



Institut des  
Sciences  
Vétérinaires- Blida

Université Saad  
Dahlab-Blida 1-



Projet de fin d'études en vue de l'obtention du  
**Diplôme de Docteur Vétérinaire**

**La curarisation en anesthésie gazeuse  
chez les carnivores**

Présenté par  
**CHALABI Nesrine**  
**ABBAD Ikram Fella**

**Devant le jury :**

<b>Président:</b>	DJOUDI M.	MCB	ISVB
<b>Examineur :</b>	YAHIMI A.K.	MCB	ISVB
<b>Promoteur :</b>	BELALA R.	MCA	ISVB

**Année : 2019/2020**

## **Remerciements**

**A notre cher promoteur Dr BELALA Redha**

En acceptant de diriger ce travail, vous nous avez signifié par la même occasion votre confiance. Homme de science réputé et admiré par tous, nous avons été très impressionnés par votre simplicité, votre disponibilité malgré vos multiples occupations. Nous avons été également comblés par vos qualités humaines, par les enseignements de qualité dont nous avons bénéficiés à vos côtés. Vos qualités intellectuelles et vos connaissances larges et toujours d'actualité font de vous un modèle souhaité par tout élève. Veuillez trouver ici, l'expression de nos sincères remerciements et notre profonde gratitude.

**A notre examinateur Dr DJOUDI**

C'est un grand privilège de vous compter dans notre jury de projet de fin d'étude. Vous nous faites un très grand honneur en acceptant de juger ce modeste travail. Veuillez trouver ici l'expression de notre profonde gratitude. Sincères remerciements.

**A notre examinateur Dr YAHIMI**

Vous nous avez fait l'honneur de compter dans notre jury de projet de fin d'étude. Votre courage, votre grande amitié pour vos étudiants, vos qualités d'hommes de science, votre enthousiasme et votre savoir à transmettre ont été l'admiration de tous. Veuillez accepter nos sincères remerciements.

**A Dr MOKRANI Louiza**

Vous faites partie des personnes qui m'ont le plus marqué dans mon parcours, admirer par votre méthode à transmettre votre savoir et ébloui par la positivité que vous faites répandre autour de vous. Vous m'avez comblé par votre soutien et votre aide et par des façons, parfois directe et souvent indirecte, vous m'avez encouragé et poussé à progresser davantage. Une personne digne de ce métier. Veuillez accepter docteur mes sincères remerciements.

Aux enseignants de l'institut vétérinaire

Il vous revient le mérite de nous avoir prodigué un enseignement profitable, veuillez accepter nos remerciements les plus sincères.

## Dédicaces

**Moi CHALABI Nesrine je dédie de travail,**

**A ma très chère maman Nabila Mina,** tous les mots du monde se sauraient exprimer, l'immense amour que je te porte, ni la profondeur gratitude que je te témoigne pour tous les efforts et sacrifices que tu n'as cessé de consentir mon instruction et mon bien-être. C'est à travers tes encouragements, tes conseils et ton soutien même dans tes moments les plus difficiles que je me suis réalisée. J'espère avoir répondu aux espoirs que tu as fondée en moi. Je te rends hommage par ce modeste travail en guise de la reconnaissance éternelle et de mon amour infini. Que le protecteur te garde et te procure santé, bonheur et longue vie.

**A mon très cher papa Ahmed,** Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour et le respect que j'ai toujours eu pour toi. Ce travail est le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation. Que dieu te garde et te procure santé, bonheur et longue vie.

**A mes chers et adorable sœurs et frères Lydia, Lyna, Imane, Nourhane, Mohamed, Hamza et Islem,** vous avez toujours été là pour moi, un soutien inestimable, que notre amour fraternel nous aide à regarder davantage dans la même direction Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.

**Moi ABBAD Wafa Ikram, je dédie ce travail,**

A mon cher papa que j'aime et ma chère maman que j'adore, vous qui aviez été et resterez mon modèle, vous qui m'aviez enseigné les bon principes et valeurs, je vous remercie de m'avoir toujours guidé dans le bon chemin et de m'avoir donné des repères infaillibles. Vos efforts en tout genre n'ont pas été en vains. Que Dieu vous accorde santé et longue vie inshalah

A mes frères et sœurs qui m'ont toujours accompagné. Sans oublier mon bijou nada.

## Résumé

Pour une meilleure prise en charge des patients malades qui doivent subir un acte chirurgical, une bonne maîtrise de l'anesthésie et une large connaissance des différents agents destinés à cette spécialité sont importantes. Parmi la large variété de ces agents « les curares », qui sont des myorelaxants à posologie adaptée, permettent d'introduire une paralysie musculaire contrôlée cherchée dans certains actes chirurgicaux mais qui exige une surveillance bien précise. Deux classes sont distinctes par leur mode d'action polarisant ou non polarisant, ces derniers étant facilement antagonisables sont les plus utilisés. Chez l'espèce canine, l'association des agents curarisants à l'anesthésie gazeuse permet une meilleure qualité chirurgicale et temps opératoire réduit. Bien que l'utilisation des curares en médecine humaine soit fréquente ; reste en médecine vétérinaire très limitée.

## **Abstract**

For better management of sick patients who need to undergo surgery, a good mastery of anesthesia and a broad knowledge of the various agents intended for this specialty are important. Among the wide variety of these agent's "curare's", which are muscle relaxants with adapted dosage, allow to introduce controlled muscle paralysis look in certain surgical procedures but that requires precise monitoring. Two classes are distinct not their polarizing or non-polarizing mode of action, the latter being easily antagonized are the most used. In the canine species, the combination of curarizing agents with gas anesthesia allows for better surgical quality and reduced operating time. Although the use of curare's in human medicine is common; remains in very limited veterinary medicine

## Table de matières

Résumé .....	VI
Abstract .....	VII
Table des abréviations .....	XI
Introduction .....	1
CHAPITRE 1 : L'anesthésie générale en médecine vétérinaire .....	3
1. Définitions et notions .....	3
2. Types d'anesthésie générale .....	4
2.1. Anesthésie gazeuse .....	4
2.2. Anesthésie fixe .....	5
3. Mode d'action .....	6
4. Stade d'anesthésie .....	6
5. Consultation préanesthésique .....	7
5.1. Examen physique .....	7
5.2. Examen complémentaire .....	8
5.3. Classification ASA du statut physiologique .....	8
5.4. Consentement éclairé du propriétaire .....	8
6. Choix du Protocole .....	9
7. Préparation du matériel et de l'animal .....	10
7.1. Matériel .....	10
7.2. Animal .....	11
8. Déroulement (Etapas) de l'anesthésie générale .....	12
8.1. Prémédication .....	13
8.2. L'anesthésie .....	15
8.2.1 induction .....	15
8.2.1.1 Agents volatiles .....	16
8.2.1.2 Agents injectables .....	18
8.2.2 Entretien .....	18
8.2.2.1 Entretien avec des agents volatiles .....	18

8.2.2.2 Entretien avec des agents injectables .....	18
8.2.3 Réveil .....	20
9. Monitoring .....	20
10. Complication et mortalité .....	21
CHAPITRE 2 : La curarisation .....	22
1. Histoire des curares .....	22
2. Physiologie de la jonction neuromusculaire .....	24
2.1. Micro anatomie de la jonction neuromusculaire .....	24
2.2. La transmission neuromusculaire normale .....	25
3. Principe des curares .....	27
4. Mécanisme d'action des curares .....	27
4.1. Action des curares dépolarisants .....	27
4.2. Action des curares non dépolarisants .....	28
5. Bloc neuromusculaire .....	28
5. Séquence du bloc neuromusculaire .....	28
6. pharmacologie des curares .....	29
7. Agents individuels .....	29
7.1. Relaxants dépolarisé .....	30
7.2. Relaxants non dépolarisé .....	30
7.2.1 Benzylisoquinoline.....	30
7.2.2 Aminostéroïde .....	31
8. Indication de pour l'utilisation des relaxants musculaires .....	34
9. Surveillance de la jonction neuromusculaire (monitoring) .....	35
9.1. Principe du monitoring .....	35
9.2. Sites de stimulation .....	35
9.3. Modelés de stimulations .....	36
10. Evaluation clinique de la récupération des relaxions musculaires .....	39
11. Suivi de l'adéquation de l'anesthésie .....	40
12. Antagonisme du blocus neuromusculaire .....	41
13. Facteurs additionnels qui peuvent influencer le bloc neuromusculaire .....	45
14. Interaction des curares et d'autres médicaments .....	46



Conclusion .....	47
Bibliographie .....	48

## Liste des tableaux

Tableau 1 : Concentration alvéolaire minimale (volume %) pour les agents anesthésiques inhalant utilisés chez les chiens .....	3
Tableau 2 : Signes cliniques observables lors des différents stades d'anesthésie .....	7
Tableau 3 : Classification du statut physiologique par l'ASA .....	8
Tableau 4 : Suggestion de protocoles anesthésiques pour différents patients .....	10
Tableau 5 : Les agents anesthésiques d'induction injectables les plus utilisés .....	17
Tableau 6 : Les agents anesthésiques volatiles les plus utilisés .....	18
Tableau 7 : Récapitulatif des protocoles et des doses de médicaments utilisables pour l'entretien d'une narcose, d'une myorelaxation et d'une analgésie par perfusion continue chez le chien .....	19
Tableau 8 : propriétés pharmacocinétiques des cures non dépolarisants .....	32

## Liste des figures

Figure 1 : Modèle de consentement éclairé du propriétaire pour l'anesthésie générale...	9
Figure 2 : liste de vérification de la machine anesthésique .....	11
Figure 3 : Micro anatomie de la jonction neuromusculaire.....	24
Figure 4 : Récepteur d'ACh postsynaptique .....	25
Figure 5 : Transmission neuromusculaire.....	26
Figure 6 : Stimulateur périphérique nerveux.....	35
Figure 7 : Stimulation superficielle du nerf péroné chez un chien.....	36
Figure 8 : Stimulation du nerf ulnaire chez un chien.....	36
Figure 9 : Train de quatre .....	38
Figure 10 : Stimulation a double rafale .....	39

## Table des abréviations

AG: anesthésie générale

ASA: American Society of Anesthesiologists

AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien

AMM : Association de mise sur le marché

ANMB: Agent neuromusculaire bloquant

Ach: Acetylcholine

CAM : Concentration alvéolaire minimale

CN : chien

ECG : Electrocardiogramme

FR : Fréquence Respiratoire

GABA : Gamma Amino Butyrique Acide

IPPV : Intermittent Positive Pressure Ventilation

IV : Intraveineuse

IM : Intramusculaire

JNM : jonction neuromusculaire

SC : Sous cutané

SNC : Système nerveux centrale

TOF : Train of four

## Introduction

Nécessaire à la réalisation de nombreux actes diagnostiques, thérapeutiques et chirurgicales, l'anesthésie générale est une procédure qui ne prend jamais de repos dans la médecine vétérinaire. Un acte qui s'articule autour de quatre effets physiologiques qui sont l'hypnose, l'analgésie, l'immobilisation et la myorelaxation, obtenue d'une façon temporaire et réversible à l'aide de médicaments administrés par voie intraveineuse et/ou inhalatrice.

Ainsi elle permet de réaliser des interventions dans les meilleures conditions de confort et de sécurité pour le patient et le praticien.

Dans certaines opérations beaucoup plus délicates comme la chirurgie oculaire, neurologique, cardiologique ou thoracique qui nécessitent un travail minutieux ou même pour une intubation trachéale pour certaines races, une relaxation musculaire profonde est exigée. Les médicaments utilisés pour l'induction ou le maintien de l'anesthésie tels que les benzodiazépines et les antagonistes adrénergiques alpha-2 fournissent un degré de relaxation musculaire à action centrale généralement bas à modéré. Bien que la relaxation musculaire s'améliore avec la profondeur croissante de l'anesthésie, ce n'est pas recommandé en raison de l'augmentation associée de la dépression cardio-pulmonaire. L'utilisation d'anesthésiques locaux peuvent apporter une profonde relaxation musculaire, cependant, ils peuvent ne pas être applicable ou réalisable dans tous les cas, pour cela on a recours à utiliser des agents neuromusculaires bloquants connus sous le nom de curares.

Les curares sont des adjuvants anesthésiques administrés pour améliorer à court terme et d'une façon réversible, la relaxation des muscles squelettiques donc à action périphérique, cette classe de médicaments produit leurs effets par l'action à la jonction neuromusculaire une relaxation musculaire profonde « paralysie ». Contrairement aux relaxants musculaires à action centrale les curares ne fournissent pas d'analgésie, de sédation, d'amnésie ou d'hypnose et les animaux sont incapables de respirer, ce qui nécessite une ventilation contrôlée et une surveillance constante.

Bien que les prouesses réalisées aujourd'hui, sans la mise en disposition des agents curarisants, les progrès chirurgicaux en médecine humaine dans ces 80 dernières années ne seraient jamais réalisés, alors que leur utilisation dans la pratique vétérinaire est limitée.

L'objectif de ce travail donc consiste à mieux connaître le fonctionnement et l'utilité des curares dans la médecine vétérinaire et plus précisément chez l'espèce canine

## Partie bibliographique

### CHAPITRE 1 : L'anesthésie générale en médecine vétérinaire

#### 1. Définitions et notions

**Anesthésie générale :** état de narcose accompagné d'une diminution des réactions neurovégétatives et d'une altération transitoire des fonctions respiratoire et cardiovasculaire. Ses objectifs sont la perte de conscience, l'absence de douleur et le relâchement musculaire.

**Antagoniste :** un médicament qui contrecarre les effets d'un autre médicament (naloxone, antagoniste des opioïdes).

**Analgésie :** perte de sensibilité à la douleur ; soulagement de la douleur sans perte de conscience.

**Curarisation résiduelle :** effet persistant et indésirable des curares non dépolarisant.

**Curarisation :** est l'utilisation thérapeutiques des curares en anesthésie générale pour induire un bloc neuromusculaire.

**Curarisation résiduelle :** est la survenue de complication lors de la curarisation.

**Extubation :** le retrait de la sonde endotrachéale des voies respiratoires. Le terme extubé est l'opposé d'intubé.

**Hypnose :** est un état de sommeil induit artificiellement et qui résulte d'une dépression modérée du SNC.

**Intubation :** L'intubation trachéale se définit comme le cathétérisme de la glotte et de la trachée par une sonde endotrachéale que l'on peut relier à l'extérieur à une source d'oxygène et/ou de gaz et vapeurs anesthésiques.

**Narcose :** sommeil artificiel obtenu par l'administration d'une substance chimique, le plus souvent au cours d'une anesthésie générale.

**Sédation :** dépression SNC dans laquelle l'animal est éveillé mais calme et généralement indifférent à son environnement ; un terme souvent utilisé de manière interchangeable avec la tranquillisation ; suffisant la stimulation réveillera l'animal.

**Stimulus :** Cause capable de provoquer la réaction d'un système excitable, d'un organisme vivant.

**Titration :** consiste à administrer plus ou moins lentement l'agent inducteur jusqu'à l'obtention de l'inconscience souhaitée.

## 2. Types d'anesthésie générale

### 2.1. Anesthésie gazeuse :

Obtenus à partir de liquides volatiles et administrer par voie respiratoire, soit après sondage trachéal soit aux masques.

Les avantages de l'anesthésie gazeuse l'emportent sur les inconvénients, c'est pourquoi elle est devenue un pilier pour la plupart des pratiques

- **Avantages :**

Administrés par un tube endotrachéal ou masque et en oxygène qui est une voie aérienne sécurisée contribuent à une plus grande sécurité des patients. Les anesthésiques inhalant plus modernes (isoflurane, sevoflurane) agissent rapidement, changements dans la profondeur est plus rapidement, par rapport aux techniques d'injection ou d'infusion intraveineuse. Leur élimination est rapide, métabolisme minimal par le foie et les reins et une diminution de la sensibilisation myocardique aux catécholamines rendent les nouveaux agents plus appropriés pour patients gériatriques, patients atteints d'un dysfonctionnement des organes.

Dans l'ensemble, l'utilisation d'inhalant contribue à la sécurité et à l'anesthésie efficace, mais nécessite une bonne compréhension des agents et de l'équipement requis. (Chris et Tanya, 2007)

- **Inconvénients :**

Les anesthésiques inhalants nécessitent l'utilisation d'une machine anesthésique, système respiratoire et vaporisateur qui sont coûteux, le monoxyde de carbone peut être produit par l'interaction des inhalants volatils avec la chaux de soude. Pollution du lieu de travail est possible avec les inhalants et le nettoyage efficace doit être en place Par conséquent, le maintien approprié de la machine et l'utilisation de la chaux fraîche et humide de soude est critique.

Dose dépendante .la dépression cardiopulmonaire est produite par les inhalant et cela doit être soigneusement surveillé. (Chris et Tanya, 2007)

- **Concentration alvéolaire minimale (MAC)**

C'est la concentration du gaz anesthésique dans les alvéoles pulmonaires nécessaire pour que 50 % des animaux n'aient pas de réaction motrice à un stimulus nocif supra maximal.

Un paramètre utilisé pour comparer la puissance des agents anesthésiques volatils, cette puissance étant inversement proportionnelle à la valeur de la MAC (Jeff, 2013)

	Concentration alvéolaire minimale (volume %)		
	Halothane	Isoflurane	Sevoflurane
CHIEN	0,87	1,28	2,1

Tableau 1 : Concentration alvéolaire minimale (volume %) pour les agents anesthésiques inhalants utilisés chez les chiens.

## 2.2. Anesthésie fixe :

Obtenus à partir d'agents injectables, qui peuvent être administrés pour l'induction de l'anesthésie mais aussi pour la maintenance de l'anesthésie, par bolus ou par perfusion continue

- **Avantages :**

L'anesthésie fixe contrairement à l'anesthésie volatile nécessite peu d'équipement (aiguilles, seringues, cathéter) potentiellement économique (en fonction de la molécule utiliser), et est peu polluante, facile à administrer et son induction et rapide.

- **Inconvénients :**

Nécessite une peser de l'animal car la dose doit être bien calculer, elle produit des effets secondaires sur les systèmes cardiovasculaires et respiratoires si un seul agent anesthésique est utilisé car souvent elle nécessite de fortes doses pour produire une dépression du système nerveux central suffisante.



Mal toléré par les animaux hypovolémiques ou en choc endotoxinique et par ceux souffrant de problèmes hépatiques ou rénaux, les doses doivent donc être réduites et administrées lentement.

Les agents anesthésiques injectables sont pas réversibles car une fois administrée le retour est impossible.

### **3. Mode d'action**

Les agents anesthésiques cibles les canaux ioniques couplés à des récepteurs sont les cibles privilégiées des agents anesthésiques. La plupart des molécules utilisées pour l'induction potentialisent ou facilitent les effets des inhibiteurs de l'acide  $\gamma$ -aminobutyrique (GABA) via leur action sur les récepteurs GABAA (canaux chlore), dans le SNC.

D'autres récepteurs comme les récepteurs du glutamate, de la glycine, de la sérotonine-3 (5-HT<sub>3</sub>) ou encore les récepteurs nicotiques de l'acétylcholine ACh sont aussi des cibles agents anesthésiques. Les canaux sodiques, potassiques et calciques ont également été reconnus comme des cibles importantes pour les anesthésiques généraux.

La sédation implique essentiellement l'activation des récepteurs GABAA composés de sous-unités  $\beta_2$ , alors que l'hypnose implique plus spécifiquement les sous-unités  $\beta_3$  de ces récepteurs.

Pour les agents volatils comme pour les anesthésiques intraveineux, sédation et hypnose sont essentiellement liés à une dépression des neurones corticaux.

L'action immobilisatrice des agents volatils dépend de manière prédominante d'une dépression des neurones spinaux, alors que les anesthésiques intraveineux produisent l'immobilité via des actions spinales et supra spinales.

L'amnésie semble induite par une action sur les récepteurs GABAA de l'hippocampe composés d'une sous unité  $\alpha_5$  (Wan et al. 2003), (Flood et al. 1997)

### **4. Stade d'anesthésie**

La profondeur d'anesthésie est classée en stades par des signes cliniques. Ces signes cliniques peuvent être différents en fonction des molécules utilisées, réflexes palpébraux et cornéens conservés lors de l'utilisation de kétamine.

Stade	Pouls fréquence/pression sanguine	Réflexe palpébral	Réflexe cornéen	Déglutition	Toux	Rétraction podale
1	Rapide/élevée	+	+	+	+	+
2	Rapide/élevée	+	+	+	+	+
3 (étape 1)	Normale/normale	Léger	+	+	+	+
3 (étape 2)	Normale/normale	-	Léger	-	-	-
3 (étape 3)	Rapide/basse	-	-	-	-	-
3 (étape 4)	Rapide/basse	-	-	-	-	-
4	Choc	-	-	-	-	-

Tableau 2 : Signes cliniques observables lors des différents stades d'anesthésie (Dugdale, 2010)

## 5. Consultation préanesthésique

C'est une approche importante pour minimiser la morbidité et la mortalité, consiste à identifier les patients à risque et à modifier le plan anesthésique en conséquence.

La consultation préanesthésique consiste en le recueil des commémoratifs et de l'anamnèse de l'animal ainsi qu'en un examen clinique complet, dans le but de déceler toute anomalie susceptible de compromettre le bon déroulement de l'anesthésie. (Chris et Tanya, 2007)

### 5.1. Examen physique

Un examen physique complet dans la semaine précédant la chirurgie et un examen superficiel le jour de l'anesthésie. L'évaluation générale devrait inclure : Score de condition corporelle, l'hydratation, le système cardiovasculaire, le système pulmonaire, Systèmes gastro-intestinaux et urinaires, ... (Chris et Tanya, 2007)

## 5.2. Examen complémentaire

Selon les conclusions de la consultation préanesthésique, des examens complémentaires peuvent être effectués dans le but d'affiner un diagnostic. Il s'agit des examens d'analyses sanguine et urinaire, examen radiographique, échographique, ... (Chris et Tanya, 2007)

## 5.3. Classification ASA du statut physiologique :

Après l'examen physique et para clinique le patient est mis dans une classification correspondant à son état physique. Cette classification a été faite par l'ASA (American society of anesthesiologists).

Classes	Définition
<b>ASA 1</b>	Bonne santé sans affection discernable cliniquement.
<b>ASA 2</b>	Affection à répercussion générale mineure.
<b>ASA 3</b>	Affection à répercussions générales modérées nécessitant une réanimation préanesthésique
<b>ASA 4</b>	Affection à répercussions générales majeures, nécessitant une réanimation préanesthésique des grandes fonctions
<b>ASA 5</b>	Animal moribond ne devrait pas vivre 24 heures avec ou sans intervention
<b>E</b>	Urgence

Tableau 3: classification du statut physiologique par l'ASA (Chris et Tanya, 2007)

## 5.4. Consentement éclairé du propriétaire :

Le vétérinaire doit obtenir un consentement éclairé du propriétaire après lui avoir expliqué les risques encourus par son animal en lien avec la nature de la procédure et avec le risque ASA qui a été déterminé. L'obtention du consentement est nécessaire avant toute anesthésie et peut même être signifiée par écrit

**Plateforme Biotechnologique en Reproduction des carnivores**  
**Consentement éclairé des propriétaires**

**Consentement pour l'anesthésie générale et les interventions chirurgicales**

Nom du propriétaire .....  
Adresse .....  
Téléphone .....  
Espèces .....  
Race .....  
Nom .....  
Robe .....  
Âge .....  
Sexe .....  
Micropuce .....  
Tatouage .....  
Opération/procédure .....

Je soussigné(e) reconnais avoir été parfaitement informé par le vétérinaire sur la maladie de mon animal et avoir compris ses explications et avoir pris connaissance des risques liés à l'éventuelle anesthésie, à la nature de l'affection, à la nature des actes médicaux et chirurgicaux entrepris, à l'état connu ainsi qu'aux éventuelles atteintes inapparentes de la santé de mon animal, notamment risques d'insuccès, de récurrence, de complications, voire d'issue fatale.

Je déclare avoir été informé de la possibilité de développements et difficultés dans la conduite des soins, qui pourraient rendre nécessaires la réalisation d'examens et/ou d'actes non prévus.

J'en accepte l'éventualité et je donne par la présente la permission au Docteur X ainsi que son équipe pour l'administration d'un anesthésique à l'animal ci-dessus et à l'opération chirurgicale / procédure détaillée avec toutes les procédures qui peuvent s'avérer nécessaires.

Je demande que les soins pratiqués soient limités strictement aux actes prévus sur ce document, et qu'en cas de nécessité à étendre les soins, la poursuite du traitement soit différée jusqu'à ce que j'aie donné mon autorisation.

Signature du clinicien

Fait, le :  
Signature du propriétaire portant  
la mention « Lu et approuvé »

Figure 1 : modèle de consentement éclairé du propriétaire pour l'anesthésie générale

## 6. Choix du Protocole

Le protocole anesthésique est choisi selon le statut ASA de l'animal, l'espèce et la race, le tempérament, l'âge, la nature de l'intervention, la durée de l'intervention, l'intensité de la douleur attendue. La gestion pharmacologique n'est qu'un aspect du protocole d'anesthésie, et une compréhension des problèmes potentiels associés au patient et à la procédure est plus importante pour la sécurité des patients.

Bien que l'utilisation de protocoles anesthésiques de routine permette de gagner du temps et facilite la préparation à l'anesthésie générale, l'attention aux besoins individuels des patients est essentielle pour prévenir la morbidité et la mortalité

Patient	En bonne santé	Gériatrique	Pédiatrique	Malade
Privé de nourriture	6 à 8 heures	6 à 8 heures	2 à 3 heures	Variable
Analyses sanguine Préanesthésique	Non	Oui	Non	Oui
Opiöide	Oui	Oui	Oui	Oui
Acepromazine	Oui	Peut être	Peut être	Probablement pas
Alpha -2 adrenocepteur agoniste	Oui	Peut être	Probablement pas	Probablement pas
Benzodiazépines	Non	Oui	Oui	Oui
Cathéter IV	Oui, pour une intervention douloureuse probable perte de sang	Oui	Oui, spécialement les procédures douloureuse	Oui, pour une intervention douloureuse probable perte de sang
Fluidothérapie IV	Oui, selon la procédure	Oui	Oui, selon la procédure	Oui
Analgésie supplémentaire	Oui, pour les procédures douloureuses	Oui, pour les procédures douloureuses	Oui, pour les procédures douloureuses	Oui, pour les procédures douloureuses

Tableau 4 : suggestion de protocoles anesthésiques pour différents patients (Colette, 2011)

## 7. Préparation du matériel et de l'animal

### 7.1. Matériel :

La préparation du matériel est une activité importante qui précède l'acte anesthésique et qui doit être faite d'une manière très soigneuse.

Elle concerne :

L'appareillage anesthésique (Vérifier l'étanchéité de l'appareil d'anesthésie, sa date de calibration, le niveau d'oxygène et de l'agent volatil ainsi que le circuit anesthésique), le matériel d'intubation, de ventilation, d'aspiration et de surveillance (oxymètre, stéthoscope, tubes endotrachéaux, etc.).

Le matériel d'injection, de perfusion et les drogues anesthésiques (prémédication - induction - maintien – réveil), les médicaments de réanimation et le calcer des doses. Sans oublier un tapis chauffant.

**Liste de contrôle de la machine**

**A compléter avant chaque procédure anesthésique**

Vérifiez l'entretien préventif du chariot d'anesthésie Autocollant pour s'assurer que tout l'entretien a été effectué (date d'enregistrement)	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>
Vérifier la source d'oxygène primaire (volume d'enregistrement)	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>
Vérifier l'oxygène de sauvegarde disponible	<input type="checkbox"/>	
Vérifier le fonctionnement des flowmeters O2	<input type="checkbox"/>	
Vérifier vaporisateur complet et port étroitement fermé (Volume d'enregistrement)	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>
Effectuer le test de fuite de la machine anesthésique (Si une fuite est présente, NE PAS procéder. Voir le guide de dépannage.)		
Vérification de la récupération et de la fonctionnalité	<input type="checkbox"/>	
Vérifier l'absorption de CO2 fraîche ou nouvellement remplacée (Date d'enregistrement remplacée)	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>
Vérifier l'équipement de surveillance fonctionnelle	<input type="checkbox"/>	
Vérifier les médicaments d'urgence disponibles et date d'expiration vérifiées	<input type="checkbox"/>	

Figure 2 : liste de vérification de la machine anesthésique (Banfield, 2017).

## 7.2. Animal :

Pour les interventions programmés la préparation de l'animal débute après la consultation anesthésique, si une anomalie est mise en évidence elle doit être corrigé. L'animal doit être

mis à jeun minimum 8 heures, les chiots de 10 semaines et moins devraient l'être 2 heures afin de diminuer les risques d'hypoglycémie.

Le jour de l'intervention un autre examen physique complet doit être effectué (apparence générale, auscultation cardiaque et pulmonaire, TRC, signes cliniques, ...) et prise de poids.

Mette l'animal dans un atmosphère calme et le moins stressant possible.

Dans le cas d'urgence les anomalies doivent être corrigées avant de procéder à l'AG :

Température (chauffage ou refroidissement)

Déshydratation, hypovolémie, Anomalies acido-basiques et électrolytiques (par un liquide préanesthésiques)

Anémie, hémorragie ou hypoprotéïnémie (par une transfusion)

Dysfonctionnement cardiaque (diurétiques, médicaments inotropes)

Détresse respiratoire (pré oxygénation, pose de la sonde thoracique)

Dysfonction rénale (liquides préanesthésiques, diurétiques, soulagent obstruction)

Anomalies hémostatiques (plasma ou transfusion sanguine, desmopressine)

Préparation spécifique pour la procédure prévue

Thoracique (pré oxygénation, mise en place du ventilateur)

Abdominale (intubation rapide, interruption prolongée de la nourriture)

Orthopédique (fournir une analgésie, une immobilisation)

Ophthalmologique (blocage neuromusculaire)

Neurologique (contrôler les crises, fournir une analgésie) (William, 2013)

## **8. Déroulement (Etapes) de l'anesthésie générale**

Elle peut être conduite par deux manières, soit en utilisant un agent anesthésique unique avec comme conséquence une augmentation d'un effet indésirable du produit sur les différentes fonctions et sa toxicité pour l'organisme, ou alors en associant plusieurs agents anesthésiques ce qui a comme avantage de diminuer la toxicité des produits utilisés et de limité leur effet sur les différents systèmes notamment l'appareille respiratoire et le cœur.

L'anesthésie générale se fait en deux temps, une prémédication et une anesthésie proprement dite.

## 8.1. Prémédication :

L'utilisation de médicaments préanesthésiques est associée à une diminution du risque de décès. Un bon médicament préanesthésique réduit le stress chez l'animal, offre une induction et un réveil calmes, fournit l'analgésie et réduit la dose d'agents anesthésiques ainsi leur toxicité, ceci est particulièrement important chez les patients malades et âgés.

Ils sont classés en plusieurs familles :

- **Alpha 2 agoniste** : Xylazine, Romidifine, Medetomidine, Dexmedetomidine.

Ils procurent une sédation prononcée, une relaxation musculaire, une analgésie et une anxiolyse. Antagonisé par les antagonistes des récepteurs  $\alpha_2$  : yohimbine, tolazoline et atipamezole. Seuls les chiens cliniquement en bonne santé (ASA statut 1 ou 2) peuvent être traités avec des agonistes alpha-2 en raison des effets cardiovasculaires et dépression respiratoire. Tous les effets des agonistes alpha-2 adénocepteurs sont dose dépendants et provoquent des vomissements et une diurèse. Ces médicaments ne devraient pas être utilisés chez les patients pédiatriques, gériatriques, les patients atteints d'une maladie cardiaque tels que les animaux hypovolémiques, ainsi chez les patients diabétiques car ils réduisent la production d'insuline. La xylazine est moins spécifique à l'alpha-2 que la médétomidine et la dexmédétomidine, et peut sensibiliser le cœur aux arythmies induites par la catécholamine, ce qui peut tenir compte de la différence apparente en matière de sécurité.

Utilisation d'un agoniste alpha-2 en combinaison avec d'autres médicaments habituellement kétamine et butorphanol aide à diminuer la dose et atténue ces effets cardiovasculaires.

- **Benzodiazépines** : Diazépam, Midazolam.

Ils causent des effets cardiovasculaires minimes. Malheureusement, ils ne sont pas des sédatifs fiables, et chez les adultes en bonne santé, ils peuvent causer de l'excitation. La sédation est beaucoup plus fiable chez les patients très jeunes et très vieux, et les animaux malades. Ils sont des agents de co-induction IV utiles pour minimiser les doses d'agents d'induction et d'inhalation.



- **Phénothiazine** : Acepromazine

L'acépromazine induit une légère à modérée degré de sédation sans analgésique propriété. Toutefois, l'acépromazine réduire considérablement la quantité de IV anesthésique nécessaire à l'induction et à la quantité d'anesthésique inhalant requis pour

Entretien. Il a un début lent de l'effet (20 minutes), mais une longue durée d'action (3–6 heures), par conséquent, une récupération prolongée peut se produire, surtout avec un dysfonctionnement hépatique ou patient âgé.

L'acépromazine a une vasodilatation et effet antithermégulation, résultant hypotension et hypothermie. Aucun antagoniste spécifique n'est disponible pour contrer ces effets indésirables. (Jeff, 2013)

- **Les opioïdes** : Butorphanole, Morphine, Fentanyl.

Les opioïdes produisent une forte analgésie, mais sont associés à la bradycardie et dépression respiratoire. Les vomissements et les réactions haletantes sont couramment vu avec l'administration d'opioïdes. Il y a une mauvaise activité sédatif lors de l'utilisation un opioïde seul. Il y a de profonds effets d'épargne sur agents anesthésiques d'induction et d'inhalant lorsque les opioïdes sont combinés avec d'autres

Drogues. Les effets sédatifs et analgésiques peuvent être inverse avec des antagonistes spécifiques des opioïdes.

- **Les Anticholinergiques** : Atropine, glycopyrrolate.

Ce sont des Acétylcholine antagoniser de façon compétitive qui Inhibent la bradycardie en diminuant le ton vagal, peut causer la tachycardie des sinus, ils réduisent les sécrétions glandulaires, augmentent le pH gastrique, ce sont bronchodilatateurs et produisent une mydriase. L'atropine peut produire de la somnolence et le glycopyrrolate ne traverse pas les barrières hémato-encéphaliques ou placentaire.

## **8.2. L'anesthésie :**

### **8.2.1. Induction :**

Elle est définie par le passage de l'état de vigilance à l'inconscience, elle doit être rapide, avec un minimum de risque, et se dérouler dans le calme. L'administration réalisée par titration est privilégiée. Elle peut se faire par injection d'un agent anesthésique unique ou d'une association de plusieurs agents anesthésiques ou d'un agent anesthésique injectable associé ou complété par un anesthésique volatil.

Elle est précédée par une pré oxygénation qui vise à maintenir une pression partielle d'oxygène dans l'artère adéquate pendant la période apnéique avant l'intubation. Et suit d'une intubation endotrachéale l'intubation qui se fait sous anesthésie gazeuse

Les curares sont utilisés pour la recherche de la relaxation musculaire. Ils possèdent des particularités qu'on va voir dans le chapitre suivant.

#### **8.2.1.1 Agents anesthésiques volatils**

Les agents anesthésiques volatils modernes les plus utilisés sont :

- **Isoflurane :**

Il ne contient pas d'agents de conservation, déprime les maladies cardiovasculaires (réduction par le gouvernement et induit la vasodilatation) et respiratoire (réduit la fréquence respiratoire et le volume des marées) fonctionne dans un Manière.

Est peu métabolisé et allège ainsi le fardeau métabolisme hépatique, Il est environ 7 à 8 fois moins cher que sevoflurane.

La similitude étroite de la pression de vapeur entre halothane et isoflurane permet isoflurane à administrer dans un halothane vaporisateur, une fois que le conservateur halothane a été correctement nettoyé du vaporisateur.

- **Sévoflurane :**

A une solubilité inférieure aux gaz sanguins isoflurane, ce qui entraîne une induction plus rapide de l'anesthésie, changements dans la profondeur de l'anesthésie, et la récupération de l'anesthésie. Il est légèrement moins dépressif sur la ventilation que Isoflurane. L'indice anesthésique est l'inhalant apnéique concentration anesthésique divisée par la CAM. Cela

indique que sevoflurane est moins susceptible d'inhiber la fonction respiratoire que isoflurane avec le même degré de concentration anesthésique.

Sevoflurane a des effets secondaires cardiovasculaires semblables à ceux de l'isoflurane ; les deux inhalants causent dépression cardiovasculaire dépendante de la dose. Il est moins puissant que l'isoflurane et est minimalement métabolisé < 3% par le foie et les reins.

### 8.2.1.2 Agents anesthésiques fixe

- **Le thiopental** : le thiopental fait partie de la famille des thiobarbituriques ; il provoque une inconscience sans analgésie et il est utilisé pour l'induction des anesthésies uniquement ; il ne doit jamais être utilisé pour l'entretien de l'anesthésie au risque de provoquer un réveil différé et une intoxication. Il ne peut être utilisé que par voie intraveineuse stricte, avec injection à effet ; à forte dose, il provoque une dépression cardio-respiratoire importante.

- **Le propofol** : c'est un alkylphénol qui provoque une sédation et une hypnose sans analgésie. Il doit être injecté lentement pour l'induction et il peut être utilisé pour le maintien de l'anesthésie par perfusion continue. En revanche, il peut provoquer une dépression cardio-respiratoire importante. Historiquement contenu dans un solvant à base de lécithine d'œuf, il ne devait pas être conservé plus de 24 heures ; très récemment, une nouvelle formulation a été introduite sur le marché vétérinaire, contenant un agent de conservation autorisant sa conservation 28 jours.

- **L'alfaxalone** : c'est l'agent d'induction et de maintien injectable le plus récemment distribué en anesthésie vétérinaire. L'alfaxalone est une molécule ancienne, mais associée à des réactions allergiques dans son ancienne formulation. Elle a été récemment reformulée avec un excipient à base de cyclodextrine et ne semble plus présenter de risque allergique ; il s'agit d'un stéroïde neuroactif synthétique dérivé de la progestérone qui permet une induction rapide et peut être utilisée en perfusion continue pour le maintien de l'anesthésie, avec une très bonne marge de sécurité et un réveil de qualité. L'alfaxalone peut induire cependant une dépression respiratoire importante.

- **Les anesthésiques dissociatifs** : cette classe de molécule comprend la kétamine et la tilétamine (qui n'est disponible qu'en association avec le zolazépan). Ces molécules

produisent une immobilisation et une analgésie mais aucune relaxation musculaire. Il est à noter que l'association tilétamine/zolazépam ne doit être utilisée que pour les procédures de courte durée (inférieures à une heure). Les anesthésiques dissociatifs sont très utilisés en médecine canine, car ils possèdent une marge de sécurité relativement large dans cette espèce, une durée d'action moyenne et enfin, ils peuvent être administrés par voie intramusculaire ou intraveineuse.

Les agents anesthésiques injectables les plus utilisés sont représenté dans le suivant.

<b>CLASSES MÉDICAMENTEUSES</b>	<b>DENOMINATION COMMUNE</b>	<b>DOSES INDICATIVES SANS PRÉMÉDICATION</b>	<b>DOSES INDICATIVES APRÈS PRÉMÉDICATION</b>
<b>Barbituriques</b>	Thiopental	CN : 10 à 25 mg/kg IV stricte en titration Durée : 15 à 20 min Latence : 10 à 30 s	8 à 12 mg/kg IV après DZP + M 7 à 10 mg/kg IV après ACP + M 5 à 7 mg/kg IV après alpha2- agonistes
	Propofol	CN : 6 à 8 mg/kg IV lente en titration Durée : 10 à 15 min Latence : 20 à 60 s	5 à 6 mg/kg IV après DZP + M 4 à 5 mg/kg IV après ACP + M 1 à 3 mg/kg IV après alpha2- agonistes
<b>Dissociatifs</b>	Kétamine	CN : 5-10 mg/kg IV, 11 à 22 mg/kg IM Durée : 15 à 20 min Latence : 2 à 10 min selon la voie	8 à 10 mg/kg IV après DZP + M + A 6 à 8 mg/kg IV après ACP + M + A 3 à 4 mg/kg IV après alpha2- agonistes
	Tilétamine/ zolazépam	CN : 6,6 à 13,2 mg/kg IM, 5 à 10 mg/kg IV Durée : 20 à 40 min Latence : 30 à 60 s (IV) et 1 à 7 min (IM)	6 à 7,5 mg/kg IV après A + M 2 à 5 mg/kg IV après alpha2- agonistes

Tableau 5 : les agents anesthésiques d'induction injectables les plus utilisés.

### 8.2.2. Entretien :

Un entretien de l'état d'anesthésie doit assurer la perte de conscience qui doit être entretenue à la juste profondeur et une l'analgésie, il peut se faire a l'aide d'agents injectables ou volatils.

#### 8.2.2.1 Entretien a l'aide d'agents volatils

Cet entretien procure une anesthésie généralement stable. Il permet un contrôle quasiment instantané. A l'arrêt de l'administration, l'animal récupère souvent rapidement car l'action est ultra-courte et L'élimination est majoritairement pulmonaire. Par ailleurs, l'intubation systématique quasi obligatoire pour l'entretien en volatile assure une protection des voies aériennes ainsi qu'une oxygénation permanente du patient.

Anesthésique volatil	Transition % anesthésique	Entretien %	Réveil
Halothane	2 - 5	0,8 - 2	MOYENNEMENT RAPIDE
Isoflurane	4 - 5 rapide	1,5 - 2,5	Rapide
Sevoflurane	< 8	1 - 3	Très rapide

Tableau 6 : les agents anesthésiques volatiles modernes les plus utilisés.

#### 8.2.2.2 Entretien a l'aide d'agents injectables

L'entretien de l'anesthésie générale a l'aide d'agents injectables se fait par perfusion d'agent anesthésique procure une narcose stable qui est indiqué pour les anesthésies générales longues (> 1 h) ou de durée a priori non codifiée pour lesquelles mieux vaut utiliser des agents de courte durée administrés en continu, ou bien par bolus itératifs, ne technique simple mais irréversible et le réveil peut être assez fréquemment prolongé et/ou agité, indiquée pour de nombreuses interventions de durée maîtrisée et prévisible. (Patrick et Céline, 2005)

	Débit continu	Remarque
<b>ENTRETIEN D'UNE NARCOSE ET D'UNE MYORÉSOLUTION</b>		
<b>Propofol</b>	0,1 à 0,5 mg/kg/min selon potentialisation associée	- Peut être dilué dans du NaCl 0,9% ou du glucose 5% - Adapter le débit au niveau d'inconscience recherché - Les débits les plus bas peuvent être utilisés pour entretenir une inconscience légère lors de prise en charge de convulsions
<b>ENTRETIEN D'UNE PSEUDONARCOSE, D'UNE MYORÉSOLUTION ET D'UNE ANALGÉSIE</b>		
<b>Kétamine Xylazine</b>	30 à 40 Mg/kg/min 8 à 10 µg/kg/min	- Adapter le débit au niveau d'inconscience recherché
<b>ENTRETIEN D'UNE ANALGÉSIE PER OU POSTOPÉRAIRE</b>		
<b>Morphine</b>	1 à 6 µg/kg/min	- Pour l'entretien d'une analgésie continue et sans rupture
<b>Kétamine</b>	2 à 10 µg/kg/min	- Pour une analgésie multimodale et le maintien de la pression artérielle
<b>Morphine + Kétamine + Lidocaïne</b>	2 à 6 µg/kg/min 2 à 6 µg/kg/min 15 à 50 µg/kg/min	- Analgésie multimodale - Mélange des trois dans un soluté NaCl 0,9% - Assurer le remplissage vasculaire - Lors d'utilisation peropératoire, les besoins en narcose sont fortement réduits

Tableau 7 : Récapitulatif des protocoles et des doses de médicaments utilisables pour l'entretien d'une narcose, d'une myorelaxation et d'une analgésie par perfusion continue chez le chien. (Patrick et Céline, 2005)

### **8.2.3. Réveil**

C'est une phase où l'animal retrouve progressivement sa conscience et ses réflexes. La durée et la qualité du réveil dépendent de l'intervention pratiquée, de sa durée, de l'état de santé et corporel de l'animal et du protocole anesthésique utilisé. Il s'agit d'une période critique.

L'action de l'anesthésique doit cesser d'une façon brutale en fin d'intervention. Cependant si l'animal est intubé, l'oxygénation doit être poursuivie le plus longtemps possible, d'autant que les besoins en oxygène augmentent avec le réveil.

En anesthésie gazeuse, à partir du moment où l'animal ne respire plus l'anesthésique, il est en phase de réveil mais en anesthésie fixe, le réveil dépend du métabolisme de l'anesthésique et est généralement un peu plus long. Certains agents participant à l'inconscience anesthésique comme les alpha2-agonistes peuvent être antagonisés. Il est ainsi possible d'utiliser l'antagoniste dans le but d'accélérer le retour à la vigilance de l'animal.

Le réveil est une phase cruciale, Il est par conséquent primordial de ne pas relâcher la surveillance notamment clinique dans les heures qui le suivent. (Patrick et Céline, 2005)

## **9. Monitoring :**

L'induction anesthésique est le moment le plus délicat de l'anesthésie par ce que différentes complications peuvent survenir à ce moment. Ex : Agitations, vomissements, toux, hoquet, spasmes glottiques, montée tensionnelle, tachycardie ou bradycardie, dépression respiratoire, apnée, voire arrêt cardiaque. La surveillance du malade doit être très étroite. Elle est portée sur la surveillance des signes vitaux toutes les deux minutes, ces signes permettront d'avoir une idée du comportement du patient vis à vis de l'anesthésie.

Pendant de très nombreuses années, la surveillance per-opératoire s'est faite en fonction des critères cliniques (Pouls, Respiration, Couleur des muqueuses, Tension Artérielle et la température) et différents réflexes. L'introduction des divers appareils de monitoring dans les salles d'opération l'a réellement facilitée.

Si au cours de la surveillance le praticien détecte une anomalie, il doit être en mesure d'y répondre rapidement et efficacement car cela se décline du problème minime à la mise en jeu du pronostic vital du patient. (Kurt et al., 2015)

## 10. Complication et mortalité

Parmi les complications les plus rencontrées en anesthésie générale on trouve :

Le choc anaphylactique

L'hypoventilation, fournir le soutien initial du patient par ventilation de pression, et ajuster la gestion anesthésique comme indiqué.

L'hypotension, les thérapies pour l'hypotension incluent la diminution de la profondeur de l'anesthésie, l'administration en bolus des cristalloïdes et/ou colloïdes, et/ou administration de vasopresseurs et d'inotropes.

Les arythmies, incluent la bradycardie et les arythmies ventriculaires. La décision de traiter une arythmie doit être fondée sur d'autres paramètres hémodynamiques comme la pression artérielle.

Il existe des données limitées pour fournir un aperçu des causes de décès anesthésiques et péri-anesthésiques chez les chiens. La plupart des décès sont inexplicables en raison de l'insuffisance des informations concernant l'événement. L'examen pré-anesthésique, la surveillance accrue, le diagnostic précoce des changements physiologiques et l'intervention plus précoce peuvent réduire le risque de la mort anesthésique.

L'autopsie peut détecter une maladie préexistante qui a contribué à la mort anesthésique, qui n'était pas détectable avec évaluation préopératoire. (Brodbelt et al., 2008)



## Chapitre 2 : la curarisation

### 1. Histoire des curares

Le Curare est un médicament avec une longue et curieuse histoire, qui prend plus de 400 ans pour le transformer d'un mystérieux poison de flèche indien en un médicament qui marque le début de l'histoire des bloqueurs neuromusculaires. La légende des curares dont le nom indigène est : ourari, signifiant la mort qui tue tout bas, veut qu'un jour un chasseur indien aperçu un faucon au bord de l'Amazone, qui griffait une liane avant de se jeter sur ses proies. Quelques secondes après celles-ci mouraient. Le chasseur décida donc de frotter ses dards de sarbacane sur cette fameuse liane. Chaque animal touché par ses projectiles tombait mort. Le poison était né. Malgré la puissance incroyable de ce poison, l'animal pouvait être consommé sans aucun risque.

Reporté par les conquistadors espagnols du 16<sup>ème</sup> siècle qui exploraient l'Amérique du Sud, de nombreux explorateurs ont ensuite discuté et décrit le poison de flèche et les secrets des indigènes dans la préparation de ce poison. A cette époque les curares étaient classés en trois catégories selon les récipients qui les contenaient : les curares en tube ou tubocurares qui étaient conservés dans des tubes en bambous, les curares en pots et les curares enalebasses. L'identification des plantes fut beaucoup plus tardive.

Il a fallu attendre quelques siècles entre les premières descriptions de ce poison et les grandes avancées scientifiques.

Au milieu du 19<sup>ème</sup> siècle un médecin physiologiste français nommé Claude Bernard s'est intéressé de très près à cette substance, en particulier à son mode de fonctionnement et en 1946 il publia les résultats de ses recherches sur les grenouilles. En effet, il avait fait des découvertes capitales sur le mode d'action du médicament après avoir injecté un curare dans la cuisse d'un batracien : il avait remarqué que le muscle ne répondait plus à la stimulation de son nerf moteur, mais la stimulation directe du muscle permettait d'obtenir une contraction de ce dernier. La preuve était faite que le site d'action des curares se trouvait à la jonction entre le nerf et le muscle. De nombreux scientifiques et en particulier Kuhne décrivaient l'existence entre le muscle et le nerf d'un espace, qui sera nommé plaque motrice. La connaissance de cette jonction entre ces deux éléments était fondamentale pour la

compréhension des mécanismes de fonctionnement des curares, nous développerons plus tard ces spécificités. C'est au cours de la Seconde Guerre Mondiale en 1942 qu'Oscar Winter Steiner et James Deutscher isolèrent un alcaloïde, la D-tubocurarine qu'ils nommèrent Intocostrin. Cette substance curarisante était la première version industrielle des curares modernes.

Désormais, l'utilisation de ce médicament pouvait s'étendre à plus grande échelle. En effet, la méthode de fabrication permettait d'obtenir des produits de meilleure qualité. Les premières utilisations modernes des curares ont été décrites par un Neuropsychiatre le Docteur Bem1et en1940 qui se servait de ces agents myorelaxants au cours de ses séances de sismothérapie pour éviter les luxations et les lésions spinales lors des mouvements des patients.

Ce n'est que deux années plus tard, en 1942 lors d'une appendicectomie que les curares furent utilisés pour la première fois en anesthésie par le Docteur Harold Randall Griffith. Les recommandations de l'époque voulaient que l'on utilise ces substances chez les patients résistants aux agents anesthésiques classiques.

De ces découvertes récentes naquit en 1946 à Liverpool, grâce à John Halton et Cecil Gray, les bases d'une anesthésie moderne, qui se composait d'une triade : narcose, analgésie et myorelaxant. Un autre médicament aux propriétés paralytiques similaire à la d-tubocurarine mais ayant l'avantage d'apparition rapide et de décalage, succinylcholine, a été introduit dans la pratique humaine au début des années 1950. L'utilisation vétérinaire des curares chez les chiens a commencé à apparaître aussi dans le début des années 1950 et l'administration de succinylcholine aux chevaux a été décrit dans les années 1960. (Kurt et al., 2015)

## **2. Physiologie de la jonction neuromusculaire**

### **2.1. Micro anatomie de la jonction neuromusculaire**

C'est la structure de base autour de laquelle s'articulent tous le raisonnement d'action des curares. La jonction neuromusculaire forme l'interface entre un nerf moteur et le muscle qui est fourni par ce nerf. Lorsque le nerf(axone) s'approche de la cellule musculaire, la région de contact entre le nerf et le muscle est connue sous le nom de plaque motrice. La membrane

musculaire est séparée du terminal nerveux par une distance d'environ 20 nm, cette séparation est connue sous le nom de fente de jonction (ou synaptique). (Figure 3)

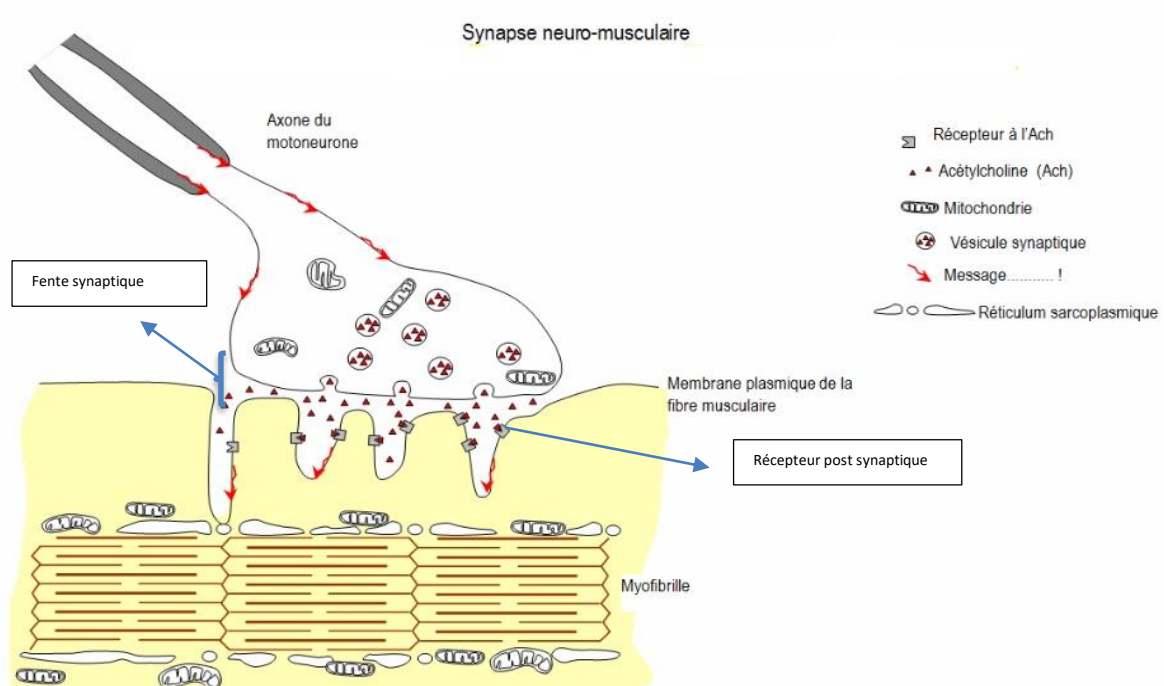


Figure 3 : Microanatomie de la jonction neuromusculaire.

Dans le terminal nerveux se trouve des vésicules contenant le neurotransmetteur acétylcholine (ACh) et des récepteurs pré synaptique est considéré comme important dans la synthèse et la mobilisation des ACh, mais pas pour sa sortie. Tandis que sur les crêtes de la membrane musculaire se trouvent des récepteurs nicotiques post synaptique qui possèdent une partie transmembranaire, une partie intracellulaire correspondant aux canaux ionique et une partie extracellulaire où se fixe les molécules d'acétylcholine. Ce récepteur est composé de cinq sous unités :  $2\alpha$ ,  $1\delta$ ,  $1\beta$  et  $1\gamma$ .

Les sous unités sont les sites de fixation de l'acétylcholine, mais elles interagissent également avec les agonistes cholinergiques et leurs antagonistes qui se lient et répondent à l'acétylcholine (ACh) ou un autre ligand approprié. (Figure 4)

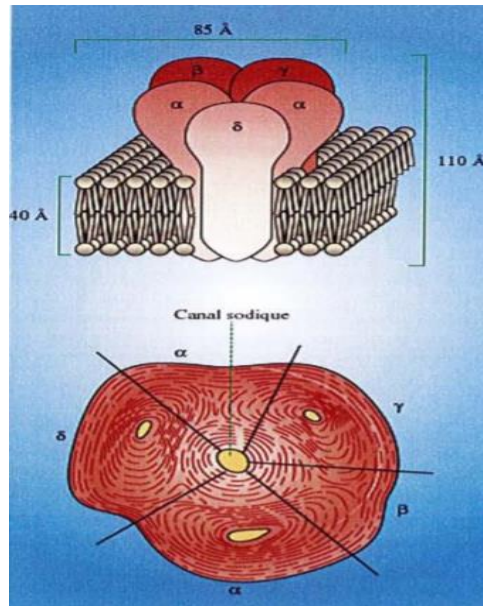


Figure 4 : récepteur d'ACh postsynaptique

## 2.2. La transmission neuromusculaire normale

Une compréhension de la transmission neuromusculaire normale est essentielle pour l'utilisation appropriée des curares, elle se définit par la transformation d'une stimulation nerveuse en activité mécanique.

Lorsqu'un potentiel d'action atteint le terminal nerveux (axone), les vésicules de stockage d'ACh fusionnent à la membrane présynaptique, son contenu dans la fente synaptique par exocytose. L'ACh diffusés se lient aux récepteurs de la membrane musculaire post synaptiques.

Les récepteurs comprennent une structure protéique phasique, qui, lorsqu'elle est stimulée, subit un changement conformationnel, créant un canal transmembranaire qui permet le mouvement des ions à travers la membrane. Deux molécules d'ACh, se liant à deux sous-unités distinctes de la structure phasique sont nécessaires pour activer l'ouverture du canal ionique. Il suffit qu'une sous-unité reste non liée, ou est occupée par une autre molécule, l'ouverture du canal ne se produira pas. Le mouvement des ions génère un potentiel et si suffisamment de canaux ioniques sont ouverts, la membrane musculaire adjacente est dépolarisée et génère un potentiel d'action. Dans la membrane musculaire, cette action cause la libération des ions de calcium du réticulum sarcoplasmique, initiant le couplage d'excitation-contraction et la contraction suivante de muscle (figure 5).

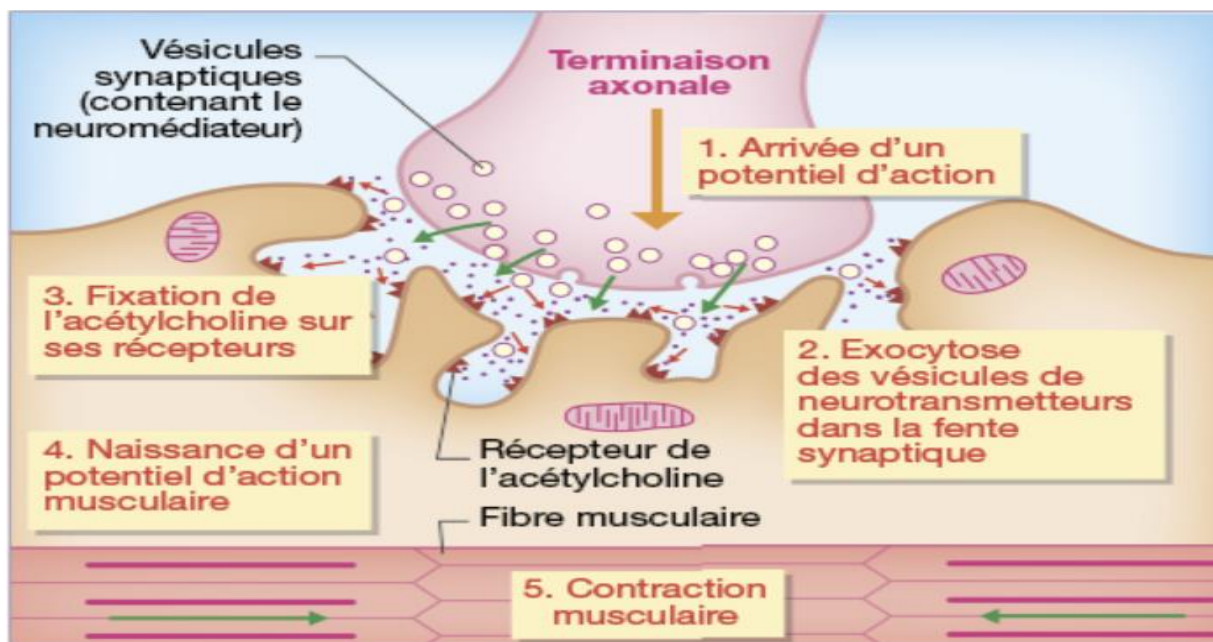


Figure 5 : la transmission neuromusculaire.

L'ACh reste lié aux récepteurs post-synaptiques pendant environ 2 millisecondes, se détache et est ensuite rapidement hydrolysé en choline et en acétate par l'enzyme acétylcholinestérase, présente dans la fente de jonction. Ceci met fin à l'action de l'ACh sur les récepteurs post synaptiques, ce qui sous-entend que la durée de l'activité de l'ACh est limitée par l'action de l'acétylcholinestérase, le canal transmembranaire se ferme et la contraction de muscle se termine. Aux fréquences physiologiques de la stimulation nerveuse, la transmission neuromusculaire commence à échouer seulement après qu'un minimum de 75% des récepteurs postsynaptiques d'ACh aient été bloqués, avec l'échec complet de la transmission se produisant avec plus de 90% de blocus de récepteurs. Cette soi-disant « marge de sécurité » neuromusculaire implique que seulement 25 % des récepteurs de l'ACh doivent être stimulés pour induire une transmission neuromusculaire normale. L'ACh est libérée en petites quantités, même dans les muscles au repos. La choline produite par l'hydrolyse de l'ACh est prise en charge par les terminaux nerveux et resynthétisée en ACh à la membrane terminale nerveuse. L'ACh est emballé dans des vésicules et stocké librement dans le cytoplasme des terminaux nerveux.

### **3. Mécanisme d'action des curares**

La classification pharmacologique des deux grandes familles de curares repose sur leurs différences de types d'interactions (agent/récepteur) et leur mécanisme d'actions. Il est important de souligner que les curares n'ont aucune propriété hypnotique ou analgésique, il est donc important de les utilisés de manière appropriée, sinon un patient peut être paralysé tout en étant pleinement conscient. Cela doit être évité à tout prix.

#### **3.1. Action des curares dépolarisants**

Le curare dépolarisant dit cholinomimétique, comprend deux molécules d'ACh réunies. Il engendre un potentiel d'action par le biais de liaisons aux récepteurs cholinergique nicotinique postsynaptiques ACh. Mais comme il n'est pas métabolisé par l'acétylcholinestérase, le médicament reste lié aux récepteurs pour une plus longue période, jusqu'à ce que la concentration sanguine ait suffisamment pour que le médicament diffuse vers le bas son gradient de concentration de la jonction neuromusculaire dans le plasma, permettant la restauration de la normale transmission neuromusculaire. Dégradation plasmatique de suxaméthonium est médié par l'enzyme pseudo cholinestérase (cholinestérase plasma), qui est distinct de l'acétylcholinestérase. Les la liaison du suxaméthonium au récepteur ACh empêche la transmission neuromusculaire normale. L'effet clinique qui en résulte est celui de la stimulation musculaire initiale due au potentiel d'action initial et se manifesté comme fasciculations musculaires transitoires suivie d'une plus longue période de flaccidité musculaire.

#### **3.2. Action des curares non dépolarisants**

Les relaxants non dépolarisants ont une structure chimique différente de celle du curare dépolarisant, ce sont des molécules antagonistes compétitifs des récepteurs nicotiniques à l'acétylcholine. Une fois fixés sur le récepteur nicotinique postsynaptiques d'ACh, ils n'entraînent aucune activation du récepteur et donc aucune contraction musculaire.

Contrairement au curare dépolarisant, les relaxants non dépolarisants ne produisent pas des fasciculations musculaires. Les deux sites de liaison sous-unités au sein la structure des

récepteurs n'ont pas besoin d'être occupé par un curare non dépolarisant pour produire une paralysie, un seul site peut être occupé et le canal ionique restera fermé, même avec un site occupé par une molécule Ach. Cependant, pour que le bloc induit par les curares non dépolarisants soit effectif, il faut qu'au moins 75% des récepteurs nicotiques soient occupés par des molécules de curare.

Ils sont antagonistes et s'éliminent aussi progressivement par dégradation sur place ou dans le plasma et/ou métabolisme hépatique et/ou élimination rénale. (Chris et Tanya, 2007), (Stéphane et Gwenola, 2013)

#### **4. Bloc neuromusculaire**

Le bloc neuromusculaire induit par les curares paralyse tous les muscles squelettiques du corps y compris la musculature respiratoire, il est donc essentiel que des installations de ventilation contrôlée soient disponibles chaque fois que ces médicaments sont utilisés. Cliniquement, les patients peuvent sembler ventiler convenablement pendant la récupération d'un relaxant de muscle, mais peuvent toujours succomber à l'obstruction supérieure de voie aérienne une fois que le tube endotrachéale est enlevé. Comme la concentration d'oxygène inspirée est souvent à 100%, les patients peuvent être en mesure de maintenir l'oxygénation dans ces circonstances, mais sont souvent hypercapniques.

Il est possible mais difficile de titrer la dose d'un curare spécifique pour paralyser les muscles de l'œil tout en maintenant la fonction diaphragmatique. (Chris et Tanya, 2007).

En raison d'être une grande molécules polaires hydrophiles et par conséquent, le transfert des curares à travers les membranes cellulaires, y compris le placenta, est limitée et conséquence les effets sur le nouveau-né sont peu probables.

#### **5. Séquence du bloc neuromusculaire**

Tous les muscles ne sont pas sensibles au même degré aux curares, le diaphragme en particulier étant relativement résistant c'est généralement le dernier muscle à être paralysé, et le premier à récupérer. Cependant, la musculature de la zone pharyngée /laryngée est plus

sensible aux effets des curares, et prend plus longtemps pour revenir à la fonction normale. (Chris et Tanya, 2007). La séquence de blocus moteur est très variable.

Du premier au dernier : Muscle oculomoteur - muscle palpébral, muscle facial. - langue et pharyngien, mâchoire et queue, membres, muscle pelvien, muscle caudal abdominal - muscle abdominale crânien - muscle intercostal - larynx – diaphragme. (William et al. 2013)

## **6. Pharmacocinétique des curares**

### **6.1. L'absorption :**

Les curares sont lipophobes et traversent la membrane cellulaire difficilement ce qui rend leur administration par voie intramusculaire peu reproductif.

### **6.2. Distribution**

Les volumes de distribution des molécules curarisantes sont proches de celle de l'espace extracellulaire. La clairance et le temps moyen de transit sont différents selon les molécules. Les myorelaxants possédant les clairances les plus élevées ou les temps moyens de transit les plus faibles apparaissent comme ayant une durée d'action brève.

### **6.3. Elimination**

L'élimination et la métabolisation des différents agents neuro-musculaires bloquants sont rénales et/ou hépatiques. L'état fonctionnel des émonctoires s'avère donc susceptible d'influencer la pharmacocinétique des curares. Seul, l'atracurium fait exception à cette règle car il subit une auto élimination. (Basset et al. 2001)

## **7. Agents individuels**

### **7.1. Relaxants dépolarisé**

- **Suxaméthonium (succinylcholine)** : Cette substance a été découverte en 1951 par Burns et Paton, le seul curare dépolarisant utilisé cliniquement en médecine vétérinaire mais rarement chez les chiens. Structuellement, la succinylcholine a deux molécules



d'acétylcholine réunies. Le médicament est si rapidement hydrolysé dans le plasma par le pseudo cholinestérase (cholinestérase plasmatique) que seule une petite fraction de la dose injectée d'origine survit à la dégradation dans plasma pour atteindre le site d'action à la jonction neuromusculaire.

Très peu de pseudo cholinestérase est présent dans la fessure synaptique de sorte l'arrêt de la paralysie induite par succinylcholine est dû à la diffusion du médicament loin de la jonction neuromusculaire et dans le liquide extracellulaire. Paradoxalement, la dégradation rapide de la succinylcholine dans le plasma est responsable de l'apparition rapide de l'effet par le médicament. En raison de la dégradation rapide par plasma pseudo cholinestérase, des doses relativement importantes de succinylcholine peuvent être administrés sans crainte d'une durée d'effet accrue. Plus la dose initiale d'un NMBA est élevée, plus l'apparition paralysie, mais aussi, dans le cas de tous les ANMB actuellement disponibles à l'exception de la succinylcholine, une augmentation de la durée des résultats d'action. En raison de l'apparition rapide d'effet et de courte durée d'action, la succinylcholine est souvent appelé le relaxant de choix pour faciliter l'intubation endotrachéale humaine. Utilisation des NMBA pour faciliter le tube endotrachéal placement n'est pas courant dans la pratique vétérinaire puisque, avec l'exception discutable du chat, l'activité laryngée est rarement un obstacle à l'intubation trachéale. (Kurt et al., 2015)

## **7.2. Relaxants non dépolarisé**

### **7.2.1. Benzylisoquinoline**

- **Atracurium** : Ce curare a vu le jour en 1981, dérivé de la tubocurarine. C'est un curare de durée d'action intermédiaire qui présente comme principal avantage d'avoir une élimination par la voie de Hoffmann, c'est à dire indépendante du fonctionnement hépatique et rénal. Son métabolisme est une dégradation spontanée qui dépend des caractéristiques des milieux intérieur en particulier le pH et la température, et par conséquent, conférant à ce produit une certaine prévisibilité.

- **Cis-atracurium** : Ce curare introduit en 1995 sur le marché, C'est en fait une forme purifiée d'atracurium par sélection d'une forme spécifique d'un des dix isomères constituant ce

dernier. Ses caractéristiques sont proches de l'atracurium et son avantage principal est l'absence d'histaminolibération. (Chris et Tanya, 2007)

- **Mivacurium** : Mivacurium est un ANMB à action rapide et de courte durée l'utilisation dans l'intubation trachéale humaine. Semblable à l'atracurium de médicament lié à la benzyloquinolone, le miracidium a le potentiel d'induire l'histamine, en particulier si des doses élevées sont administrées se produit souvent lorsqu'un début rapide de l'effet est souhaitable. Mivacurium est dégradé par la pseudocholinestase plasmatique et les métabolites n'ont une activité de blocage neuromusculaire appréciable. Les doses administrées typiques chez l'homme ont une durée d'action d'environ 25min, étant ainsi un demi à un tiers plus court que l'atracurium. Mivacurium montre des différences marquées dans la puissance et la durée d'action entre les espèces, étant beaucoup plus puissant chez les chiens que chez l'homme. En effet, chez les chiens, un tiers de la dose humaine typique est associée à une durée de blocus cinq fois plus longue que chez l'homme. Les différences de durée d'action entre espèces peuvent refléter en partie la quantité circulante de pseudo cholinestérase présente depuis les valeurs normales de cholinestérase plasmatique pour les chiens sont de 19% à 76% des valeurs humaines. En outre, il est possible que l'enzyme canine pseudocholinestase a différente affinité pour les trois isomères primaires du mivacurium trouvés dans la formulation exclusive. Les observations cliniques chez les chats indiquent que le mivacurium a une durée d'action beaucoup plus courte dans cette espèce comparée aux chiens (observation personnelle de RDK) (Chris et Tanya, 2007)

### 7.2.2. . Aminostéroïde

- **Pancuronium** : Découvert en 1960 c'est le premier curare de cette famille, était le premier d'une série de NMBA non dépolarisants ayant une structure de base de molécule stéroïde. Les doses répétées ont un l'effet cumulatif. Une grande partie du médicament est excrété par le rein, le reste est métabolisé par le foie. Comme on peut s'y attendre, la durée de l'action est augmentée dans les patients présentant avec l'insuffisance rénale. En plus d'avoir une affinité pour les récepteurs cholinergiques à la jonction neuromusculaire, le pancuronium semble également bloquer récepteurs muscariniques, ce qui entraîne une augmentation de la fréquence cardiaque. Cet effet semble varier d'une espèce à l'autre et n'est généralement pas une préoccupation. L'effet de blocage muscarinique et la tachycardie associée semblent être

dues à la présence d'une deuxième charge positive à l'anneau de stéroïdes. Retrait d'un seul groupe méthyle et donc de la charge positive crée du vecuronium, un NMBA essentiellement dépourvu de effets cardiovasculaires. (Chris et Tanya, 2007)

- **Vecuronium** : Il fait son apparition en 1975 et avec lui un autre virage s'amorçait. En effet, à partir de cette date, la course au curare idéal débutait. C'est le deuxième de la famille des aminostéroïdes, il reprend les grandes lignes du pancuronium mais il est doté de nombreux avantages sur ce dernier, en particulier sa rapidité d'action, sa demi-vie plus courte et l'absence d'effets vagolytique et tachycardique du pancuronium. En effet, l'objectif du curare est désormais d'agir vite, d'avoir une durée d'action courte, de ne pas s'accumuler dans l'organisme, de ne pas être dépolarisant, d'être antagonisable et si possible ne pas avoir d'effet indésirable. Il persiste cependant un inconvénient à ce produit, son métabolisme hépatique et son élimination rénale qui peuvent, dans certains cas, rendre son activité imprévisible.

- **Rocuronium** : Le rocuronium est un dérivé du vecuronium, ayant un huitième de la puissance du composé parent. Depuis le vecuronium et le rocuronium ont des poids moléculaires similaires et le rocuronium a une puissance plus faible, une plus grande dose injectée de rocuronium un plus grand nombre de molécules près de la jonction neuromusculaire, se traduisant par un début plus rapide du blocus neuromusculaire. Durée de l'action chez le chien est similaire à celle du vecuronium et de l'atracurium. Semblable au vecuronium, le rocuronium semble être pratiquement sans effets indésirables cardiovasculaires et ne provoque pas de libération d'histamine. La principale voie d'élimination est système hépatique tandis qu'une petite fraction est éliminée par le rein. Les effets de blocage neuromusculaires du rocuronium et du vecuronium peuvent être inversés par l'administration de suggammadex. (Kut et al., 2015)

Molécules	Dose	Délai/ durée d'action	Métabolisme / Elimination	Effets secondaires
Atracurium TRACRIUM" Génériques	0,1-0,5 mg/kg IV CN	3-5 min/20-30 min	Élimination d'Hofmann (pH et température dépendants) et	Libération d'histamine, injecter lentement

			hydrolyse par des estérases non spécifiques	
Cisatracurium NIMBEX' Génériques	4 fois plus puissant que l'atracurium 0,1 mg/kg IV Redoser 0,03 mg/kg	5-7 min (+ lent que l'atracurium / 30-35 min	Élimination d'Hofmann essentiellement	Moins de risque de libération d'histamine par rapport à l'atracurium
Mivacurium MIVACRON''	0,01 -0,05 mg/kg IV CN	1,5-5 min (dose dépendant) Durée dose dépendante chez le chien 20-180 min	Dégradation par les cholinestérases plasmatiques (en concentration faible chez le chien)	Pas d'effet hémodynamique intrinsèque mais libération d'histamine possible
Vécuronium NORCURON	0,05-0,1 mg/kg 0,1-0,2 mg/kg/h CN	5 min environ/30 min environ	Métabolisme hépatique et excrétion biliaire, 30 % excrétion rénale	Faible risque d'histaminolibération Peu d'effet cardiovasculaire Poudre lyophilisée, stable 24 h en solution reconstituée
Rocuronium ESMERON	8 fois moins puissant que le vécuronium 0,3-0,6 mg/kg IV 0,5 mg/kg IV puis 0,2 mg/kg/h	20-30 min CN	50 % élimination biliaire sans transformation Élimination rénale < 10 %	Effets cardiovasculaires minimaux,
	Rotation centrale du globe oculaire 0,05-0,075 mg/kg IV 10,03 mg/kg IV)	3 min/Environ 20 min (effet court de 6-10 min avec dose la plus faible)		
Pancuronium PAVULON' (n'est plus disponible en France)	0,02 -0,06 mg/kg IV Redoser 25 % de la dose initiale si nécessaire	3-5 min/ 40-60 min en moyenne (30-100 min)	Élimination rénale sous forme inchangée majoritaire 20-30 % de métabolisme hépatique et	Effet vagolytique avec légère augmentation de la fréquence cardiaque

			élimination biliaire Effet prolongé lors d'insuffisances rénale et/ou hépatique	
--	--	--	---	--

Tableau 8 : propriétés pharmacocinétiques des cures non dépolarisants (Stéphane et Gwenola, 2013)

## 8. Indication de pour l'utilisation des relaxants musculaires

- **Dissection chirurgicale profonde :**

Les relaxants musculaires sont extrêmement utiles pour détendre la musculature abdominale, en particulier pour la dissection profondément dans l'abdomen, par exemple la néphrectomie et l'adrénaline. Cependant, ils amélioreront des conditions chirurgicales même pour des procédures courantes, telles que l'ovariohystérectomie. Ils sont également de valeur pendant la chirurgie spinale (par exemple les laminectomies) chez les individus fortement musclés.

- **Chirurgie thoracique :**

L'IPPV est obligatoire pendant la chirurgie intra thoracique. Bien qu'il ne soit pas nécessaire dans tous les cas, l'utilisation de relaxants musculaires permet au vétérinaire de reprendre en douceur la ventilation du patient.

Dislocations et fractures Les relaxants musculaires facilitent le remplacement des articulations disloquées. Bien que controversés, ils peuvent en outre également améliorer les conditions pendant la réduction de la fracture, en particulier chez les personnes plus grandes, cela dépend du degré de fibrose musculaire qui a résulté du traumatisme initial.

- **Procédure intraoculaire :**

En relaxant les muscles extra oculaires, les AMB produiront un œil positionné de façon centralisée, qui dépasse légèrement. Cela facilite la chirurgie intraoculaire. En outre, la paralysie de la musculature respiratoire signifie que le patient ne peut ni tousser ni combattre

la ventilation imposée, qui seraient toutes deux préjudiciables : les pressions intra thoraciques accrues augmentent de manière significative la pression intraoculaire. Les relaxants musculaires n'ont pas d'effet direct sur la taille pupillaire chez les chiens ou les chats parce que l'iris est composée de muscle lisse, mais ils causeront une dilatation pupillaire chez les oiseaux, où le muscle ciliaire est strié.

## 9. Surveillance de la jonction neuromusculaire (monitoring)

### 9.1. Principe du monitoring

L'utilisation de relaxants musculaires doit toujours être accompagnée d'une évaluation du degré et la durée du blocus neuromusculaire afin d'assurer qu'un blocus adéquat est atteint, de déterminer quand d'autres curares sont nécessaires et de faciliter un rétablissement complet et sécuritaire du blocus. Ceci est effectué à l'aide d'un stimulateur nerveux périphérique. (Figure6)

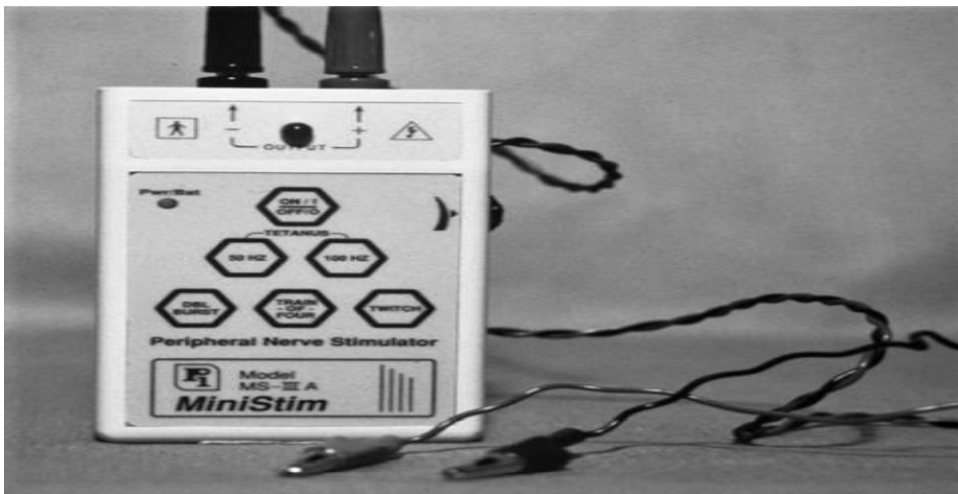


Figure 6 : stimulateur nerveux périphérique.

### 9.2. Sites de stimulation

Les sites de stimulation des nerfs moteurs périphériques chez les chiens comprennent les

nerfs péronier et ulnaires et qu'ils soient abolies lorsqu'environ 90 à 95 % des récepteurs sont bloqués.



Figure 7 : Stimulation superficielle du nerf péroné chez un chien.



Figure 8 : Stimulation du nerf ulnaire chez un chien.

### 9.3. Modelés de stimulations

- **Une seule secousse** C'est la réponse d'une seule impulsion électrique délivrée à un taux compris entre 1/sec et 1 par 10 secondes (1 Hz à 0,1 Hz) et mesurée immédiatement avant l'administration du relaxant de muscle et évaluer le début du blocus neuromusculaire, et a l'utilisation limitée dans l'anesthésie clinique. Étant donné que la libération d'ACh est

diminuée par les effets pré jonctionnel du relaxant, la fréquence de la stimulation à une seule contraction ne devrait pas être supérieure à environ une secousse tous les 7-10 s. Si le stimulus est appliqué trop fréquemment, la réponse de secousse résultante sera artificiellement basse, causant l'inexactitude dans la détermination du degré de relaxation. La réponse aux secousses n'est pas déprimée jusqu'à ce que 75 à 80 % des récepteurs soient bloqués et qu'elles soient abolies lorsqu'environ 90 à 95 % des récepteurs sont bloqués.

- **Train de quatre (TOF)** C'est le modèle le plus commun de stimulation de nerf employé pour évaluer la fonction neuromusculaire. Quatre impulsions électriques sont appliquées au nerf sur une période de 2 secondes (2 Hz). Le TOF peut être répété tous les 10-20 s sans effets temporels significatifs. En l'absence d'agents neuromusculaires, quatre secousses musculaires distinctes se produiront (T1, T2, T3 et T4), chacune d'entre elles ayant une force identique. Si un relaxant non dépolarisant est alors administré, la quatrième secousse (T4) dans le train de quatre (TOF) s'affaiblira et finira par disparaître, suivie de la troisième secousse (T3), puis de la seconde (T2) et éventuellement de la première (T1) si un relaxant suffisant est donné. Ce phénomène d'une réponse musculaire diminuant graduellement à la stimulation de nerf pendant la relaxation NMBA induite non-dépolarisante est connu sous le nom de fondu. Une supposition par encore affirme que le fondu est dû à un effet présynaptique des relaxants réduisant la disponibilité de l'ACh pour la libération pendant la stimulation nerveuse. Puisque les relaxants dépolarisants n'agissent que sur le postsynaptique, le fondu est observé uniquement avec des agents non-dépolarisants, ou en présence du blocus anormal (phase II) de suxaméthonium. Bien que la réponse du TOF au blocus de suxaméthonium de phase I ne s'estompe pas, les quatre secousses sont réduites à parts égales. Avec le commencement du blocus neuromusculaire non-dépolarisant, T4 disparaît quand approximativement 75% des récepteurs d'ACh sont bloqués ; T3 avec environ 80% bloqué ; T2 avec environ 90% bloqué ; et la perte de T1 indique essentiellement un blocus à 100%.

Pendant la récupération, les secousses réapparaissent dans l'ordre inverse (T1 d'abord). En plus de compter le nombre de secousses musculaires en réponse au TOF comme moyen d'évaluer le degré de blocus neuromusculaire, des tentatives ont été faites en utilisant la mécano myographie dans le cadre de la recherche pour établir un rapport TOF (hauteur de T4/hauteur de T1) qui est compatible avec la récupération de la fonction neuromusculaire à



un degré qui permet au patient une force musculaire adéquate pour le contrôle de la voie aérienne. Un rapport de TOF d'au moins 0.9 chez l'homme est considéré optimal avant l'extubation endotrachéale. Il a été démontré dans un certain nombre d'études que l'évaluation visuelle et tactile du rapport TOF n'est capable de détecter la décoloration que lorsque le ratio TOF est de 0,4, ce qui implique qu'un degré significatif de blocage neuromusculaire peut être manqué par un observateur dans le contexte clinique. Cette faible sensibilité de TOF dans la détection du blocus neuromusculaire résiduel est probablement liée à la difficulté de comparer la force de T4 et T1, tout en ignorant les deux secousses musculaires entre les deux. TOF est utilisé pour évaluer à la fois la relaxation et la récupération musculaires peropératoires. (Chris et Tanya, 2007)

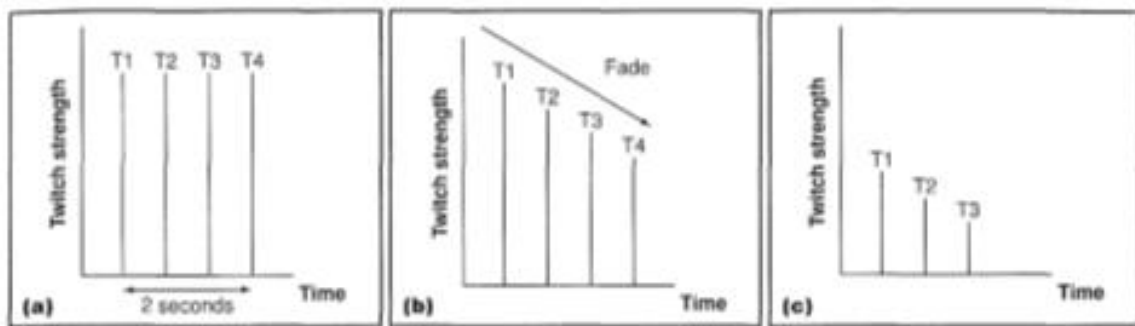


Figure 9 : Train de quatre (TOF). a) Animal normal, sans relaxant. Les quatre secousses du TOF sont présentes et d'égal Force. b) Début d'un blocus non dépolarisant. Fade est présent dans TOF mais toutes les secousses sont encore visibles. c) Le blocus neuromusculaire est maintenant plus profond ; la quatrième secousse dans le TOF a maintenant disparu et le reste trois secousses sont plus faibles.

- **Stimulation téτανique** La stimulation téτανique est définie comme un stimulus électrique soutenu de 50 Hz (occasionnellement 100 Hz) pour une période de 5 secondes. Le blocus neuromusculaire réduira la hauteur téτανique et provoquera un fondu. Ce modèle de stimulation est douloureux dans le patient éveillé et minimalement anesthésié. Semblable au TOF, le fondu téτανique ne peut être détecté que lorsque des degrés significatifs de blocus neuromusculaire sont présents ; l'absence de fondu évident par l'évaluation visuelle et tactile n'est pas une indication de la transmission neuromusculaire proportionnée. Ce modèle de stimulation est utile pour détecter le blocage neuromusculaire résiduel pendant la période de récupération anesthésique. (Chris et Tanya, 2007)

• **Stimulation a double rafale** Stimulation à double rafale (DBS) (figure 6) comprend trois impulsions courtes à 50 Hz, une pause de 750 millisecondes suivie de trois autres impulsions de 50 Hz (DBS ou deux impulsions de 50 Hz DBS). La réponse musculaire qui en résulte est caractérisée par deux secousses musculaires individuelles (D1 et D2), qui sont plus fortes que produites par TOF. Le rapport de D2 /D1 dans DBS est étroitement corrélé avec le rapport TOF T4/T1. Cependant, il est plus facile de détecter le fondu avec DBS que Le TOF, puisque l'on ne compare que la force de D2 à D1 dans DBS, mais T4 à T1 dans TOF, tout en essayant d'ignorer T2 et T3. L'évaluation visuelle et tactile de DBS peut être détectée lorsque le rapport TOF <0.6. Ainsi, bien que DBS puisse sembler supérieur au TOF pour la détection du blocus neuromusculaire résiduel, il n'exclut pas complètement la présence de la paralysie résiduelle, puisqu'un rapport de TOF 0.9 est exigé pour assurer la récupération neuromusculaire proportionnée. DBS est utilisé pour évaluer le rétablissement du blocus neuromusculaire lorsqu'il n'y a pas de fondu apparent au TOF. (Chris et Tanya, 2007)

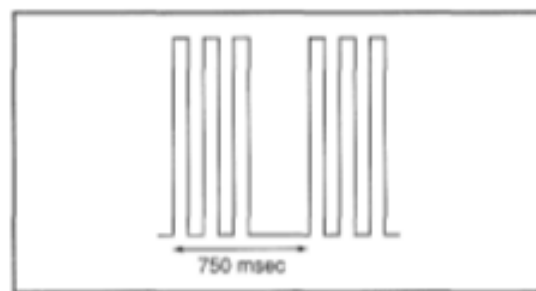


Figure 10 : Stimulation a double rafale

## 10. Evaluation clinique de la récupération des relaxions musculaires

Puisqu'aucun des modèles de stimulation périphérique de nerf décrit ci-dessus ne peut assurer de façon fiable la récupération proportionnelle de la fonction neuromusculaire (rapport de TOF 0.9), l'évaluation clinique du retour de la force de muscle devrait toujours être employée en même temps que la stimulation de nerf. Puisque la conséquence la plus grave de la paralysie (curarisation résiduelle) est une ventilation inadéquate et/ou une perte de contrôle des voies respiratoires, bon nombre de ces tests cliniques de rétablissement se sont concentrés sur l'évaluation du volume des marées ou de la ventilation infime. Cependant,

l'activité musculaire diaphragmatique et intercostale peut être revenue à la normale même en présence de degrés significatifs de faiblesse dans d'autres groupes musculaires, puisque les premiers sont relativement résistants aux effets des NMA. Par conséquent, les patients peuvent avoir un volume de marée tout à fait normal, mais ont le contrôle limité de la musculature supérieure de voie aérienne, et peuvent être incapables de maintenir la perméabilité des voies aériennes une fois extubés. Ainsi, la présence d'un volume de marée normal pendant la récupération des NMA donne très peu d'informations sur le degré de curarisation résiduelle. De même, une valeur normale de dioxyde de carbone de marée de marée sur la capnographie ne donne aucune indication de l'adéquation de la force supérieure de muscle de voie aérienne. D'autres tests utilisés chez l'homme, tels que l'évaluation de la capacité vitale et la pression inspiratoire négative maximale, sont plus difficiles à utiliser ou à interpréter chez les animaux. La capacité de soutenir un lifting de la tête pendant 5 secondes a été démontrée pour bien corrélée avec le retour de la force musculaire pharyngienne chez l'homme, et peut probablement être interprétée de la même façon chez les animaux.

## **11. Suivi de l'adéquation de l'anesthésie**

Bien que certaines études aient suggéré que les besoins anesthésiques puissent être réduits par l'administration de relaxants musculaires (probablement par une réduction de l'apport afférent issu du SNC à la suite de la perte de tonus musculaire normal), cela est controversé. L'animal doit toujours être observé de près pour détecter des signes d'anesthésie inadéquate. Il est plus difficile d'évaluer la profondeur de l'anesthésie chez les patients qui ont reçu des curares, puisque bon nombre des signes et des réponses couramment surveillés pendant l'anesthésie « conventionnelle » seront absents ou modifiés. Par exemple, alors que l'œil tournera normalement ventralement aux plans chirurgicaux d'anesthésie chez le chien et le chat, le blocus neuromusculaire des muscles extra oculaires fera que le globe restera positionné au centre. De même, bien que la présence ou l'absence du réflexe palpébral soit souvent utilisée pour quantifier la profondeur de l'anesthésie, la paralysie des muscles péri oculaires effacera cette réponse, et aucun clignotement ne se produira lorsque les paupières sont stimulées. La paralysie de la musculature respiratoire empêchera également toute altération du modèle ventilatoire, peu importe si la profondeur de l'anesthésie est appropriée pour la procédure effectuée (en gardant à l'esprit que les animaux ayant reçu des ANMB

devraient recevoir une ventilation intermittente à pression positive (IPPV) de toute façon). L'évaluation de la profondeur anesthésique chez les patients qui ont reçu des ANMB Ne présente donc certains défis, mais les altérations de l'activité sympathique du système nerveux fourniront habituellement un guide utile pour l'adéquation (ou autrement) de l'anesthésie. En général, les patients qui sont trop légèrement anesthésiés seront tachycardiques et hypertendus, bien que certains puissent démontrer une forme de réponse vasovagal, et deviennent bradycardiques et hypotenseurs. Cependant, ce dernier semble être beaucoup moins commun que le modèle classique de tachycardie/hypertension. En outre, ils peuvent saliver excessivement, démontrer une augmentation de la production de déchirures et la dilatation des pupilles. Les valeurs de dioxyde de carbone peuvent également augmenter sur le capnographe, et des secousses musculaires isolées peuvent se produire, particulièrement sur les extrémités, la langue ou les commissures de la bouche cette secousse de muscle peut se produire même dans les patients qui semblent totalement paralysés avec la stimulation de nerf de TOF, et bien que diverses théories aient été proposées quant à la façon dont cette anomalie apparente peut être possible, il n'y a actuellement aucune explication universellement acceptée.

Bien qu'il soit potentiellement plus difficile de détecter une profondeur anesthésique excessive que d'identifier une anesthésie inadéquate, tous les efforts devraient être dirigés pour assurer l'adéquation de l'anesthésie chez les patients recevant des ANMB, car il est clairement inacceptable d'avoir un patient conscient mais paralysé. Il est important de savoir que la surveillance de la transmission neuromusculaire avec un stimulateur nerveux périphérique ne donne aucune information sur la profondeur anesthésique.

## **12. Antagonisme du blocus neuromusculaire**

Le rétablissement du blocus neuromusculaire peut se produire spontanément, pendant que la concentration de plasma de relaxant diminue (due au métabolisme et à l'élimination). Cela permet au médicament de se diffuser loin du JNM, en descendant son gradient de concentration dans le plasma. Alternativement, dans le cas des relaxants non-dépolarisants, la récupération peut être précipitée par :

- **Administration d'anti cholinestérases**

L'administration d'un agent d'anticholinestérase inhibe les effets de l'enzyme acétylcholinestérase, qui est responsable de la dégradation rapide de l'ACh après sa libération. Par conséquent, les anticholinestés permettent l'accumulation de ACh, qui est alors capable de déplacer de façon compétitive le relaxant non-dépolarisant du récepteur postsynaptique ACh et de restaurer la transmission neuromusculaire. Les agents d'anticholinestérase ne contrarieront pas le blocus classique de suxaméthonium parce que le bloc induit est non concurrentiel; Les anti-acétylcholinestés ne permettent pas seulement une accumulation d'ACh aux récepteurs nicotiques du NMJ ; ACh s'accumule également aux récepteurs muscariniques parasympathiques postganglionique dans tout le corps, et peut produire un certain nombre d'effets secondaires indésirables, tels que la bradycardie et les arythmies cardiaques, bronchoconstriction et salivation. Pour prévenir ces effets muscariniques, les anticholinestés sont généralement administrés en conjonction avec des agents anti muscariniques, tels que l'atropine ou le glycopyrronium.

Deux anticholinestés sont employées médicalement pour l'antagonisme de la relaxation induite de non-dépolarisante : néostigmine et edrophonium.

Néostigmine a un début lent mais de longue durée, tandis que l'edrophonium a un début plus rapide mais une durée plus courte. L'atropine a le début rapide, la courte durée, et le début lent de glycopyrronium, longue durée. Par conséquent, le profil pharmacocinétique de l'atropine correspond plus étroitement à celui de l'edrophonium, tandis que celui du glycopyrronium correspond plus étroitement à la néostigmine. Il est donc plus logique d'utiliser soit une combinaison edrophonium-atropine ou néostigmine-glycopyrronium pour l'inversion du blocus neuromusculaire. Une combinaison néostigmine-glycopyrronium est disponible dans le commerce. Cependant, même si la pharmacocinétique de la néostigmine - glycopyrronium et de l'edrophonium-atropine sont les plus favorables, il n'est pas rare de voir des effets muscariniques mineurs lorsque ces combinaisons sont utilisées, en particulier la bradycardie douce ou bloc atrioventriculaire au deuxième degré. Ces effets sont, cependant, généralement transitoires. Une combinaison edrophonium-atropine produit le moins d'effets secondaires muscariniques et est la combinaison du choix dans les patients où ceux-ci peuvent être préjudiciables, par exemple ceux avec la maladie cardiaque.

Si un antagoniste à action courte (edrophonium) est utilisé avec un relaxant à action prolongée pancuronium, il y a un risque accru de recurarisation pendant la période de récupération, c'est-à-dire que l'edrophonium peut d'abord contrarier le blocus et rétablir la transmission neuromusculaire normale, mais parce que l'edrophonium est à action plus courte que le relaxant, le blocus neuromusculaire peut se reproduire comme l'edrophonium. Ainsi, si des relaxants à action prolongée ont été utilisés, la néostigmine est l'anticholinestérase de choix. En outre, la néostigmine va plus fiable contrarier un blocus plus intense que l'edrophonium. Cependant, il a également été démontré que la néostigmine possède des capacités de blocage neuromusculaire, en particulier si elle est administrée à fortes doses ; par conséquent, les doses décrites ci-dessous ne devraient pas être dépassées. Plus le nombre de TOF avant l'antagonisme est élevé, plus le succès dans la restauration de la transmission neuromusculaire est probable et moins la curarisation ou la recurarisation résiduelle est probable pendant la récupération. Par conséquent, lorsque le temps le permet, il est préférable de permettre la restauration des quatre secousses dans le TOF avant l'antagonisme, bien que l'inversion puisse être réalisée quand une seule secousse a réapparu. Cependant, l'antagonisme à ce stade sera plus difficile, exigera des doses plus élevées d'anticholinestérase, et augmentera également le risque de problèmes se produisant dans la récupération. L'antagonisme inadéquat du blocus neuromusculaire à la fin de l'anesthésie risque la curarisation résiduelle dans la période de rétablissement, qui peut encourir des conséquences sérieuses pour l'animal. De nombreuses études chez l'homme ont démontré que les patients arrivent généralement à la salle de réveil avec le blocus résiduel significatif toujours présent, qui est responsable d'une incidence accrue des complications, particulièrement impliquant le système respiratoire. Bien que l'antagonisme ne soit pas toujours nécessaire après l'utilisation de relaxants musculaires, il devrait certainement être pris en considération lorsque des ANMB à action prolongée ont été utilisés, ou lorsque plusieurs bolus ou perfusions de ces agents ont été livrés. En cas de doute quant à l'état de récupération neuromusculaire, il est sage de se tromper sur le côté de la prudence et d'administrer un anticholinestérase.

- **Antagoniste non-dépolarisant**

Récemment, un antagoniste non-dépolarisant nouveau a été décrit. Cet agent, (Sugammadex), est un composé cyclodextrine modifiée qui fonctionne d'une manière complètement différente des anticholinestérasés. Les cyclodextrines ont une structure d'anneau avec une surface hydrophile, ce qui les rend solubles dans l'eau, mais avec la capacité d'encapsuler des molécules hydrophobes dans leur noyau central a principalement été développé comme un agent d'inversion pour le rocuronium, et il semble très efficace pour rapidement « mopping up » cette molécule, même pendant le blocus neuromusculaire profond (ou suivant prolongé). Une fois que le rocuronium devient encapsulé dans le noyau central de la molécule de cyclodextrine, il n'est plus capable d'agir au NMJ peut également avoir une certaine activité contre le vecuronium, mais apparemment dans une bien moindre mesure que contre le rocuronium. Depuis produit l'antagonisme sans inhibition de l'acétylcholinestérase, les effets muscariniques ne se produisent pas, et donc l'administration simultanée de médicaments anti-muscariniques est inutile. La capacité rapidement de mettre fin au blocus même profond de rocuronium-induit sans effets secondaires muscariniques potentiels est un avantage majeur.

- **Utilisation pratique des anticholinestérasiques**

**Néostigmine (Prostigmine ND) :** La dose recommandée, lorsque la décurarisation est cliniquement visible, est de 0,01 mg/kg par voie intraveineuse. Une dose de 0,1 mg/kg s'avère nécessaire pour antagoniser un bloc neuro-musculaire plus profond, cependant cette pratique demeure risquée (possibilité de prolongation du bloc).

**Édrophonium (Reversol ND) :** Les doses utilisées varient entre 0,1 et 0,2 mg/kg par voie intraveineuse. Certains auteurs ont même utilisé chez le cheval une dose de 1 mg/kg, sans observer d'effets indésirables. Afin de prévenir les effets indésirables des anticholinestérasiques, il est recommandé d'injecter un anticholinergique comme le sulfate d'atropine (à raison de 0,04 mg/kg) ou le glycopyrrolate (à 0,01 mg/kg), 1 à 2 minutes avant de réverser le bloc neuro-musculaire. D'un point de vue pratique, il est aussi possible d'administrer l'anticholinergique dans la même seringue que l'anticholinestérasique mais en réalisant une intraveineuse lente. L'injection doit être réalisée en 30 secondes minimum. Si

l'activité respiratoire spontanée ne reprend pas, le mélange peut être réinjecté toutes les 5 minutes.

### **13. Facteurs additionnels qui peuvent influencer le bloc neuromusculaire**

La littérature scientifique se révèle riche d'informations démontrant l'influence de différents facteurs sur les qualités (durée, intensité) du bloc neuromusculaire engendré par les curares dépolarisants ou non dépolarisants. Bien que l'essentiel de ces facteurs reste issu d'études menées chez l'homme, certains d'entre eux présentent une pertinence clinique en médecine vétérinaire (Kurt et al., 2015)

- **Température :**

La température corporelle apparaît comme un facteur essentiel en modifiant la durée du bloc neuromusculaire.

Présentant une forte incidence en anesthésiologie vétérinaire, l'hypothermie diminue l'élimination rénale, hépatique et biliaire des curares et diminue la conduction nerveuse et la contraction musculaire comme elle contrarie le blocus concurrentiel. L'effet clinique global variera avec le degré d'hypothermie et le curare administré. (Kuet et al., 2015)

- **Équilibre acide-base**

L'acidose respiratoire augmente le blocus neuromusculaire non dépolarisant, elle prolonge aussi la durée par l'augmentation de l'intensité du bloc neuro-musculaire tandis que l'alcalose respiratoire diminue l'effet.

L'acidose métabolique et l'alcalose peuvent potentialiser les effets des relaxants musculaires et rendre plus difficile l'antagonisme du bloc neuromusculaire. (Kurt et al., 2015)

- **Age**

L'âge est associé à des besoins de dose altérés de curares. L'immaturation des récepteurs et la diminution du dégagement augmentent la puissance des curares chez les jeunes [123-125]. D'autre part, les très jeunes animaux peuvent avoir besoin de doses plus élevées de curares



en raison de l'augmentation du liquide extracellulaire et un plus grand volume de distribution par rapport aux adultes. En outre, les animaux plus jeunes éprouvent un début plus rapide de l'action de drogue tandis que la fonction neuromusculaire récupère plus rapidement, ainsi une dose inférieure d'antagoniste est habituellement exigée à l'arrêt de la procédure. Bien que les données des études publiées ne soient pas toujours claires, la vieillesse peut être associée à une augmentation de l'effet des curares. (Kurt et al., 2015)

- **Électrolytes**

Altèrent la concentration de sérum du potassium, du magnésium, et du calcium influencent le bloc neuromusculaire.

Lors d'hypokaliémie et d'hyponatrémie, l'intensité du bloc neuromusculaire induit par les curares non dépolarisants peut être accrue. Une hyperkaliémie et une hyponatrémie apparaissent susceptibles de le réduire. A l'inverse, l'hyperkaliémie et l'hyponatrémie potentialisent l'action du curare dépolarisant. D'autres électrolytes plasmatiques influencent les effets pharmacologiques des curares. Le  $Ca^{2+}$  peut antagoniser le bloc neuromusculaire obtenu avec des curares non dépolarisants. En effet, l'augmentation de la concentration en  $Ca^{2+}$  induit une élévation de la quantité de molécules d'acétylcholine au niveau de la plaque motrice. Inversement, une hypermagnésémie et une hypocalcémie potentialisent les curares non dépolarisants par diminution de la libération d'acétylcholine.

La déshydratation augmente la concentration plasmatique d'une dose normale d'un médicament non dépolarisant, augmentant son effet

#### **14. Interaction des curares et d'autres médicaments**

Un certain nombre d'agents différents peuvent interagir avec des relaxants musculaires lorsqu'ils sont administrés simultanément :

Ils potentialisent les effets des curares en termes d'exigences de dose et de durée d'action.

L'isoflurane semble plus puissant à cet égard que l'halothane, tandis que l'atracurium et le vecuronium semblent être potentialisés moins que les relaxants plus longs agents anesthésiques injectables.

Aux doses cliniques, le propofol semble avoir un effet minimal sur l'action des relaxants musculaires. La kétamine potentialise tous les relaxants non-dépolarisants d'une manière

dose dépendante. Certains antibiotiques peuvent prolonger le blocus neuromusculaire, les antibiotiques les plus importants à cet égard sont les aminoglycosides, bien que l'effet produit varie en fonction du relaxant utilisé, la concentration de l'antibiotique réalisé in vivo. Une surveillance étroite est certainement recommandée si des aminoglycosides et des relaxants musculaires sont utilisés simultanément pendant l'anesthésie.

Certaines autorités ont suggéré que l'administration de sels de calcium peut être utile pour inverser tout blocus prolongé qui se produit lorsque ces agents sont utilisés ensemble.

## **Conclusion**

La curarisation aide à améliorer les conditions chirurgicales, comme faciliter l'accès au site opératoire et la fermeture pariétale mais pas l'intubation endotrachéale qui, en générale et raison de la forme anatomique, ne rencontre pas de difficulté chez le chien contrairement à l'homme.

Elle ne doit pas se substituer aux composantes hypnotiques et analgésiques de l'anesthésie générale et en raison de son mode et site d'action, un monitoring spécifique et une maintenance de la ventilation spontanée du patient sont exigés.

En réalité, les recherches sur la curarisation et leurs applications figurent encore limités dans les sciences vétérinaires dans le monde et en Algérie plus particulièrement.

A ce propos, des études et recherches méritent d'être entrepris. Cette étude bibliographique constitue donc une base initiale qui ouvre la voie à de futurs travaux d'évaluation de la curarisation chez le chien.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Banfield Pet Hospital. Anesthesia and Analgesia for the Veterinary Practitioner: Canine and Feline. **Banfield**, 2017
2. Brodbelt DC, Pfeiffer DU, Young LE and al. Results of the confidential enquiry into perioperative small animal fatalities regarding risk factors for anesthetic-related death in dogs. *J Am Vet Med Asso* **2008**;233(7):1096–1104
3. Chris Seymour, Tanya Duke-Nowakowski. BSAVA Manual of Canine and Feline Anesthesia and Analgesia. **BSAVA**: British Small Animal Veterinary Association, 2007
4. Colette Jolloffe. Approaches to anesthesia protocols. *Vet Times*, October 2, 2011
5. Jeff C Ko. Small Animal Anesthesia and Pain Management in Dogs and Cats. **Manson Publishing Ltd**, 2013
6. Kurt A. Grimm, Leigh A. Lamont, William J. Tranquilli and al. Veterinary Anesthesia and Analgesia. **WILEY Blackwell**: The Fifth Edition of Lumb and Jones, 2015
7. Patrick Verwaerde, Céline Estrade. VADE-MEDCOM d'Anesthésie des carnivores domestiques. **Editions MED COM**, 2005
8. M. Besset, P. Verwaerde, A. Autefage. Les curares : étude bibliographique. *Revue Med. Vét.*, 2001, 152,10, 667-680
9. Richard Bednarski, Kurt Grimm, Ralph Harvey and al. CCRP (Anesthesia) AAHA Anesthesia Guidelines for Dogs and Cats, 2011
10. Stéphane Junot, Gwenola Touzot-Jourde. Guide pratique d'anesthésie du chier et du chat. **MED COM**, 2013
11. William W. Muir, John A.E. Hubbell, Richard M. Bednarski and al. Handbook Veterinary Anesthesia. **ELSEVIER**, 2013
12. Flood P, Ramirez-Latorre J, Role L. neuronal nicotinic acetylcholine receptors in the central nervous system are inhibited by isoflurane and propofol, but a7-type nicotinic receptors are unaffected. *Anesthesiology* 1997
13. Wan X, Mathers DA, Puil E. Pentobarbital modulates intrinsic and GABA-receptor conductance's in thalamocortical inhibition. *Neuroscience* 2003