) sont liquides à la température ordinaire, conditionnés en flacons colorés, additionnés ou non d'anti-oxydants (thymol pour l'halothane).

### 3.3.3. Résidus

L'isoflurane est le seul hypnotique volatil qui ait fait l'objet d'une évaluation toxicologique des résidus. Aucune LMR n'a été requise avec cependant l'application d'un temps d'attente de deux jours pour les équidés.

## 4. Les euthanasiants

Les spécialités vétérinaires utilisées pour induire l'euthanasie chimique des animaux contiennent du pentobarbital, de la famille des barbituriques, fortement dosé. Les barbituriques :

- sont des composés organiques artificiels dérivés de la malonylurée (ou acide barbiturique), de la série des uréides à chaîne fermée,
- doués de propriétés **dépressives larges** sur le système nerveux central,
- principalement utilisés en médecine vétérinaire comme **anticonvulsivants** et comme **euthanasiants**,
- possédant une certaine toxicité qui justifie leur inscription généralement sur la liste II des substances vénéneuses.

Les barbituriques ont été pratiquement les premiers hypnotiques fixes utilisés depuis les années 1930. Leur intérêt était lié à leur facilité d'utilisation et à leur faible coût. Leur succès était attesté par la réputation de certains de leurs représentants tels que le thiopental.

Leur indice de sécurité faible explique leur recul en médecine vétérinaire à partir de 1975, avec l'arrivée des hypnotiques dissociatifs et des hypnotiques volatils. Leur commercialisation, comme hypnotiques (anciennement anesthésiques généraux), a été arrêtée en 2017.

### 4.1 Pharmacie chimique Structure générale

Les uréides à chaîne fermée sont les produits de condensation d'une molécule d'urée (ou de thio-urée) avec une molécule d'acide malonique, ce qui donne la malonylurée ou acide barbiturique.

Les barbituriques se distinguent par leurs substituants  $R_1$  et  $R_2$  : chaînes aliphatiques courtes (6 carbones au maximum), saturées ou insaturées, droites ou ramifiées.

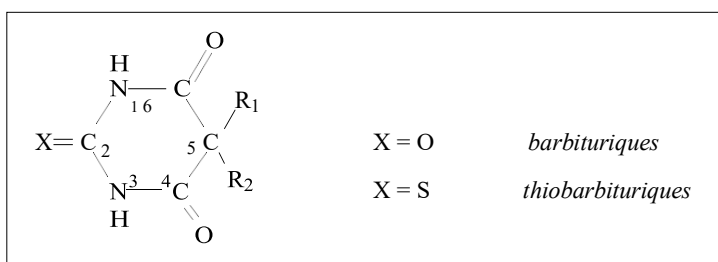


Figure 9-13 : Structure chimique générale des barbituriques.

### Classification des barbituriques

Deux séries chimiques sont à distinguer : les dérivés de l'urée, et de la thio-urée (ou thiobarbituriques).

Leur chef de file est le barbital ; une cinquantaine de dérivés ont été utilisés en médecine humaine et vétérinaire. Ces composés pour la plupart ne sont cependant pas suffisamment liposolubles pour exercer un effet hypnotique. Ils sont utilisés comme hypnotiques ou anticonvulsivants (chapitre 10).

Dans les spécialités d'euthanasiant, le seul composé employé en médecine vétérinaire en France est le **pentobarbital**.

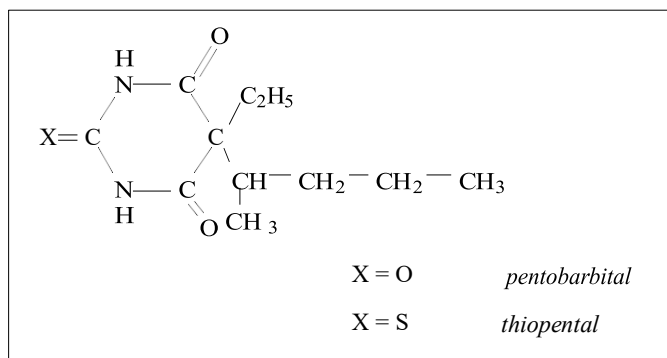


Figure 9-14 : Structure chimique générale des barbituriques

## Propriétés physiques et chimiques

Les barbituriques présentent une bonne liposolubilité même si elle est variable selon les composés ;

## 4.2 Pharmacologie

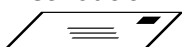
### Pharmacocinétique

Le devenir des barbituriques dans l'organisme est conditionné par leur lipophilie et leur caractère acide faible.

#### Résorption

Les barbituriques euthanasiants ne s'utilisent que par voie intraveineuse ou intracardiaque. Le pH des solutions est alcalin ; en cas d'injection périveineuse accidentelle, une phlébite est possible avec une douleur aiguë à l'injection. Ils ne peuvent pas être employés par voie intramusculaire.

#### Distribution



La **vitesse de diffusion** dans le système nerveux, donc la rapidité de l'induction, est **proportionnelle à leur lipophilie** (tableau 9-12). Les thiobarbituriques comme le *thiopental* diffusent instantanément dans le système nerveux central, les barbituriques comme le *pentobarbital* plus lentement.

|                      | coefficient de partage huile/eau | Accès dans le S.N.C. | Vitesse d'induction | Durée d'action | Dose (mg/kg) |
|----------------------|----------------------------------|----------------------|---------------------|----------------|--------------|
| <i>barbital</i>      | moyen                            | très lent            | > 12 h              |                |              |
| <i>phénobarbital</i> | moyen                            | lent                 | > 8 h               |                |              |
| <i>pentobarbital</i> | élevé                            | bref                 | 2 - 3 mn            | 3 - 4 h        | 20 - 25      |
| <i>thiopental</i>    | très élevé                       | très bref            | qq sec              | 30 mn          | 10 - 15      |

Tableau 9-12 : Principales caractéristiques de l'action de quelques barbituriques. Le *barbital* et le *phénobarbital* ne sont pas utilisables en anesthésie.

## Pharmacodynamie - Toxicité

#### Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action est non spécifique et analogue à celui des hypnotiques gazeux et volatils.

Leur stéréospécificité structurale indéniable a conduit à supposer aussi une action spécifique sur un site accepteur ; on a ainsi découvert une action GABA-mimétique indirecte, probablement sur le récepteur GABA<sub>A</sub> (cf. benzodiazépines, chapitre 10).

*Effets  
biologiques*

Les barbituriques produisent une **narcose profonde**, dose-dépendante, "sous la seringue", avec une myorésolution. L'analgésie est médiocre ; l'animal est inconscient, mais les mécanismes intimes de la nociception ne sont pas supprimés ; l'effet hypnotique dépend de la dose injectée, mais aussi de la vitesse d'injection.

Lors d'une euthanasie, c'est un net surdosage, comparativement à la dose hypnotique, qui est réalisé. Ceci aboutit à une dépression centrale immédiate, avec arrêt respiratoire, arrêt circulatoire et myorelaxation avant la fin de l'injection.

L'indice thérapeutique est très faible, inférieur à 2, d'où son utilisation en **surdosage** pour l'indication d'euthanasie.

Le surdosage s'exprime par une exagération des signes de l'anesthésie générale.

### **4.3 Thérapeutique**

#### **Protocole d'emploi**

Dans le cas particulier de l'euthanasie, on administre du *pentobarbital* (Doléthal®, Euthasol®, Euthoxin®) par voie intraveineuse ou intracardiaque.

Il existe un autre hypnotique non barbiturique, l'embutramide (dérivé du gamma-hydroxybutyrate), associé à un curarisant (mébézonium) et à un anesthésique local (tétracaïne) dans la spécialité nommée T61®. Ce médicament euthanasiant ne peut être utilisé que par voie intraveineuse, chez des animaux préalablement anesthésiés.

#### **Formes pharmaceutiques**

On utilise des solutions aqueuses injectables, avec une coloration typique (rose pour le Dolethal, bleue pour l'Euthasol), de sels sodiques fortement dosées pour réaliser l'euthanasie des animaux.

## Résumé

### Principaux dérivés

- Hypnotiques dissociatifs : *kétamine, tilétamine*
- barbituriques : *pentobarbital*
- autres hypnotiques injectables : *propofol, alfaxalone*
- hypnotiques gazeux ou volatils : *isoflurane, sévoflurane*

### Principaux caractères structuraux et physico-chimiques

- liposolubles basiques peu stables : hypnotiques dissociatifs
- composés liposolubles acides peu stables : barbituriques
- composés liposolubles neutres assez stables : hypnotiques gazeux ou volatils, propofol, alfaxalone

### Pharmacocinétique

#### Résorption

- instantanée en IV. IM : rapide et complète
- pulmonaire (*isoflurane, sévoflurane*) : rapide et complète

#### Diffusion rapide dans SNC

- redistribution tissulaire (tissu adipeux)
- intracellulaire : hypnotiques dissociatifs
- homogène : hypnotiques volatils, propofol

#### Élimination

- rénale après biotransformations : sédatifs analgésiques, hypnotiques dissociatifs
- pulmonaire : hypnotiques gazeux ou volatils
- demi-vies biologiques très brèves (qq minutes)

### Pharmacodynamie

- 4.3.1.1 hypnotiques dissociatifs: antagonistes non compétitifs sur récepteurs NMDA (glutamate)  
*kétamine* : action brève :  $\approx$  30 minutes en IM  
action dissociée entre dépression motrice, antihyperalgésie, et stimulation corticale, hypertonie, voire hyperréflexivité.
- 4.3.1.2 propofol, alfaxalone : mécanisme d'action non spécifique  
*propofol, alfaxalone* : action très brève  
dépression de la plupart des fonctions, mais analgésie insuffisante.
- 4.3.1.3 hypnotiques gazeux ou volatils : mécanisme d'action non spécifique  
*isoflurane, sévoflurane* : induction rapide (3-5 minutes) et réveil rapide (qq minutes)  
dépression de la plupart des fonctions, mais analgésie insuffisante.

### Principales indications

- 4.3.1.4 anesthésie de courte durée : hypnotiques dissociatifs (chat)  
seuls ou en association avec sédatifs analgésiques (chien), propofol ou alfaxalone en association avec un morphinique
- 4.3.1.5 anesthésie de longue durée : propofol ou alfaxalone ou alpha2-agoniste + relais gazeux hypnotique
- 4.3.1.6 euthanasie : pentobarbital en surdosage

### Toxicité

- 4.3.1.7 hypnotiques dissociatifs : excellente tolérance générale, indice thérapeutique élevé
- 4.3.1.8 hypnotiques gazeux ou volatils : indice thérapeutique faible, risque de dépression respiratoire

## Pour en savoir plus :

### Articles généraux

- BONAL C., SCHELCHER F., VALARCHER J.F., ESPINASSE J. Aspects pratiques de l'anesthésie chez les bovins. *Point Vét.*, 1993, **24**: 150, 719-729.
- BRODBELT D. Perioperative mortality in small animal anaesthesia. *Vet J.* In Press, 2009
- EWING K.K. Anesthesia techniques in sheep and goats. *Vet Clin North Am, Food Anim Practice*, 1990, **6**:3, 759-778.
- GOGNY M. Le propofol. *Nouveau Praticien Vet.* 2004, **20**, 557-558.
- HALL L.W., CLARKE K.W. Anaesthesia of the horse. *Veterinary anaesthesia*, 1991, ed. 9, 191-235.
- HASKINS S.C., KLIDE A.M. Opinions in small animal anesthesia *Vet Clin North Am, Small Anim Practice*, 1992, **22**: 2, 245-502.
- HEARD D.J. Principles and techniques of anesthesia and analgesia for exotic practice *Vet Clin North Am, Small Anim Practice*, 1993, **23**: 6, 1301-1327.
- JORGENSEN J.S., CANNEDY A.L. Physiologic and pathophysiologic considerations for ruminant and swine anesthesia. *Vet Clin North Am, Food Anim Practice*, 1996, **12**: 3, 481-500.
- KAMERLING S.C. Narcotics and local anesthetics. *Vet Clin North Am, EquinePractice*, 1993, **9**: 3, 605-620.
- LEE D.D., SWANSON C.R. General principles of anesthesia and sedation in food animals *Vet Clin North Am, Food Anim Practice*, 1996, **12**: 3, 473-480.
- SILVERMAN J., MUIR W.W. A review of laboratory animal anesthesia with chloral hydrate and chloralose. *Lab Anim Sci*, 1993, **43**: 3, 210-216.
- SKARDA R.T. Local and regional anesthesia in ruminants and swine. *Vet Clin North Am, Food Anim Practice*, 1996, **12**: 3, 579-626.
- SWANSON C.R. Anesthesia update. *Vet. Clin. North Am., Food Anim. Practice*, 1996, **12**: 3, 473-727.
- TRANQUILLIN W.J., GRIMM K.A. Pharmacology of drugs used for anesthesia and sedation *Vet Clin North Am, Food Anim Practice*, 1996, **12**: 3, 501-529.
- WAGNER A.E., BEDNARSKI R.M. Use of low-flow and closed-system anesthesia. *J Am Vet Med Assoc*, 1992, **200**: 7, 1005-1010.
- WHITEHAIR K.J., STEFFY E.P., WILLITS N.H., WOLINER M.J. Recovery of horses from inhalation anesthesia. *Am J Vet Res*, 1993, **54**: 10, 1693-1702.

### Articles spécialisés

- ABASS B.T., WEAVER B.M.Q., STADDON G.E., WATERMAN A.W. Pharmacokinetics of thiopentone in the horse. *J Vet Pharmacol Ther*, 1994, **17**: 5, 331-338.
- BRUNSON D.B. Use of halothane and isoflurane in the horse *Vet Clin North Am, Equine Practice*, 1990, **6**: 3, 529-541.
- REIJ., NOLAN A.M.D. Pharmacokinetics of propofol in dogs premedicated with acepromazine and maintained with halothane and nitrous oxide. *J Vet Pharmacol Ther*, 1993, **16**: 4, 501-505.
- TESTA M., RAFFE M.R., ROBINSON E.P. Evaluation of 25%, 50%, and 67% nitrous oxide with halothane-oxygen for general anesthesia in horses. *Vet Surg*, 1990, **19**: 4, 308-312.
- TORNEKE K., BERGSTROM U., NEIL A. Interactions of xylazine and detomidine with alpha2-adrenoceptors in brain tissue from cattle, swine and rats. *J Vet Pharmacol Ther*, 2003, **26**: 3, 205-211.
- WEAVER B.M.Q., RAPTOPOULOS D. Induction of anaesthesia in dogs and cats with propofol. *Vet Rec*, 1990, **126**: 25, 617-620.

# 10

## LES ANTI-CONVULSIVANTS

|           |   |
|-----------|---|
|           | Introduction                                |
| <b>1</b>  | <b>PHYSIOPATHOLOGIE DES CONVULSIONS</b>     |
| 1.1.      | Origine de l'hyperexcitabilité              |
| 1.2.      | Développement de la crise convulsive        |
| <b>2.</b> | <b>PHARMACIE CHIMIQUE</b>                   |
| 2.1.      | Structure générale                          |
| 2.2.      | Propriétés physiques et chimiques           |
| <b>3.</b> | <b>PHARMACOLOGIE</b>                        |
| 3.1.      | Pharmacocinétique                           |
| 3.2.      | Pharmacodynamie                             |
| <b>3.</b> | <b>THERAPEUTIQUE</b>                        |
| 3.1.      | Indications et critères de choix            |
| 3.2.      | Formes pharmaceutiques                      |
| 3.3.      | Effets indésirables et toxiques             |
| 3.4.      | Attitudes thérapeutiques envers l'épilepsie |

Les anticonvulsivants sont des dépresseurs du système nerveux central dont l'action principale s'oppose aux manifestations convulsives. Ils sont également sédatifs et, à doses plus élevées, hypnotiques, provoquant un sommeil proche du sommeil naturel, facilement réversible par des stimuli externes.

Les syndromes convulsifs sont fréquents. Ils se caractérisent par des crises nerveuses avec une perturbation de la motricité, mais aussi des troubles de la conscience et de la sensibilité somesthésique, ainsi que souvent des désordres neurovégétatifs.

On distingue deux types de syndromes :

- 4.3.1.8.1 des syndromes aigus qui constituent de véritables urgences et qui peuvent résulter de traumatismes, de l'ingestion de toxiques convulsivants, ou encore être en rapport avec des encéphalites et des troubles métaboliques (hypoglycémie, hypocalcémie...)
- 4.3.1.8.2 des syndromes chroniques et sporadiques, avec surtout l'épilepsie, plus rarement des anomalies congénitales (hydrocéphalie, shunt porto-cave).

On fait alors appel aux mêmes médicaments dénommés indifféremment **anticonvulsivants** ou **anti-épileptiques**, ce dernier terme étant cependant trop restrictif.

# 1. PHYSIOPATHOLOGIE DES CONVULSIONS

La crise convulsive est liée à l'activité électrique anormale d'un groupe de neurones plus ou moins étendu, situé au niveau central, principalement dans le cortex, ou médullaire. Dans l'épilepsie, ce foyer est nommé **foyer épileptogène**. L'origine du dérèglement de ce foyer peut être très variée : infection, tumeur avec compression, traumatisme, maladie métabolique, action d'un toxique, etc... Dans certains cas d'épilepsie, il n'y a même pas d'origine décelable ; on parle d'épilepsie *essentielle*.

Dans les syndromes convulsifs chroniques, le foyer anormal est **permanent**, avec des crises qui apparaissent à la faveur d'un facteur déclenchant. C'est l'"orage électrique", facilement décelable par des perturbations majeures du tracé électroencéphalographique.

## 1.1. Origine de l'hyperexcitabilité

Au sein d'un foyer, les neurones présentent des potentiels d'action à haute fréquence, de 200 à 900 par seconde, qui sont regroupés en salves successives ; des neurones sains donnent des salves isolées, dépassant rarement le rythme de 20 salves par seconde (figure 10-1).

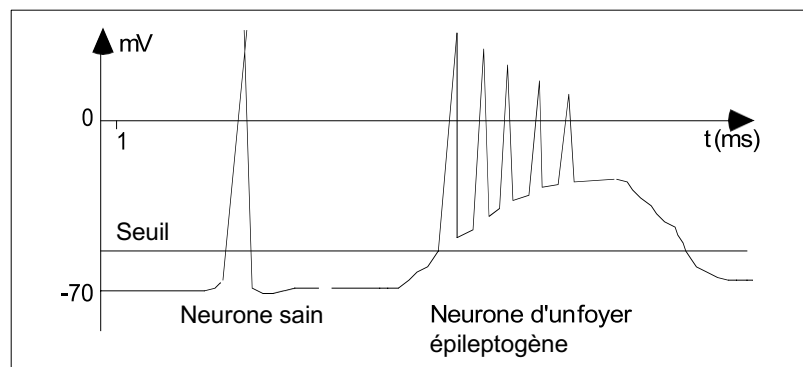


Figure 10-1 : Hyperexcitabilité du neurone d'un foyer épileptogène.

Le potentiel d'action d'un neurone sain ne dure que quelques millisecondes. Le neurone de foyer présente une dépolarisation prolongée. Chaque repolarisation partielle est immédiatement suivie d'un nouveau potentiel d'action. Plusieurs salves se succèdent ainsi mais leur amplitude diminue par épuisement des réserves extracellulaires de sodium. Cette phase est suivie d'une période réfractaire pour le neurone nécessaire au rétablissement progressif par les pompes ioniques du potentiel de repos, avec parfois une phase d'hyperpolarisation.

| Origine   | Affection                          |
|---|------------------------------------|
| Libération accrue de médiateurs excitateurs         | Intoxication par le méthaldéhyde   |
| Diminution des contrôles inhibiteurs                |                                    |
| Antagonisme avec la glycine                         | Intoxication par la strychnine     |
| Blocage de la synthèse du GABA                      | Intoxication par la crimidine      |
| Variation de l'équilibre électrolytique membranaire | Hypocalcémie                       |
| Déficit métabolique cellulaire                      | Hypoglycémie                       |
| Désorganisation tissulaire                          | Tumeur avec compression tissulaire |
|   | Encéphalites                       |
| Modifications gliales                               | Encéphalites                       |

Tableau 10-1 : Origines possibles de l'hyperexcitabilité neuronale à base des convulsions. Dans l'épilepsie, ou selon l'évolution dans le temps d'un syndrome convulsif, plusieurs de ces causes peuvent intervenir simultanément.



Les origines de cette hyperexcitabilité sont variables (tableau 10-1). Dans tous les cas, elles sont en rapport avec des perturbations du métabolisme de certains médiateurs inhibiteurs : glycine, taurine, acide gamma-aminobutyrique (GABA), ou activateurs : aspartate, glutamate.

## 1.2. Développement de la crise convulsive

Dans les syndromes convulsifs aigus, le déclenchement des convulsions est directement lié à la cause (toxique convulsivant) et les convulsions persistent tant que celle-ci n'a pas été éliminée.

Dans les convulsions chroniques, l'animal présente des crises soudaines intermittentes, entre lesquelles l'animal paraît parfaitement sain. Le foyer anormal est pourtant hyperexcitable **en permanence**. L'hyperactivité reste locale en dehors des crises, par renforcement actif de tous les contrôles inhibiteurs qui lui sont connectés. Les crises apparaissent à la faveur de facteurs déclenchants très variés, par extension de l'hyperexcitabilité à d'autres territoires. Selon la localisation du foyer et l'importance de cette transmission, il y a crise partielle ou généralisée.

La cessation d'une crise se fait soit par épuisement énergétique, soit par renforcement secondaire massif de tous les circuits inhibiteurs centraux.

## 2. PHARMACIE CHIMIQUE

### 2.1. Structure générale

Il existe une certaine parenté structurale entre les anticonvulsivants qui appartiennent à des familles chimiques très diverses : barbituriques, désoxybarbituriques, hydantoïnes, succinimides, benzodiazépines, dibenzazépines, acide valproïque (acide dipropylacétique) (figure 10-2).

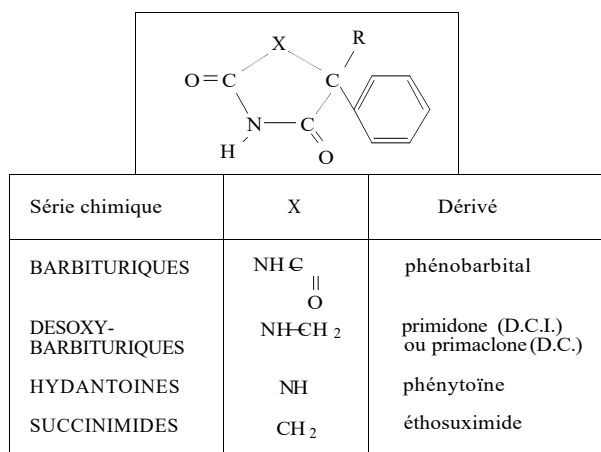


Figure 10-2 : Parenté structurale entre les anticonvulsivants.

Un substituant phényle est fréquent.

Les trois molécules les plus importantes en médecine vétérinaire sont le **phénobarbital**, l'**imépitoïne** et le **diazépam**. La *primidone* (ou *primaclone*) et la *phénytoïne*, (ou *diphénylhydantoïne*) sont plus secondaires. La *carbamazépine*, l'*éthosuximide* et l'*acide valproïque* ne sont utilisés qu'en médecine humaine.

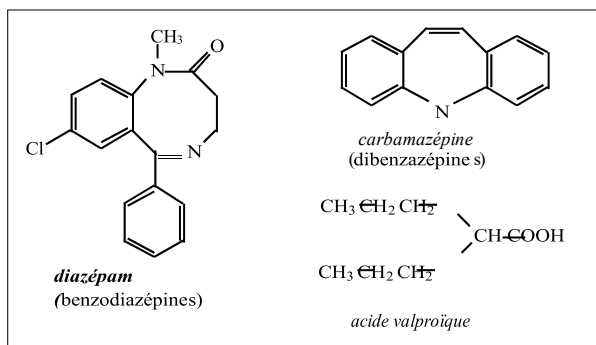


Figure 10-3 : Structure chimique du *diazépam*, de la *carbamazépine* et de l'*acide valproïque*.

## 2.2. Propriétés physiques et chimiques

Ce sont des composés **liposolubles**, **tantôt acides** par tautomérie céto-énolique comme les barbituriques, les désoxybarbituriques, les hydantoïnes, les succinimides, ou grâce à une fonction carboxylique dans le cas de et l'acide valproïque, **tantôt basiques** dans le cas des benzodiazépines et des carbamazépines.

On en prépare parfois des sels hydrosolubles, notamment le sel de sodium (*phénobarbital* sodique, *valproate* de sodium). Une amide correspondante est également utilisée (valpromide).

L'imépitoïne est un dérivé imidazolé avec un groupement 4-chlorophényl en position 1 qui détermine son affinité pour son site récepteur de la benzodiazépine du récepteur GABA<sub>A</sub>.

Le *diazépam* est utilisé tel quel en solution organique.

## 3. PHARMACOLOGIE

### 3.1. Pharmacocinétique

Le devenir dans l'organisme des anticonvulsivants est conditionné par leur lipophilie et leur caractère acido-basique.

#### Résorption

La résorption orale et parentérale est toujours rapide et complète (biodisponibilité orale de 80% au minimum). Par ailleurs, il existe des solutions organiques de diazépam à administration rectale dont la résorption est également très rapide et complète.

La pharmacocinétique de l'imépitoïne est bien établie chez le chien. Sa résorption après une prise orale est presque complète mais prolongée en raison de sa faible solubilité. Le pic de concentration plasmatique est atteint en 2-3h après ingestion d'une dose unique.

#### Distribution

L'affinité pour le système nerveux central est importante, mais à des concentrations variables selon les substances ; les teneurs sériques des bases faibles sont supérieures à celles des acides (distribution intracellulaire).

#### Bio-transformations

Les biotransformations sont assez intenses, principalement des oxydations complétées de glucuroconjugaisons. Elles peuvent moduler pour certains composés leur durée d'action.

La *primidone* est métabolisée en partie en *phénobarbital*, en partie en *phényléthylmalonamide*, tous deux biologiquement actifs ; mais ces métabolites ont des demi-vies beaucoup plus longues que le composé parental de telle sorte qu'il y a un risque d'accumulation en cas d'administrations trop rapprochées. La demi-vie

de la *phénytoïne*, chez le chien, est trop courte pour lui conférer un réel intérêt thérapeutique.

*Elimination*

L'élimination est urinaire et biliaire, sous forme inchangée et de métabolites, avec des vitesses d'élimination variables selon les dérivés, les individus, l'espèce animale et la durée du traitement anti-épileptique.

Au total, les demi-vies plasmatiques varient de quelques heures à quelques jours selon les dérivés et les sujets (tableau 10-3). On note de très **grandes variations individuelles** chez l'homme et chez l'animal, ce qui conduit à apprécier régulièrement les concentrations plasmatiques ("gardénalémie", qui doit être comprise entre 25 à 40 µg/ml).

Ces variations de vitesse d'élimination sont surtout liées à des différences métaboliques, plus secondairement à des différences de réabsorption tubulaire passive (pH des urines) ; les composés basiques sont plus rapidement éliminés chez les carnivores que chez l'homme à l'inverse des composés acides. En corollaire, les doses employées chez l'homme ne sont pas toujours adaptées à l'animal.

De plus, beaucoup d'anticonvulsivants (phénobarbital, primidone, phénytoïne et carbamazépine), sont de puissants **inducteurs enzymatiques (cytochromes P450)**, à l'origine d'un phénomène d'accoutumance important par suite de la stimulation du catabolisme oxydatif général. Ceci peut raccourcir leurs demi-vies après un certain temps d'emploi. Cependant ce phénomène d'accoutumance ne semble pas important chez le chien.

**L'imépitoiné** et ses métabolites sont essentiellement éliminés par voie fécale. Sa demi-vie d'élimination (1h à 6h) augmente avec la dose, en raison probablement de la saturation des mécanismes d'inactivation ou de leur inhibition par ses métabolites. Ce profil particulier, combiné à son absorption prolongée permet, au cours d'un traitement chronique à raison de deux doses quotidiennes, d'atténuer les fluctuations de sa concentration plasmatique.

| Principe actif          | Demi-vie plasmatique homme | Demi-vie plasmatique carnivores      |
|-------------------------|----------------------------|--------------------------------------|
| <i>phénobarbital</i>    | 2 j - 6 j                  | 3 j - 5 j                            |
| <i>primidone</i>        | 10 h - 12 h                | 1,8 h                                |
| <i>phénytoïne</i>       | 9 h - 12 h                 | 3 h - 4 h chien<br>40 h - 100 h chat |
| <i>acide valproïque</i> | 9,5 h                      | 17 h                                 |
| <i>imépitoiné</i>       |                            | 1 - 6 h chien                        |

Tableau 10-3 : Comparaison des demi-vies d'élimination de quelques anticonvulsivants chez l'homme et les carnivores.

## 3.2. Pharmacodynamie



Les anticonvulsivants ne suppriment pas la cause des convulsions, mais **renforcent les contrôles inhibiteurs autour du foyer d'hyperactivité**, empêchant ainsi la naissance et le développement des crises convulsives. Ils pourraient également agir directement sur le foyer en stabilisant les membranes neuronales perturbées.

### 3.2.1. Mécanisme d'action



Ce sont principalement des **agonistes indirects du GABA**, médiateur inhibiteur central qui bloque les dépolarisations itératives et stabilise la membrane des neurones (figure 10-4). Pour certaines molécules, une interférence est possible avec d'autres médiateurs.

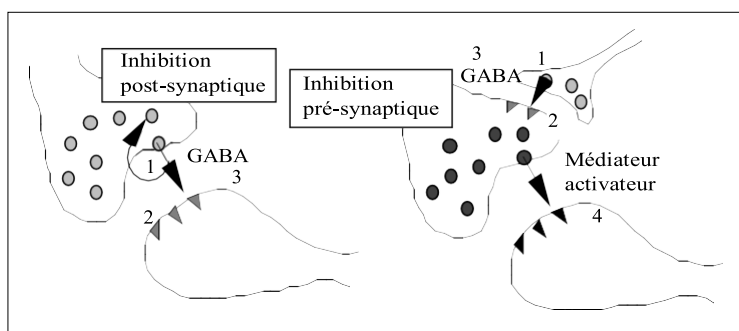


Figure 10-4 : Mécanismes d'action des anticonvulsivants. 1 : augmentation du recaptage et de la libération du GABA (*phénobarbital, primaclone*). 2 : action facilitante au niveau du récepteur GABA<sub>A</sub> (*phénobarbital, diazépam, imépitoiné*). 3 : inhibition du catabolisme du GABA (*acide valproïque*). 4 : stabilisation membranaire pré-synaptique (libération des médiateurs activateurs diminuée) et post-synaptique (transcription inhibée) (*phénytoïne*).

### 3.2.2. Effets secondaires

Les effets secondaires sont peu nombreux, mais cependant à considérer en traitement de longue durée (tableau 10-4). L'apparition d'effets toxiques est possible à cause de la difficulté d'établir une dose individuelle.

|   |
|---|
| <i>Phénobarbital, primaclone, phénytoïne</i>  |
| diminution de la libération d'ADH (polyuro-polydipsie) et d'insuline (polyphagie, tendance à la prise de poids) |
| sédation, ataxie, paresse, agressivité (désinhibition)  |
| induction enzymatique   |
| lésions hépatiques possibles à long terme   |
| <i>Imépitoiné</i>   |
| peu d'effets indésirables   |
| hyperactivité, polyuro-polydipsie, sédation, hypersalivation, diarrhée / vomissement                            |
| <i>Phénytoïne</i>   |
| action anti-arythmique cardiaque  |

Tableau 10-4 : Principaux effets secondaires des anticonvulsivants.

Le principal effet secondaire du phénobarbital est une sédation plus ou moins profonde, accompagnée d'ataxie. Cet effet lié à son mode d'action est voisin de celui des hypnotiques. La seule différence est une action moins puissante liée à sa plus faible

liposolubilité. Cet effet s'estompe souvent en deux à trois semaines de traitement ou par diminution des doses.

La tolérance de la *diphénylhydantoïne* et de la *primaclone* chez le chien est bonne. Elle est plus médiocre chez le chat chez lequel des effets toxiques se manifestent à de faibles doses. La *primaclone* peut provoquer chez le chien des ataxies plus marquées que le *phénobarbital*.

Les benzodiazépines (*diazépam*) n'ont pratiquement aucun effet secondaire hormis une légère sédation, et une désinhibition marquée qui peut déboucher sur des comportements agressifs. Lors d'administration intraveineuse, le *diazépam* peut provoquer une hypersalivation passagère chez le chien.

## 4. THERAPEUTIQUE

### 4.1. Indications et critères de choix

Les indications d'urgence sont les **syndromes convulsifs aigus**, notamment les intoxications par les convulsivants.

Chez les carnivores domestiques, on utilise alors généralement le **diazépam** mais son action est très brève chez le chien, ne durant au maximum qu'une demi-heure. Il doit donc être réadministré à la demande toutes les demi-heures ou toutes les heures. L'action du *diazépam* dure en revanche environ trois heures chez le chat.

On avait également parfois recours aux barbituriques anesthésiques pour une action plus durable de deux à trois heures, le *pentobarbital* chez le chien, le *thiopental* chez le chat. La *médétomidine* chez les carnivores domestiques, la *xylazine* chez les bovins sont également utilisées dans ces situations d'urgence où l'arrêt des convulsions est une nécessité absolue.

On peut employer aussi le *phénobarbital* en solution aqueuse injectable, moins puissant mais d'action plus durable, d'environ 6 à 8 heures.

Dans le traitement des **crises épileptiques** généralisées, on utilise le **phénobarbital**, **l'imépitoiné** ou la *primaclone*. La *diphénylhydantoïne* se révèle très peu active, pour des raisons pharmacocinétiques.

Le *diazépam* est inutilisable comme anti-épileptique chez le chien en raison de sa brièveté d'action ; en revanche, il est très utilisé chez les rares chats épileptiques, en raison de sa faible toxicité par rapport aux autres anticonvulsivants.

### 4.2. Formes pharmaceutiques

| Principe actif       | Nom déposé  | Dose (mg . kg <sup>-1</sup> . j <sup>-1</sup> ) |
|----------------------|---|---|
| <i>phénobarbital</i> | Phenoleptil, Epityl, Phenotab, Soliphen, in Nervicanis, in Crisax, in Antirutol, Gardénal (H) | 2 - 8 en 2 prises                               |
| <i>imépitoiné</i>    | Pexion  | 20-60 en 2 prises                               |
| <i>primidone</i>     | Mysoline (H)  | 20 - 40 en 2 prises                             |
| <i>phénytoïne</i>    | Dihydant (H)  | 20 - 30 en 2 prises                             |
| <i>éthosuximide</i>  | Zarontin (H)  | 20 en 2 prises                                  |
| <i>diazépam</i>      | Diazépam TVM  | 1 - 5 , à la demande toutes les heures          |

|                         |              |                     |
|-------------------------|--------------|---------------------|
| <i>clonazépam</i>       | Rivotril (H) | 0,5 en 3 prises     |
| <i>carbamazépine</i>    | Tégréto (H)  | 0,1 en 2 prises     |
| <i>acide valproïque</i> | Dépakine (H) | 10 en 2 prises      |
| <i>valpromide</i>       | Dépakine (H) | 20 - 30 en 2 prises |

Tableau 10-5 : Principales spécialités pharmaceutiques commercialisées en médecine humaine et vétérinaire avec leurs doses usuelles. Ces doses sont données à titre indicatif et doivent être modulées au cas par cas car susceptibles de varier considérablement selon les animaux.

Les formes pharmaceutiques orales sont adaptées à des traitements de longue durée : comprimés essentiellement, sirop (acide valproïque), ou encore solutions buvables (clonazépam, valproate de sodium).

Il existe aussi des solutions injectables de *diazépam* et de *clonazépam* dans un excipient à base de polypropylène glycol, et de *phénobarbital* en solution aqueuse. Le *diazépam* présente l'inconvénient de précipiter lors de dilution dans les solutions aqueuses glucosées ou salées de perfusion, ce qui rend impossible leur utilisation de cette manière.

### 4.3. Effets indésirables et toxiques

La toxicité est chronique et les accidents sont rares en médecine vétérinaire. Le diazépam est très sûr d'emploi avec un indice thérapeutique supérieur à 400 (cf. chapitre 12).

Chez l'homme, on observe parfois une hépatotoxicité et un effet tératogène avec le *phénobarbital* et la *primidone*. Des modifications hématologiques de type anémie, thrombocytopenie, leucopénie, défaut de coagulation sont par ailleurs décrites.

En médecine vétérinaire, il faut surtout tenir compte de la sensibilité du chat par déficit de glucuroconjugaison, d'où l'application de doses très inférieures par rapport au chien, voire la proscription de certaines molécules dans cette espèce.

### 4.4. Attitudes thérapeutiques dans l'épilepsie

Quand traiter ?

- après un diagnostic basé sur un examen clinique complet, après avoir envisagé avec le propriétaire les contraintes d'un traitement de très longue durée,
- quand il y a déjà eu plusieurs crises ; il est inutile de traiter un animal n'ayant présenté qu'une seule crise.

Comment traiter ?

- choisir l'anti-épileptique le plus adapté ;
- commencer avec un seul médicament ("monothérapie") ;
- ne pas changer de dose ou de substance avant au moins deux ou trois semaines de traitement ;
- se contenter de la dose qui espace les crises au maximum du confort de l'animal et du propriétaire (ne pas tenter systématiquement de les faire disparaître complètement) ;
- l'adaptation de la dose se fait soit par tâtonnements, mais de préférence avec suivi des concentrations plasmatiques ;
- en cas d'échec, changer de substance ou envisager l'association de plusieurs anticonvulsivants.

Jusqu'à quand ?

- en principe, à vie ; l'arrêt du traitement peut être envisagé seulement en cas de disparition **totale** des crises pendant un temps très variable selon les cliniciens, compris entre plusieurs semaines et plusieurs mois ou années ; il est alors important de **diminuer les doses très progressivement** ; certains types d'épilepsie entraînent systématiquement des rechutes chez l'homme à l'arrêt du traitement. Chez l'animal, l'information sur ce sujet fait défaut.

## Résumé

### Principaux dérivés

- *phénobarbital (acide faible liposoluble)*
- *imépitoiné (base faible liposoluble)*
- *diazépam (base faible liposoluble)*
- *stables*

### Pharmacocinétique

Résorption rapide et complète (toutes voies)

Distribution intracellulaire (diazépam), extracellulaire (phénobarbital)

Élimination rénale rapide (diazépam), lente et variable (phénobarbital)

### Pharmacodynamie

Action agoniste indirecte du GABA (récepteurs GABA<sub>A</sub>)

Renforcement des contrôles inhibiteurs autour du foyer d'hyperactivité

Principal effet indésirable : sédation et désinhibition possible de la morsure

### Indications

*Diazépam, pentobarbital* : traitement d'urgence des syndromes aigus, convulsions d'origine toxique

*Phénobarbital, imépitoiné* : traitement des syndromes chroniques, notamment des épilepsies

*Diazépam* : grande sécurité d'emploi, indice thérapeutique > 400

*Phénobarbital* : dépression centrale en cas de surdosage

## Pour en savoir plus :

CENTER S.A., ELSTON T.H., ROWLAND P.H., et al.. Fulminant hepatic failure associated with oral administration of diazepam in 11 cats. *J Am Vet Med Assoc*, 1996, 209: 3, 618-625.

COTTER S., GUSTAFSON J.H., COLBURN W.A. Pharmacokinetics of diazepam and nordiazepam in the cat.

DAMINET S., DUBE P.G. Epilepsie : traitement des cas récalcitrants. *Med Vet Quebec*, 1993, **23**: 3, 137-138.

DAYREL-HART B., STEINBERG S.A., VAN WINCKLE T.J., FARRBACH G.C. Hepatotoxicity of phenobarbital in dogs: 18 cases (1985-1989). *J Am Vet Med Assoc*, 1991, **199**: 8, 1060-1066.

DYER K.R., SHELL L.G. Anticonvulsant therapy : a practical guide to medical management of epilepsy in pets. *Vet Med*, 1993, **88**: 7, 647-653.

FANUEL-BARRET D., VIVIER J.C. Traitement de l'épilepsie essentielle chez le chien : apports du dosage de la gardénalémie. *Prat Med Chir Anim Compagnie*, 1993, **28**: 5, 559-570.

FARRBACH G.C. Seizures in the dog. II. Control. *Compend Contin Educ Practic Vet*, 1985, **7**: 6, 505-512.

FARRBACH G.C. Serum concentrations and efficacy of phenytoin, phenobarbital, and primidone in canine epilepsy. *J Am Vet Med Assoc*, 1984, **184**: 9, 1117-1120.

FORRESTER S.D., BOOTHE D.M., TROY G.C. Current concepts in the management of canine epilepsy. *Compend Contin Educ Practic Vet*, 1989, **11**: 7, 811-820.

FREY H.-H., LOSCHER W. Pharmacokinetics of anti-epileptic drugs in the dog : a review.

*J Pharm Sci*, 1984, **73**: 3, 348-351.

*J Vet Pharmacol Ther*, 1985, **8**: 3, 219-233

MACY D.W., GASPER P.W. Diazepam-induced eating in anorexic cats. *J Am Vet Med Assoc*, 1985, **21**: 1, 17-20.

PAPICH M.G., ALOCRIN J. Absorption of diazepam after its rectal administration in dogs. *Am J Vet Res*, 1995, **56**: 12, 1629-1636.

PEDERSOLI W.M., WIKE J.S., RAVIS W.R. Pharmacokinetics of single doses of phenobarbital given intravenously and orally to dogs. *Am J Vet Res*, 1987, **48**: 4, 679-683.

PUYT J.-D., PINAULT L., KAMMERER M. Les intoxications par les convulsivants chez les carnivores domestiques : diagnostic clinique et différentiel. *Prat Med Chir Anim Compagnie*, 1984, **19**: 2, 137-144



# 11

## LES SEDATIFS ANALGESIQUES

|           |                           |
|-----------|---------------------------|
|           | <b>Introduction</b>       |
| <b>1</b>  | <b>PHARMACIE CHIMIQUE</b> |
| <b>2.</b> | <b>PHARMACOLOGIE</b>      |
| 2.1.      | Pharmacocinétique         |
| 2.2.      | Pharmacodynamie           |
| <b>3.</b> | <b>THERAPEUTIQUE</b>      |
| 3.1.      | Protocoles d'emploi       |
| 3.2.      | Formes pharmaceutiques    |
| 3.3       | Résidus                   |

Les sédatifs analgésiques sont des composés organiques artificiels

- doués de propriétés dépressives sur le système nerveux central par une action  **$\alpha$ 2-sympathomimétique** spécifique,
- principalement utilisés en médecine vétérinaire en anesthésie générale et comme sédatifs pour des manipulations de courte durée.

Les sédatifs analgésiques ne doivent pas être confondus avec les analgésiques centraux (morphiniques) (cf. chapitre 13) qui ont des propriétés analgésiques beaucoup plus puissantes.

### 1. PHARMACIE CHIMIQUE

Les sédatifs analgésiques présentent une parenté structurale éloignée avec les catécholamines, d'où leur mécanisme d'action. Le chef de file est la **xylazine**. Il existe plusieurs autres composés : la **détomidine**, la **médétomidine** (mélange racémique) et le dextrogyre seul, la **dexmédétomidine** et la **romifidine**.

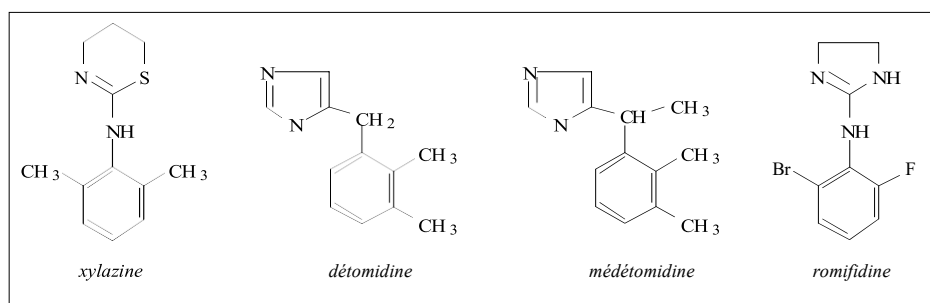


Figure 11-1 : Formules développées des sédatifs analgésiques.

Ce sont des bases faibles liposolubles, stables. On en prépare des sels hydrosolubles, des **chlorhydrates** ainsi que des solutions aqueuses injectables.

## 2. PHARMACOLOGIE

### 2.1. Pharmacocinétique

Le comportement pharmacocinétique est celui des bases faibles liposolubles.

#### Résorption

La résorption parentérale est toujours rapide et complète avec des temps de demi-vie d'absorption très brefs, de quelques minutes.

#### Distribution

La distribution est très large. La distribution de la *détomidine* est très rapide puisque les concentrations maximales sont obtenues dans le cerveau en moins de 10 minutes. Elle est toutefois légèrement plus lente que celle de la kétamine ou de la tilétamine. Il est ainsi recommandé d'injecter l' $\alpha_2$ -agoniste environ cinq minutes avant l'anesthésique dissociatif.

#### Bio-transformations

Les biotransformations sont assez intenses, principalement des oxydations complétées de glucurono-conjugaisons ; plus de vingt métabolites ont été identifiés pour la *xylazine*, trois pour la *détomidine*.

#### Élimination

Leur élimination est principalement urinaire, surtout sous forme de métabolites.

Les  $\alpha_2$ -agonistes ont des demi-vies assez brèves. Leurs durées d'action sont de l'ordre de 30 minutes pour la *xylazine* et de cinquante minutes à une heure pour les autres composés.

### 2.2. Pharmacodynamie

#### Mécanisme d'action

Ce sont des  **$\alpha_2$ -sympathomimétiques**. Le récepteur  $\alpha_2$  est un récepteur pré-synaptique (ou auto-récepteur) inhibiteur dans les synapses adrénérgiques et noradrénérgiques. Les sédatifs analgésiques limitent donc la libération des catécholamines, tant au niveau central que périphérique. Il existe aussi des récepteurs post-synaptiques, notamment dans les vaisseaux ; ils provoquent une vasoconstriction (tableau 11-1).

Les  $\alpha_2$ -agonistes ne sont pas totalement sélectifs. Ils se fixent à des degrés divers sur les récepteurs  $\alpha_1$ . La *détomidine* et

la romifidine sont cependant beaucoup plus sélectives que la xylazine.

Les récepteurs  $\alpha_2$  sont divisés en plusieurs sous-types (appelés  $\alpha_{2A}$ ,  $\alpha_{2B}$ ,  $\alpha_{2C}$  et  $\alpha_{2D}$ ), pour lesquels les  $\alpha_2$ -agonistes n'ont pas la même affinité. Comme la répartition de ces sous-types varie selon les espèces, le profil d'activité des  $\alpha_2$ -agonistes peut être assez différent d'une espèce à l'autre. Ainsi les **bovins** y sont **dix fois plus sensibles** que les carnivores ou le cheval.

La xylazine agirait aussi secondairement sur d'autres récepteurs, notamment les récepteurs morphiniques.

| Récepteurs $\alpha_1$   | Récepteurs $\alpha_2$   | Récepteurs $\beta_1$ ( $\beta_3$ )   | Récepteurs $\beta_2$   |
|---|---|--|--|
| <p><b>Contraction des fibres lisses :</b><br/>vasculaires<br/>urogénitales<br/>bronchiques<br/>Iriennes (mydriase)</p> <p><b>Tube digestif :</b><br/>relâche<br/>(sauf les sphincters)</p> <p><b>Secrétions :</b><br/>inhibe<br/>(sauf salive et sueur)</p> | <p><b>Pré-synaptiques :</b><br/>autorécepteurs inhibiteurs<br/>- centraux<br/>(analgésie, sédation)<br/>- périphériques<br/>(baisse du tonus sympathique)</p> <p><b>Post-synaptiques :</b><br/>contracte les vaisseaux<br/>inhibe la lipolyse<br/>stimule l'agrégation plaquettaire</p> | <p><b>Cœur :</b><br/>chrono-, inotrope +<br/>(débit cardiaque ➔)<br/>bathmotrope +<br/>(troubles du rythme)</p> <p><b>Tube digestif :</b><br/>relâche</p> <p><b>Œil :</b><br/>synthèse d'humeur aqueuse</p> <p>lipolyse (<math>\beta_3</math>)</p> | <p><i>Relâche les fibres lisses :</i><br/>- vasculaires<br/>- bronchiques<br/>- utérines</p> <p><b>Métabolisme :</b><br/>élève la glycémie, la consommation d'O<sub>2</sub>, le métabolisme cellulaire</p> |

Tableau 11-1 : Répartition et rôles des récepteurs adrénergiques.

*Action centrale*

Les catécholamines, au niveau central, stimulent la vigilance (système réticulaire activateur ascendant). Elles interviennent aussi dans le contrôle de l'extraction et de l'intégration des messages nociceptifs. Les  $\alpha_2$ -agonistes, en bloquant leur libération, provoquent **une sédation et une analgésie dose-dépendantes**. La durée de l'analgésie est toujours plus courte que celle de la sédation.

Ces deux actions sont suffisantes s'il s'agit de soins ou de manipulations peu algogènes (examen radiologique, prélèvement, etc.). Elles sont insuffisantes pour une intervention chirurgicale et doivent être complétées par l'emploi d'autres molécules : anesthésiques locaux, morphiniques et/ou hypnotiques.

Ces composés ont un effet émétisant, inconstant chez le chien, plus fréquent chez le chat. Cet effet est plus marqué avec la **xylazine, qui est d'ailleurs utilisée comme vomitif chez le chat.**

La dépression de la thermorégulation est assez marquée avec ces composés, au point qu'il faut veiller à éviter le refroidissement de l'animal pendant l'anesthésie, sous peine de provoquer un réveil long, inconfortable et d'augmenter les risques de complications post-opératoires.

*Action cardio-vasculaire*

Les sédatifs analgésiques ont des effets cardio-vasculaires prononcés qui contre-indiquent leur emploi chez des animaux à risque (*il est déconseillé de les employer en cas de risque ASA  $\geq 3$* ) :

- une **bradycardie importante**, associée à des blocs atrio-ventriculaires du second degré, fréquents et passagers, dans les minutes qui suivent l'injection (cheval et chien surtout) ; le myocarde est sensibilisé aux agents arythmogènes ; dans le même temps, une première phase d'hypertension, imputable à la stimulation des récepteurs  $\alpha$  post-synaptiques périphériques, entraînant une vasoconstriction ;
- puis une **hypotension**, plus ou moins marquée selon la dose et la molécule, par inhibition centrale du tonus orthosympathique après passage de la barrière hémato-encéphalique.

*Autres effets*

L'ensemble des effets des sédatifs analgésiques est mentionné dans le tableau 11-2. Les sédatifs analgésiques sont déconseillés dans le dernier tiers de la gestation, surtout chez les bovins, en raison d'un risque d'**avortement** par stimulation de la motricité utérine. Ils peuvent également, dans cette espèce, provoquer une météorisation en cas d'administration répétée.

|                                   |  |
|-----------------------------------|--|
| <i>système nerveux central</i>    | <b>myorésolution</b> importante<br><b>sédation et analgésie</b> dose-dépendantes<br>hypothermie<br>vomissements (chien et surtout chat)    |
| <i>appareil cardio-vasculaire</i> | effet inotrope et chronotrope négatifs<br>hyper- puis <b>hypotension</b><br>sensibilisation aux arythmies<br>vasoconstriction périphérique |
| <i>appareil respiratoire</i>      | légère dépression : apnées d'induction possibles et réversibles  |
| <i>appareil digestif</i>          | augmentation limitée de la motricité intestinale<br><b>dépression rumino-réticulaire</b>   |
| <i>appareil urinaire</i>          | polyurie   |
| <i>appareil génital</i>           | augmentation de la motricité utérine<br><b>avortements</b> en fin de gestation (vache)   |

Tableau 11-2 : Effets des sédatifs analgésiques.

### 3. THERAPEUTIQUE

#### 3.1. Protocole thérapeutique

La **xylazine** peut être employée dans de **nombreuses espèces**. La **médétomidine** n'est commercialisée que pour les **carnivores domestiques**, la **détomidine** pour le **cheval**, la **romifidine** pour les **carnivores et le cheval**.

*Tranquillisation*

Les sédatifs analgésiques peuvent être employés seuls dans les situations où une **contention chimique**, associée à un **certain degré d'analgésie** est nécessaire : manipulations, prélèvements, examens radiologiques, etc. La dose est adaptée à l'effet recherché.

## Anesthésie générale

Chez les **bovins**, très sensibles aux  $\alpha_2$ -agonistes, l'analgésie viscérale est bonne et peut suffire pour un certain nombre d'interventions si elle est complétée par une anesthésie locale.

Dans les autres espèces, les  $\alpha_2$ -agonistes peuvent être employés dans deux grands types de protocoles :

- des anesthésies de courte durée (moins d'une heure), associés aux hypnotiques dissociatifs, et souvent à la morphine pour améliorer la qualité de l'analgésie,
- des anesthésies de longue durée, dans lesquelles les  $\alpha_2$ -agonistes sont employés en prémédication, avant une induction aux hypnotiques dissociatifs ou au propofol, et un relais avec l'*isoflurane* ou le *sévoflurane*. Il est alors nécessaire de prolonger l'analgésie avec de la morphine. Dans ces protocoles, certains préfèrent ne pas les employer et utiliser l'acépromazine ou le diazépam (chapitre 12).

Chez le cheval, on l'associe aussi à la *guaïfénésine*, un myorelaxant (chapitre 12).

## Réveil

Lorsque les sédatifs analgésiques sont employés seuls et par voie intraveineuse, **l'effet sédatif profond (proche de l'anesthésie) est bref.**

Il existe des  $\alpha_2$ -sympatholytiques, comme **l'atipamézole** (Antisédan®), la *yohimbine* ou la *tolazoline*. Ces molécules peuvent donc être employées pour antagoniser les effets des sédatifs analgésiques. Le réveil peut ainsi être accéléré, mais c'est rarement souhaitable :

- le réveil s'accompagne d'une rupture brutale de l'analgésie, clairement indésirable si la manipulation ou l'intervention a entraîné une douleur persistante ;
- les  $\alpha_2$ -sympatholytiques ne sont pas de simples antidotes ; ils sont dotés d'effets cardiovasculaires importants, liés à la ré-activation rapide du système orthosympathique. Leur emploi est encore plus indésirable s'il est tardif et que les  $\alpha_2$ -agonistes sont partiellement éliminés ;
- dans les protocoles associant des hypnotiques dissociatifs, la suppression brutale de la composante  $\alpha_2$ -agoniste peut démasquer les effets indésirables de ces derniers, comme l'hypertonie musculaire ou l'hyperréflexivité.

Au bilan, la seule situation dans laquelle le recours aux  $\alpha_2$ -sympatholytiques est intéressant est le réveil d'un grand chien en bon état général, après une manipulation courte n'entraînant pas de douleur résiduelle, et pour laquelle l' $\alpha_2$ -agoniste a été employé seul.

## 3.2. Formes pharmaceutiques

Les solutions aqueuses injectables sont prêtes à l'emploi. Il n'y a pas de précautions particulières de conservation.

| Principe actif         | Nom déposé  | Dose (mg . kg <sup>-1</sup> . j <sup>-1</sup> ) |
|------------------------|---|---|
| <i>xylazine</i>        | Rompun  | 0,25 IM bovins                                  |
| <i>détomidine</i>      | Nerfasin Vet  | 1,5 - 3 autres                                  |
|                        | Paxman  | 0,01 - 0,08 IM cheval                           |
|                        | Sédaxylan   | 0,01 - 0,04 IM, IV                              |
|                        | Domosédan   |   |
|                        | Domidine  | 0,01-0,04 IV                                    |
| <i>médétomidine</i>    | Médésédan   |   |
|                        | Détogésic   |   |
|                        | Détosédan   |   |
|                        | Sédomédine  |   |
|                        | Domitor   | 0,05 - 0,2 IM                                   |
|                        | Dorbène   |   |
|                        | Dormilan  |   |
|                        | Médétor   |   |
|                        | Narcostart  |   |
|                        | Sedator   |   |
| <i>dexmédétomidine</i> | Sededorm  |   |
|                        | Dexdomitor  | 0,035 - 0,105 IV                                |
| <i>romifidine</i>      | Sédivet   |   |
| <i>atipamézole*</i>    | Alzane, Antidorm,<br>Antisédan, Atipam,<br>Narcostop,<br>Nosedorm, Revertor |   |

Tableau 9-2 : Principales spécialités pharmaceutiques commercialisées.

\*l'atipamézole est une substance de réveil, antagoniste des récepteurs alpha2.

La xylazine existe également sous forme lyophilisée, qu'on peut donc concentrer pour une utilisation dans des seringues de télé-anesthésie au fusil.

### 3.3. Résidus

La *xylazine*, la *détomidine* et la *romifidine* ont fait l'objet d'une évaluation toxicologique des résidus. Compte tenu de l'usage très occasionnel, malgré l'absence de fixation de dose journalière admissible et du caractère hautement improbable de l'abattage des animaux rapidement après une anesthésie et de l'élimination très rapide des résidus dans le lait, aucune LMR n'a été requise pour la *xylazine* chez les bovins et les équidés. Il en est de même pour la *détomidine* pour les bovins et les équidés, enfin pour la *romifidine* seulement pour les équidés.

## Résumé

### Principaux dérivés

- *xylazine, détomidine, médétomidine, romifidine*

### Principaux caractères structuraux et physico-chimiques

- liposolubles basiques : structure évoquant celle des catécholamines.
- bonne stabilité

### Pharmacocinétique

Résorption instantanée en IV, rapide et complète en IM

Diffusion rapide dans SNC, distribution intracellulaire

Élimination rénale après biotransformations

Demi-vies biologiques brèves, durée d'action de 20 minutes (xylazine) à 50 minutes (détomidine)

### Pharmacodynamie

Action  $\alpha_2$ -sympathomimétique (bovins : sensibilité 10 fois supérieure)

Action sédatrice et analgésique dose-dépendante

Action fortement bradycardisante et sensibilisant le myocarde aux arythmies

Augmentation puis baisse de la pression artérielle

Dépression rumino-réticulaire et stimulation de la motricité utérine

### Indications

Tranquillisation (employés seuls)

Anesthésie de courte durée : en association avec les hypnotiques dissociatifs Anesthésie

de longue durée : avec un agent hypnotique injectable en induction

+ relais gazeux

## Pour en savoir plus :

ENGLAND G.C.W., CLARKE K.W., GOOSSENS L. A comparison of the sedative effects of three  $\alpha_2$ -adrenoceptor agonists (romifidine, detomidine and xylazine) in the horse. *J Vet Pharmacol Ther*. 1992,**15**:2,194-201.

ENGLAND G.C.W., CLARKE K.W.  $\alpha_2$  adrenoceptor agonists in the horse. A review. *British Vet J*, 1996,**152**:6,641-657.

GOGNY M., BOURGUIGNON H., GAUTIER F., BRUYAS JF., DESFONTIS JC. Evaluation of the analgesic and cardiovascular effects of xylazine, detomidine and romifidine in the conscious horse.. 8<sup>ème</sup> congrès de l'European Association of Veterinary Pharmacology and Toxicology, Jérusalem, *J Vet Pharmacol Therap*, 23, Suppl 1, 2000.

HOLOPHERNE D., FAUCHER C., DESFONTIS J.-C., GOGNY M. Comparison of three sedative protocols for use in the horse : romifidine vs romifidine/morphine vs romifidine/butorphanol. *Association of Veterinary Anesthetists*, Newmarket, 2005.

JARVIS N., ENGLAND G.C.W. Reversal of xylazine sedation in dogs. *Vet Rec*. 1991,**128**:14,323-326.

JORGENSEN J.S., CANNEDY A.L. Physiologic and pathophysiologic considerations for ruminant and swine anesthesia. *Vet Clin North Am Food Anim Practice*, 1996,**12**:3,481-500.

KAMERLING S.C. Narcotics and local anesthetics. *Vet Clin North Am Equine Practice*, 1993,**9**:3,605-620.

KO J.C.H., FOX S.M., MANDSAGER R.E. Sedative and cardiorespiratory effects of medetomidine, medetomidine-butorphanol, and medetomidine-ketamine in dogs. *J Am Vet Med Assoc*, 2000,**216**:10,1578-1583.

LEE D.D., SWANSON C.R. General principles of anesthesia and sedation in food animals. *Vet Clin North Am Food Anim Practice*, 1996,**12**:3,473-480.

LERCHE E., BLAIS D., CUVELLIEZ S., PIBAROT P. Les agonistes des récepteurs adrénérgiques  $\alpha_2$  (xylazine et détomidine) chez le cheval. *Point Vét*, 1993,**25**:151,63-68.

MARESCAUX L, SAUTEUR N, MADEC S, GOGNY M . Influence of acepromazine/ketamine, medetomidine and medetomidine/atipemazole on the upper GI study; a blind cross-over study in the beagle dog. *European Association of Veterinary Diagnostic Imaging, British and Irish Division*, 22-24/09/2000, Loughborough, United Kingdom.

TORNEKE K., BERGSTROM U., NEIL A. Interactions of xylazine and detomidine with  $\alpha_2$ -adrenoceptors in brain tissue from cattle, swine and rats. *J Vet Pharmacol Ther*, 2003, 26: 3, 205-211.

TRANQUILLI W.J., GRIMM K.A. Pharmacology of drugs used for anesthesia and sedation. *Vet Clin North Am Food Anim Practice*, 1996, 12:3,501-529.

# 12

## LES TRANQUILLISANTS

|  |
|--|
| <b>Introduction</b>                    |
| <b>1. NEUROLEPTIQUES</b>               |
| 1.1. Pharmacie chimique                |
| 1.2. Pharmacologie                     |
| 1.2.1. Pharmacocinétique               |
| 1.2.2. Pharmacodynamie                 |
| 1.3. Thérapeutique Indications         |
| 1.3.1. Indications                     |
| 1.3.2. Formes pharmaceutiques          |
| 1.3.3. Effets indésirables et toxiques |
| <b>2. TRANQUILLISANTS MINEURS</b>      |
| 2.1. Benzodiazépines                   |
| 2.2. Bromures                          |
| 2.3. Myorelaxants                      |

Les tranquillisants se divisent en deux groupes :

- les **neuroleptiques**, également dénommés tranquillisants majeurs ou **sédatifs**, qui regroupent des molécules assez homogènes tant au plan structural que pharmacodynamique,
- les **tranquillisants mineurs**, plus diversifiés, subdivisés en **anxiolytiques** ou ataractiques, et en **myorelaxants**, une même molécule pouvant partager les deux types d'activité.

En médecine vétérinaire, à l'inverse de la médecine humaine, les anxiolytiques et les myorelaxants sont peu employés, sauf en préanesthésie. Les neuroleptiques sont en revanche très utilisés pour tranquilliser un animal agressif ou craintif et faciliter sa manipulation.

### 1. NEUROLEPTIQUES

#### 1.1. Pharmacie chimique

On distingue trois familles de neuroleptiques : les phénothiazines, les butyrophénones et les benzamides.



### 1.1.1. Les phénothiazines

Structure générale

Les phénothiazines dérivent toutes du noyau **phénothiazine** (figure 12-1). Elles possèdent une chaîne latérale propylamine sur l'azote N<sub>10</sub> qui maintient l'azote terminal à une distance précise de l'azote hétérocyclique.

Les différences entre les représentants concernent le substituant R<sub>2</sub> et la nature des substituants portés par l'azote de la chaîne latérale.

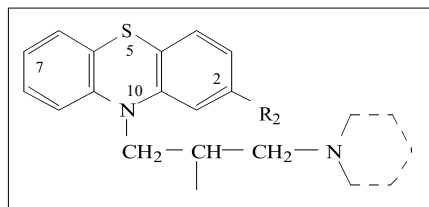
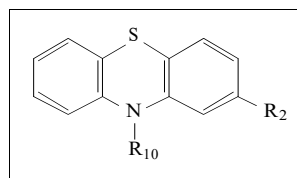


Figure 12-1 : Structure générale des phénothiazines

Classification

Il existe des dérivés à chaîne aliphatique (chaîne dipropylamine) et les dérivés à chaîne hétérocyclique.



| DENOMINATION COMMUNE                               | R <sub>10</sub>   | R <sub>2</sub>  |
|--|---|---|
| <i>chlorpromazine</i>                              | $\text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{N} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$                 | Cl  |
| <i>acépromazine</i>                                | " "   | $\begin{matrix} \text{C} - \text{CH}_3 \\    \\ \text{O} \end{matrix}$          |
| <i>propiomazine</i><br>= <i>propionylpromazine</i> | " "   | $\begin{matrix} \text{C} - \text{C}_2\text{H}_5 \\    \\ \text{O} \end{matrix}$ |
| <i>lévomépromazine</i>                             | $\text{CH}_2 - \text{CH}(\text{CH}_3) - \text{CH}_2 - \text{N} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$      | OCH <sub>3</sub>  |
| <i>métopimazine</i>                                | $\text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{N} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix} - \text{CONH}_2$ | SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>   |

Figure 12-2 : Principaux représentants des neuroleptiques phénothiaziniques

Le chef de file historique est la *chlorpromazine* ; une trentaine de représentants sont utilisés en médecine humaine et vétérinaire. Le composé le plus important et pratiquement l'unique en médecine vétérinaire est l'**acépromazine** (figure 12-2). La *lévomépromazine* est également parfois employée.

Propriétés physiques et chimiques

Les phénothiazines sont **liposolubles**. Leur chaîne latérale azotée (amine tertiaire) leur confère un caractère **basique** qui permet la préparation de sels. Les plus utilisés sont des sels hydrosolubles ; le sel d'acépromazine est un maléate acide (HOOC-CH=CH-COO<sup>-</sup>).

Elles sont sensibles à l'oxydation, ce qui conduit à des composés inactifs, notamment des sulfoxydes. Aussi, elles sont conservées en emballages qui les protègent de la lumière, dans des flacons ou des ampoules colorés.

### 1.1.2. Les butyrophénones

Structure générale

Les butyrophénones sont des cétones aromatiques qui possèdent en commun (figure 12-3) :

- une chaîne latérale à quatre atomes de carbone (butyle) terminée par une **structure azotée** hétérocyclique,
- un atome de **fluor** en position para de cette chaîne latérale.

Les différences structurales portent principalement sur les substituants portés par l'azote de la chaîne latérale.

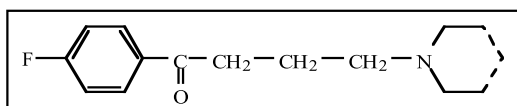


Figure 12-3 : Structure générale des butyrophénones

Classification

Les butyrophénones sont peu nombreuses aussi bien en médecine humaine que vétérinaire. Le composé le plus important en médecine vétérinaire est l'**halopéridol** (figure 12-4).

| DENOMINATION COMMUNE | R |
|----------------------|---|
| <i>halopéridol</i>   |   |
| <i>dropéridol</i>    |   |
| <i>azapérone</i>     |   |

Figure 12-4 : Principaux représentants des butyrophénones

Propriétés physiques et chimiques

Les butyrophénones sont **liposolubles**. L'amine tertiaire leur confère un caractère **basique**.

### 1.1.3. Les benzamides substituées

Les benzamides substitués sont des isostères (isomères stéréospaciaux) des butyrophénones, d'où un comportement pharmacologique en partie voisin (figure 12-5). Cette classe compte un dérivé majeur chez l'homme, le *sulpiride*.

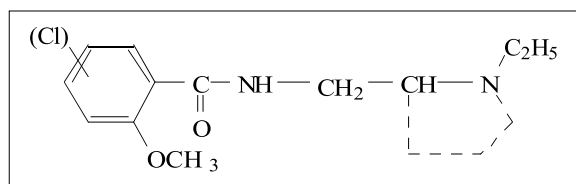


Figure 12-5 : Structure générale des benzamides substituées

## 1.2. Pharmacologie

### 1.2.1. Pharmacocinétique

#### *Phénothiazines*

Le devenir des phénothiazines est celui de bases faibles liposolubles. Leur résorption orale et parentérale est toujours rapide et complète, compte tenu des bases ou des sels ionisables utilisés en médecine vétérinaire. Leur distribution est intracellulaire (comme toutes les bases faibles liposolubles). Leur liposolubilité explique leur affinité pour le système nerveux central.

Les biotransformations sont assez intenses : oxydations en position 3 et 7, et surtout de l'atome de soufre hétérocyclique, ce qui conduit à des sulfoxydes, puis à des sulfones ; les sulfoxydes conservent une certaine activité biologique, environ le dixième du composé parental, les sulfones sont pratiquement dénuées de toute activité. Ces oxydations sont complétées de glucuroconjugaisons.

L'élimination se fait par voie urinaire et biliaire, en majeure partie sous forme de métabolites.

#### *Butyrophénones et benzamides*

Leur profil pharmacocinétique est similaire à celui des phénothiazines. Elles sont cependant **plus rapidement éliminées de l'organisme que les phénothiazines** et ont des **demi-vies plus brèves**.

### 1.2.2. Pharmacodynamie

#### *Activité et mécanisme d'action*

D'une manière générale, les neuroleptiques agissent sur plusieurs types de récepteurs dans le système nerveux central ou périphérique, mais sont surtout des **antidopaminergiques D<sub>1</sub> et D<sub>2</sub>**.

#### La dopamine au niveau central

Schématiquement, les grandes voies dopaminergiques centrales (figure 12-6) ont une origine mésencéphalique et se projettent vers :

- le cortex, dans le faisceau *méso-cortical* qui joue un rôle stimulant dans l'éveil, l'attention, l'acuité somesthésique,
- le système limbique dans le faisceau *méso- limbique* qui intervient dans la mémoire, l'apprentissage, l'émotivité et l'agressivité,
- les corps striés constitué par le faisceau ou la "boucle" *nigro-strié*, qui fait partie du système extra-pyramidal, avec un rôle modulateur dans le contrôle de la motricité,

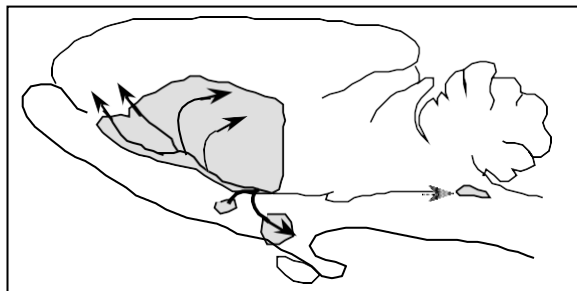


Figure 12-6 : Schéma des voies dopaminergiques centrales (les flèches représentent les projections dont le médiateur est la dopamine ; les zones grisées figurent les noyaux riches en dopamine).

- l'hypothalamus, dans le faisceau *tubéro-infundibulaire* qui contrôle la thermorégulation (aire pré-optique) et la libération de plusieurs hormones (prolactine, GH et TSH).
- enfin le bulbe dans l'*area postrema*, relais dans le déterminisme des vomissements d'origine humorale ou psychique.

### L'activité neuroleptique

Les principaux effets des antidopaminergiques se déduisent de ces notions (tableau 12-1).

|                       |   |
|-----------------------|---|
| Cortex                | <b>Sédation</b> dose-dépendante. <b>Pas d'analgésie.</b><br>Dépression de la motricité volontaire<br><b>Ataxie</b> et maintien de la posture (catalepsie)<br>Dépression légère de la somesthésie (sensations émoussées)<br>Potentialisation des effets des autres dépresseurs |
| Système limbique      | Dépression de l'émotivité, de l'agressivité<br><b>Action déconditionnante</b>   |
| Hypothalamus et bulbe | Diminution des réactions végétatives aux agressions, indifférence   |

Tableau 12-1 : Caractéristiques principales de l'activité neuroleptique

### Interactions avec d'autres récepteurs

Secondairement, les neuroleptiques, surtout les phénothiazines, bloquent d'autres récepteurs mais pas toujours avec la même affinité, d'où quelques différences d'activité entre les molécules et selon la dose. Par ordre d'importance décroissante, les neuroleptiques sont :

- **anti- $\alpha_1$ -adrénergiques,**
- parasympatholytiques,
- antisérotoninergiques,
- plus rarement anti-histaminiques H<sub>1</sub>.

Cette affinité importante pour de nombreux récepteurs concerne surtout le chef de file historique des phénothiazines, la chlorpromazine, d'où son nom déposé, Largactil ® (large action).

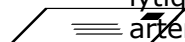


Les butyrophénones sont des **antidopaminergiques plus purs** qui présentent moins d'affinité pour les autres récepteurs.

*Effets secondaires*

Les effets secondaires, indésirables ou bénéfiques, dérivent de leurs actions pharmacodynamiques (cf. tableau 12-2).

Les effets secondaires les plus gênants, surtout dus aux phénothiazines, sont les effets **cardio-vasculaires**. L'action  $\alpha_1$ -lytique entraîne une **vasodilatation**, d'où une chute de la pression artérielle, mal compensée car la barosensibilité est aussi déprimée.



Certaines substances comme l'*acépromazine* ont une action dépressive directe sur le myocarde et provoquent une **hypotension** encore plus marquée. Cet effet hypotenseur oblige à limiter les doses d'*acépromazine* notamment, en préanesthésie,



surtout en cas d'utilisation conjointe de barbituriques. A faible dose en effet (0,05 mg/kg), l'action est essentiellement antidopaminergique. L'effet  $\alpha_1$ -lytique n'apparaît qu'en augmentant la dose administrée.

Les neuroleptiques peuvent entraîner une **hypothermie**, liée à une dépression directe des centres thermorégulateurs, parfois importante chez les petits animaux à cause de la surface cutanée d'échange plus grande proportionnellement à leur poids. On y veillera en anesthésie, surtout si d'autres agents hypothermisants sont employés.

La galactorrhée, liée à une stimulation de la sécrétion de prolactine, n'est gênante que chez les femelles en cours de tarissement.

Certains effets secondaires bénéfiques sont exploités dans le développement de composés à action **antidopaminergique périphérique**, donc incapables de franchir la barrière hémato-méningée et dépourvus d'action neuroleptique. Ainsi le **métoclopramide**, avec des effets centraux légers, ou la dompéridone, sans effet central, sont des **gastrocinétiques** à activité anti-émétique (chapitre 3).

|                            |   |
|----------------------------|---|
| Action antidopaminergique  | Hypothermie<br>Ataxie (syndrome extra-pyramidal)<br>Dépression de la baro- et de la chémosensibilité<br>Galactorrhée<br>Effet anti-émétique |
| Action $\alpha_1$ -lytique | Vasodilatation, <b>hypotension</b><br>Protrusion pénienne mais blocage de l'éjaculation (étalon surtout)                                    |
| Action anticholinergique   | Tachycardie<br>Tarisement des sécrétions<br>Dépression de la miction<br>Effet antidiarrhéique (spasmolytique)                               |

Tableau 12-2 : Principaux effets secondaires des neuroleptiques.

## 1.3. Thérapeutique

### 1.3.1. Indications

Les indications des neuroleptiques sont rassemblées dans le tableau 12-3.

|                  |  |
|------------------|--|
| Tranquillisation | <b>Contention</b> , transport<br><b>Manipulation</b> , traitements, prélèvements<br>Troubles du comportement :<br>- lutte contre les conditionnements gênants<br>- stress de transport et caudophagie (porc) |
| Anesthésie       | Prémédication<br><b>Neuroleptanalgsie</b>  |
| Vomissements     |  |

Tableau 12-3 : Indications d'emploi des neuroleptiques.

La **tranquillisation** permet toute manipulation susceptible d'engendrer une réaction agressive, gênante voire dangereuse, de

la part de l'animal : prélèvement, traitement, petite chirurgie, etc...

Les actions sédatives et déconditionnantes sont mises à profit dans la correction de certains troubles du comportement. Les butyrophénones sont utilisées comme **antiproductifs** (traitement de l'agressivité, des animaux phobiques ou anxieux). Les benzamides, à faible dose, sont utilisés comme antidépresseurs (dépression).

∠ En chirurgie, on emploie les neuroleptiques en **préanesthésie** (ou prémédication anesthésique), pour potentialiser l'action des anesthésiques et en réduire les doses.

∠ Les neuroleptiques sont également utilisés en anesthésie en association uniquement avec un analgésique central (morphinique) ; c'est la **neuroleptanalgie**.

### 1.3.2. Formes pharmaceutiques

Il existe deux types de formes pharmaceutiques :

- des formes orales : comprimés, granulés, dragées, gouttes,
- des solutions injectables :
  - des solutions aqueuses de sels (maléate d'acépromazine, chlorhydrate de propiomazine, de métopimazine),
  - des solutions organiques de bases (lévomépromazine, chlorpromazine, halopéridol, azapéronne).

| Principe actif         | Nom déposé           | Dose (mg . kg <sup>-1</sup> . j <sup>-1</sup> )            |
|------------------------|----------------------|--|
| <i>acépromazine</i>    | Calmivet, Vétranquil | 0,05 - 0,5 (petits animaux)<br>0,05 - 0,2 (grands animaux) |
| <i>chlorpromazine</i>  | Largactil (H)        | 1  |
| <i>lévomépromazine</i> | Nozinan (H)          | 1  |
| <i>métopimazine</i>    | Vogalène (H)         | 0,25 (inj.) - 0,5 (oral)                                   |

Tableau 12-4 : Principales phénothiazines neuroleptiques commercialisées en médecine humaine et vétérinaire avec leurs doses usuelles.

| Principe actif     | Nom déposé    | Dose (mg . kg <sup>-1</sup> . j <sup>-1</sup> ) |
|--------------------|---------------|---|
| <i>halopéridol</i> | Haldol (H)    | 0,1 - 0,5 oral (chien, chat)                    |
| <i>dropéridol</i>  | Droleptan (H) | 1 IV, IM (chien, chat)                          |
| <i>azapéronne</i>  | Stresnil      | 2 IM (porc)                                     |

Tableau 12-5 : Principales butyrophénones commercialisées en médecine humaine et vétérinaire avec leurs doses usuelles.

### 1.3.3. Effets indésirables et toxiques

∠ L'effet le plus redoutable est l'**hypotension**, surtout avec l'**acépromazine** ; aussi l'acépromazine doit être utilisée à dose réduite, notamment chez les animaux **âgés** ou atteints d'insuffisance hépato-rénale.

Les phénothiazines sont parfois à l'origine d'intolérances locales au point d'injection après administration intramusculaire. L'emploi simultané d'antiparasitaires organo-phosphorés est

contre-indiqué car les phénothiazines sont susceptibles d'en potentialiser les effets anticholinestérasiques.

Les effets secondaires des butyrophénones sont au contraire très réduits.

### 1.3.4. Résidus

L'azapérone est le seul neuroleptique qui ait fait l'objet d'une évaluation toxicologique des résidus. Des LMR ont été fixées, mais seulement pour les porcins. L'acépromazine, autrefois largement utilisée chez les animaux de production n'a pas fait l'objet d'une évaluation toxicologique des résidus et se trouve ipso facto interdit chez les animaux de production, ce qui n'est pas sans poser de problèmes, notamment chez les bovins, puisqu'il n'existe aucun tranquillisant majeur disponible sur le marché pour la voie orale.

**Annexe I**

| Substance | Espèces | Muscle | Foie | Rein | Graisse | Lait |
|-----------|---------|--------|------|------|---------|------|
| Azapérone | porcins | 100    | 100  | 100  | 100     |      |

## 2. TRANQUILLISANTS MINEURS

Les tranquillisants mineurs exercent des propriétés sédatives légères, et peuvent être anxiolytiques ou myorelaxantes ; elles appartiennent à des familles chimiques très diverses :

- les benzodiazépines,
- les bromures,
- les myorelaxants.

### 2.1. Benzodiazépines

Les benzodiazépines constituent la classe de tranquillisants mineurs la plus nombreuse offrant une diversité d'actions considérable en médecine humaine, pouvant être hypnotiques, sédatives, anticonvulsivantes, anxiolytiques, ou encore myorelaxantes.

#### 2.1.1. Pharmacie chimique

##### Structure générale

Les benzodiazépines résultent de la condensation d'un noyau diazépine avec un noyau phényle (figure 12-7). Le *diazépam* comporte un substituant phényle complémentaire, analogue à celui rencontré dans le *phénobarbital*.

##### Classification

Les benzodiazépines comprennent un très grand nombre de représentants dont la plupart ne sont utilisés qu'en médecine humaine. Les deux plus utilisés en médecine vétérinaire sont le **diazépam** (figure 12-7) et le **zolazépam**, plus accessoirement le *madapolam* ou le *brotizolam*.

Propriétés  
physiques et  
chimiques

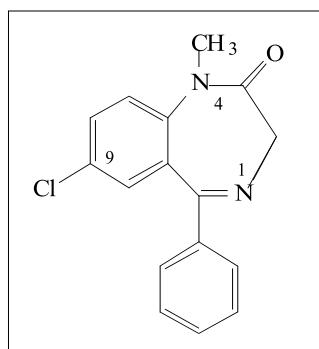


Figure 12-7 : Structure du *diazépam*

Sous forme de base, elles sont liposolubles. Le noyau azoté leur confère un caractère **basique**. Certains composés, comme le *clorazépate*, ont un caractère amphotère par la présence simultanée de fonctions acides (fonction carboxylique).

### 2.1.2. Pharmacocinétique

En tant que bases faibles liposolubles, les benzodiazépines ont une résorption orale et parentérale rapide et complète ainsi qu'une distribution intracellulaire, notamment dans le système nerveux central.

En réalité, il existe des différences considérables de comportement pharmacocinétique selon les composés. Chez l'animal, des données pharmacocinétiques précises ne sont disponibles que pour le *diazépam*, le *zolazépam* et le *brotizolam*.



La **demi-vie plasmatique** du *diazépam* est **brève chez le chien**, de l'ordre de 30 minutes, ce qui oblige lors de convulsions à renouveler fréquemment les administrations, toutes les demi-heures environ. Elle est en revanche plus longue chez le chat, de l'ordre de 2 heures.

### 2.1.3. Pharmacodynamie

Mécanisme  
d'action

Les benzodiazépines sont des **agonistes du GABA** sur le récepteur GABA<sub>A</sub>, favorisant l'ouverture du canal à chlorure, donc hyperpolarisant les membranes.

Leurs effets en réalité varient considérablement selon les molécules et les doses, d'où de nombreuses utilisations particulières.

Cet effet renforce les circuits inhibiteurs centraux et spinaux. Ces substances dépriment cependant peu le tonus musculaire, sauf les plus actives comme le *diazépam* qui interfèrent aussi avec la glycine des cellules de Renshaw.

Il existe au moins deux sites spécifiques de fixation (sites accepteurs) pour les benzodiazépines. L'un de ces sites est considéré comme un récepteur aux benzodiazépines à part entière ; plusieurs ligands ont été isolés, certains de structure analogue aux benzodiazépines (d'origine alimentaire et peut-être synthétisés in situ), d'autres de conformation spatiale voisine ( $\beta$ -carboline, porphyrines, diazepam-binding-inhibitor [DBI]). Ainsi, il pourrait exister des substances endogènes, anxiogènes ou dépressives ainsi que des anxiolytiques internes (adénosine, autres purines). Malgré ces progrès, on n'explique toujours pas pourquoi, parmi les benzodiazépines, une molécule est plutôt anxiolytique,



l'autre plutôt sédatif, etc... Les différences pharmacocinétiques n'expliquent pas tout.

*Effets secondaires*

Les benzodiazépines exercent très peu d'effets secondaires chez l'animal, à l'exception de réactions convulsives paradoxales (lapin ?).

### 2.1.4. Thérapeutique

*Indications*

Les principales indications des benzodiazépines en médecine vétérinaire sont :

- **les convulsions** (cf. chapitre 10),
- **la préanesthésie** (mais elles n'ont pas d'effet analgésique),
- **la correction des troubles du comportement,**
- **l'anorexie** ; certaines benzodiazépines ont un effet orexigène et stimulent l'appétit ; c'est le cas du *diazépam* à faible dose notamment chez le chat, ou encore du *brotizolam*.

|                          |                                       |
|--------------------------|---------------------------------------|
| Anticonvulsivant         | <i>diazépam</i>                       |
| Préanesthésie            | <i>diazépam, midazolam, zolazépam</i> |
| Troubles du comportement | <i>diazépam</i>                       |
| Stimulation de l'appétit | <i>diazépam, brotizolam</i>           |

Tableau 12- 6: Indications d'emploi des benzodiazépines.

*Formes pharmaceutiques*

Les formes pharmaceutiques sont variées (tableau 12-7) :

- orales , comprimés, gélules,
- rectales, suppositoires, solutions organiques pour le traitement d'urgence des états convulsifs,
- injectables, solutions organiques de bases : *diazépam, zolazépam* (associé à la *tilétamine* dans la même spécialité).

Les solutions organiques de *diazépam* sont à base de propylèneglycol. L'insolubilité du *diazépam* dans l'eau interdit le mélange des solutions organiques avec les solutions aqueuses salées ou glucosées utilisées en perfusion.

| Principe actif           | Nom déposé               | Dose (mg . kg <sup>-1</sup> . j <sup>-1</sup> ) |
|--------------------------|--------------------------|---|
| <b><i>Diazépam</i></b>   | Diazépam TVM, Valium (H) | 0,1 - 2 IV                                      |
| <b><i>Zolazépam</i></b>  | in Zolétil               |   |
| <b><i>Brotizolam</i></b> | Médérantil               | 0,002 (IV stricte, b ovins)                     |
| <i>midazolam</i>         | Hypnovel (H)             |   |
| <i>lorazépam</i>         | Témesta (H)              |   |
| <i>nitrazépam</i>        | Mogadon (H)              |   |
| <i>clorazépate</i>       | Tranxène (H)             |   |
| <i>clobazam</i>          | Urbanyl (H)              |   |
| <i>chlordiazépoxyde</i>  | Librium (H)              |   |

Tableau 12-7 : Principales benzodiazépines commercialisées en médecine humaine et vétérinaire avec leurs doses usuelles.

*Toxicité*

La toxicité des benzodiazépines est négligeable. Leur indice thérapeutique est très élevé ; celui du *diazépam* est **supérieur à 400**.

Chez le chien, lors d'administration intraveineuse de *diazépam*, on observe assez souvent une hypersalivation transitoire sans gravité.

## 2.2. Bromures

### 2.2.1. Pharmacie chimique

Les ions *bromures* sont employés en thérapeutique sous forme de deux sels, le sel de sodium NaBr et le sel de potassium KBr. Ce sont des poudres très hydrosolubles ; le sel de potassium est particulièrement hygroscopique.

### 2.2.2. Pharmacocinétique

La pharmacocinétique des ions bromures est en partie superposable à celle des ions chlorures. Leur résorption orale et parentérale, par filtration par les canaux ioniques, est rapide et complète. La distribution est exclusivement extracellulaire, à l'exception de leur pénétration dans les globules rouges. Ils franchissent lentement la barrière hémato-méningée au niveau des plexus choroïdes (par transport actif) et se retrouvent ainsi dans le cerveau et le liquide céphalorachidien. Ils franchissent également la barrière placentaire.

Ils sont éliminés par filtration glomérulaire rénale et sont réabsorbés dans les tubules (réabsorption active). Leur vitesse d'élimination dépend étroitement des ions chlorures dans l'organisme. A cause de phénomènes de compétition de réabsorption tubulaire active avec ces ions, la demi-vie plasmatique des *bromures* est longue, de plusieurs jours, 12 jours chez l'homme, 3 jours chez le rat.

### 2.2.3. Pharmacodynamie

Les ions bromures exercent une action sédatrice par compétition vis-à-vis des ions chlorures, ce qui entraîne dans le système nerveux central une hyperpolarisation et une stabilisation membranaires.

### 2.2.4. Thérapeutique

#### *Indications*

Seule l'activité sédatrice est recherchée, pour calmer les ardeurs génésiques des taureaux et les troubles comportementaux en stabulation. Le bromure de potassium est parfois associé aux anti-épileptiques chez le chien pour compléter leurs effets (20 à 30 mg/kg).

#### *Formes pharmaceutiques*

Les bromures entrent dans quelques spécialités pharmaceutiques vétérinaires. Ils étaient surtout incorporés sous forme de matières premières dans les aliments du bétail, à la dose moyenne de 5 g / 100 kg PV, ce qui correspond entre 10 et 20 g par bovin pendant 4 à 5 jours de suite. Aucune LMR n'a été requise pour les bromures chez les espèces animales de rente. Cependant l'absence de spécialités pharmaceutiques vétérinaires chez les bovins rend très difficile leur utilisation.

#### *Toxicité*

La toxicité est surtout chronique, par ingestion prolongée de bromures incorporés à trop fortes doses directement dans la ration des animaux. Ces accidents de "bromisme" se traduisent cliniquement, après un temps de latence prolongé jusqu'à une dizaine de jours, par des signes nerveux, incoordination motrice, décubitus.

Le bromure de potassium partage la toxicité aiguë cardiaque bien connue des ions potassium.

## 2.3. Myorelaxants

Les myorelaxants produisent un **relâchement musculaire strié** important. Cependant, à cause de leur action centrale à forte dose, ils exercent aussi un effet sédatif léger. Ce sont des agonistes du GABA et surtout de la glycine. Certains, comme la *chlormézanone*, le *baclofène*, la *méphénésine* et le *thiocolchicoside*, ont une action limitée au GABA et sont peu utilisés chez l'animal. Ils agissent en particulier sur les réseaux d'interneurones spinaux et provoquent ainsi une relaxation des muscles contractés, en respectant le tonus musculaire de base. L'animal peut rester debout.

Les myorelaxants d'action plus large interfèrent avec la glycine, médiateur de la cellule de Renshaw, responsable du rétrocontrôle médullaire du tonus musculaire. Ils provoquent donc un **couchage progressif de l'animal**, dans de bonnes conditions, par suppression du tonus musculaire de base. Ils sont utiles en **préanesthésie des grands animaux**. C'est le cas de la **guaïfénésine**.

|   |
|---|
| <p>Couchage et/ou anesthésie des grands animaux (<i>guaïfénésine</i>)</p> <p>Lutte contre les contractures musculaires toniques et/ou spastiques</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- traumatisme ou compression médullaire <i>chlormézanone</i></li> <li>- crampes musculaires (animaux de sport) <i>chlormézanone</i></li> <li>- tétanos, intoxications par les convulsivants <i>diazépam</i></li> </ul> <p>Sédation, correction des troubles du comportement (<i>trimétozine, méprobamate</i>)</p> |
|---|

Tableau 12-8 : Principales indications des myorelaxants.

| $\text{H}_2\text{N}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{O}-\text{CH}_2-\overset{\text{C}_3\text{H}_7}{\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}}-\text{CH}_2\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}_2$ |             |   |
|--|-------------|---|
| Principe actif   | Nom déposé  | Dose (mg . kg <sup>-1</sup> . j <sup>-1</sup> ) |
| <i>méprobamate</i>   | Equanil (H) | 10 - 20   |

Figure 12-8 : Principaux représentants des carbamates et leurs présentations pharmaceutiques.

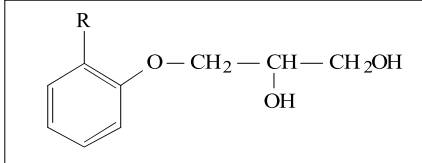
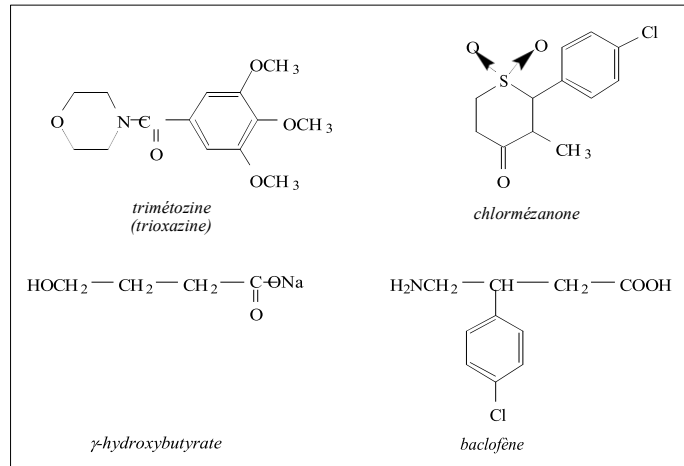
|       |                     |   |
|---|---------------------|---|
| DENOMINATION COMMUNE  | R                   |   |
| <i>guaïfénésine</i><br>= <i>gaïacolate de plicéryle</i><br>= <i>éther glycérogaïacolé</i> | CH <sub>3</sub>     |   |
| <i>méphénésine</i>  | OCH <sub>3</sub>    |   |
| Principe actif  | Nom déposé          | Dose (mg . kg <sup>-1</sup> . j <sup>-1</sup> ) |
| <i>guaïfénésine</i><br><i>méphénésine</i>   | in Décontractyl (H) | 90-120 IV                                       |

Figure 12-9 : Principaux représentants des esters du crésol et du gaïacol et leurs présentations pharmaceutiques.

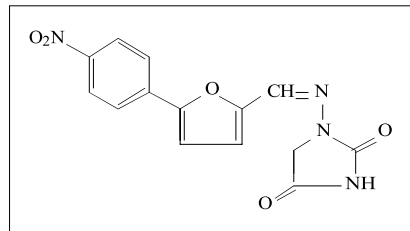


| Principe actif                  | Nom déposé    | Dose (mg . kg <sup>-1</sup> . j <sup>-1</sup> ) |
|---------------------------------|---------------|---|
| <i>trimétozine (trioxazine)</i> | Relazine      | 20 - 25   |
| <i>chlormézanone</i>            | Trancopal (H) | 5 - 10  |
| <i>thiocolchicoside</i>         | Coltramyl (H) |   |
| <i>γ-hydroxybutyrate</i>        | Gamma-OH (H)  | 60 - 100  |
| <i>baclofène</i>                | Liorésal (H)  | 0,25 - 1,25                                     |

Figure 12-10 : Myorelaxants divers.

Le *dantrolène* se distingue en agissant directement sur la cellule musculaire, en inhibant la libération du calcium par le réticulum (figure 12-11). Il est rarement utilisé en médecine vétérinaire.

Tous ces composés présentent une très faible toxicité.



| Principe actif    | Nom déposé   | Dose (mg . kg <sup>-1</sup> . j <sup>-1</sup> ) |
|-------------------|--------------|---|
| <i>dantrolène</i> | Dantrium (H) | 1 - 5   |

Figure 12-11 : Le dantrolène

## Résumé

### Principaux dérivés

- phénothiazines : *acépromazine*
- butyrophénones : *halopéridol*
- benzodiazépines : *diazépam, zolazépam*

### Principaux caractères structuraux et physico-chimiques

- base faibles liposolubles.
- bonne stabilité

### Pharmacocinétique

Résorption rapide et complète (toutes voies, y compris rectale)

Diffusion rapide dans SNC, distribution intracellulaire

Élimination rénale lente (acépromazine), plus rapide (butyrophénones), très rapide (diazépam chez le chien)

Durée d'action :

- acépromazine 3 à 4 h
- diazépam 2h (chien), 6h (chat)

### Pharmacodynamie

- phénothiazines :
  - principalement antidopaminergiques D1 et D2, secondairement, parasympholytiques,  $\alpha_1$ -lytiques, antisérotoninergiques, anti-histaminiques H<sub>1</sub>
  - sédation dose-dépendante, ataxie, hypothermie, hypotension dose-dépendante, pas d'analgésie, galactorrhée
- butyrophénones : antidopaminergiques D1 et D2. Effets similaires.
- *diazépam* : agonistes du GABA
  - désinhibition
  - grande sécurité d'emploi, indice thérapeutique > 400

### Indications

- phénothiazines, butyrophénones : préanesthésie (prémédication, neuroleptanalgie), tranquillisation (contention, manipulations, transport), antivomitifs
- benzodiazépines : préanesthésie (prémédication, neuroleptanalgie), anticonvulsivants, stimulation de l'appétit

## Pour en savoir plus :

BREARLEY J.C. Morphine and acepromazine premedication in cats. *J Vet Anaesth*, 1993,**20**:35-36.

BUCKHOLD D.K., ERICKSON H.H., LUMB W.V. Cardiovascular response to fentanyl-droperidol and atropine in the dog. *Am J Vet Res*, 1977,**38**: 4,479-482.

DANTZER R. New aspects of the use of tranquilizers in animal husbandry, with particular reference to pigs. *Vet Sci Commun*, 1977,**1**: 2,161-169.

FARVER T.B., HASKINS S.C., PATZ J.D. Cardiopulmonary effects of acepromazine and of the subsequent administration of ketamine in the dog. *Am J Vet Res*, 1986,**47**:3,631-635.

GLEN J.B. Neuroleptanalgesia in the dog. *Vet Annual*, 1973,**14**,156-159.

MUTOH T., NISHIMURA R., SASAKI N. Effects of medetomidine-midazolam, midazolam-butorphanol, or acepromazine-butorphanol as premedicants for mask induction of anesthesia with sevoflurane in dogs. *Am J Vet Res*, 2002,**63**:7,1022-1028.

REID J., NOLAN A.M. Pharmacokinetics of propofol in dogs premedicated with acepromazine and maintained with halothane and nitrous oxide. *J Vet Pharmacol Ther*, 1993,**16**: 4,501-505.

SMITH J.A., GAYNOR J.S., BEDNARSKI R.M., MUIR W.W. Adverse effects of administration of propofol with various preanesthetic regimens in dogs. *J Am Vet Med Assoc*, 1993,**202**:7,1111-1115.

SOBTI V.K., KHUSHPALINDER S., BANSAL P.S., NARINDER S., RATHOR S.S. Haloperidol as a pre-mediant for thiopental anaesthesia in the dog. *J Vet Med. Series A*, 1990,**37**:3,170-173.

TAYLOR P.M., HERRTAGE M.E. Evaluation of some drug combinations for sedation in the dog. *J Small Anim Practice*, 1986,**27**: 5,325-333.

WAECHTER R.A. Unusual reaction to acepromazine maleate in the dog. *J Am Vet Med Assoc*, 1982,**180**: 1,73-74.