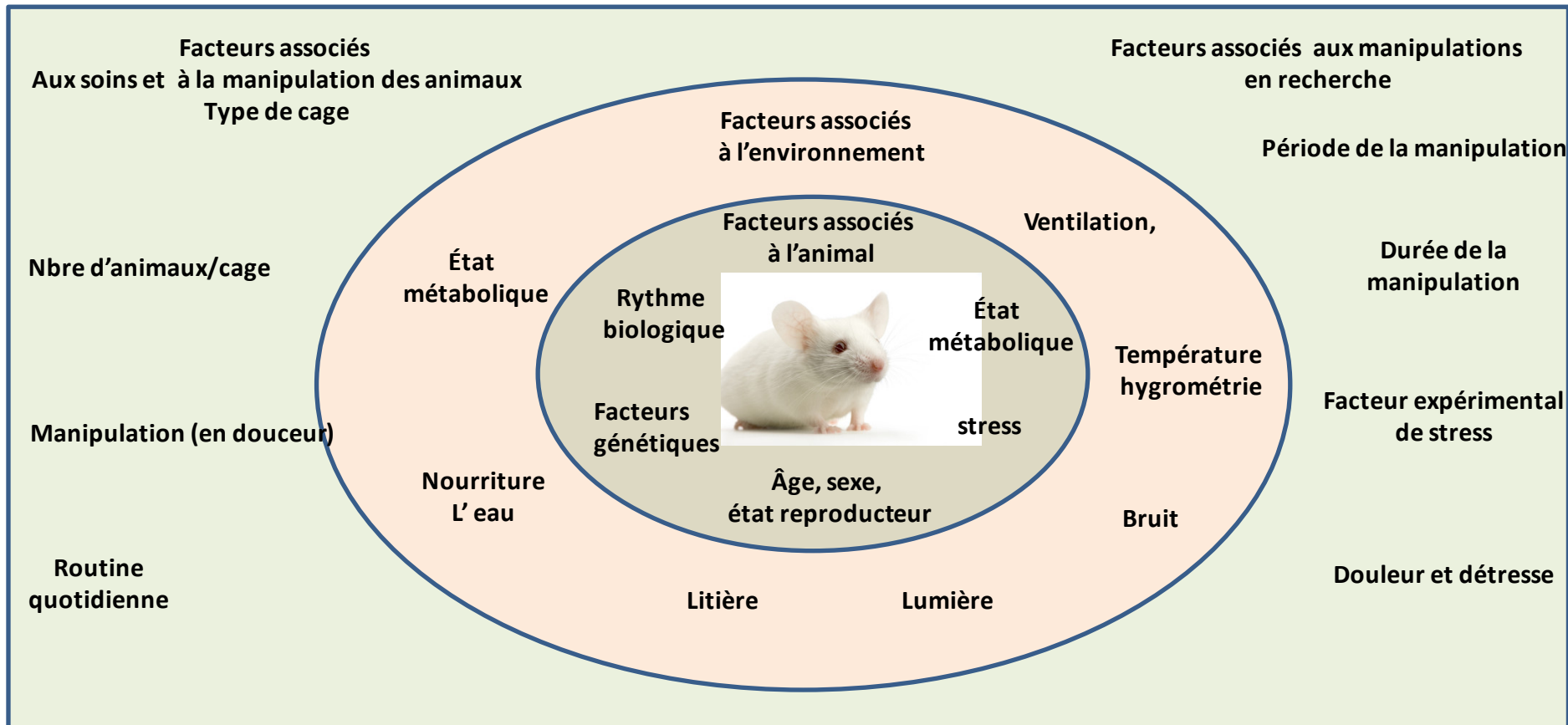


PROCEDURES ANESTHESIE / ANALGESIE

« R » de Raffinement : il correspond à la réduction de la souffrance animale. L'utilisation d'anesthésiques et d'analgésiques est indispensable et réglementaire pour toute intervention douloureuse.

Facteurs non expérimentaux pouvant influencer la réponse du modèle animal utilisé en recherche.



PRINCIPES GENERAUX DE L'ANESTHESIE CHEZ LE RONGEUR

L'**anesthésie** se définit comme l'incapacité d'un individu à percevoir des sensations (perte de conscience). Elle peut être locale, régionale ou générale et est obtenue à l'aide d'agents médicamenteux.

≠ **Sédation** (état calme, détachement mais hyperréactivité si stimulation)

≠ **Analgésie** (perte de la sensation douloureuse avec conservation de conscience)

Anesthésie générale (plan médical, 4 éléments)

- **La narcose ou absence de conscience** (nécessaire chez les rongeurs pour éviter tout stress et réaction de défense, même involontaire et réflexe).
- **L'analgésie ou absence de douleur** (adaptée à la sévérité de la procédure).
- **La myorésolution** ou relâchement musculaire (plus ou moins souhaitable selon le type d'intervention prévue et le risque de dépression cardio-vasculaire et respiratoire associé).
- **La protection du système neuro-végétatif** (largement dépendante de la dose et du type d'anesthésie).

Anesthésie volatile

Anesthésie injectable

Avantages

Excellente qualité d'anesthésie, y compris bonne valence analgésique
Contrôle de la profondeur et de la durée : adaptabilité à des procédures variées
Rapidité et qualité du réveil
Facilité d'utilisation

Qualité d'anesthésie et d'analgésie variables (souvent médiocre avec un seul agent, meilleure avec une combinaison d'agents)
Mise en œuvre simple, sans matériel particulier, lorsque les procédures sont bien définies
Coût modéré (variable selon l'agent)

Inconvénients

Nécessité d'un équipement d'anesthésie dans chaque pièce d'expérimentation
Mise en œuvre délicate lors d'intervention sur la tête
Coût élevé (machine et produit)
Hygiène et sécurité (ventilation...)

Difficulté de contrôle de la profondeur et de la durée
Risque de surdosage
Réveil différé

<p>Stade 1 : Période qui s'étend entre l'administration d'un anesthésique et la perte de conscience.</p>	<p>Les efforts respiratoires : Changent lorsque l'anesthésie devient plus profonde. Au stade 1, l'animal est réveillé et sa respiration peut être assez rapide en raison d'une nervosité due au fait d'être manipulé. La respiration est également distribuée entre le thorax et l'abdomen et elle est assez régulière.</p>
<p>Stade 2 : Période qui suit la perte de conscience durant laquelle peuvent se produire des mouvements involontaires et une vocalisation.</p>	<p>La respiration : À ce stade elle est encore également distribuée entre le thorax et l'abdomen mais elle est moins régulière, il peut y avoir retenue de la respiration.</p>
<p>Stade 3 : <u>État durant lequel la chirurgie peut être pratiquée.</u></p> <p>L'anesthésie de stade 3 compte 4 niveaux :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1- anesthésie « légère » : L'animal possède encore le réflexe palpébral et celui de déglutition. Il a une respiration régulière. 2- Anesthésie « chirurgicale » : Perte du réflexe de clignement des yeux. La respiration est régulière. 3- Anesthésie « profonde » : Dépression respiratoire qui commence et la respiration devient faible. 4- L'animal perd toute capacité de respirer; la respiration peut s'arrêter complètement. 	<p>Réflexe palpébral : En touchant le coin de l'œil de l'animal cligne de l'œil. Ce réflexe disparaît au début du stade 3.</p> <p>Réflexe du retrait : Tirer délicatement une patte et pincer l'extrémité; l'animal retire sa patte. Ce réflexe, qui indique si l'animal ressent ou non la douleur, doit être absent avant que ne commence la chirurgie. Ce produit au début du stade 3.</p> <p>Efforts respiratoires : Au début du stade 3, la respiration est régulière avec contribution à parts égales du thorax et de l'abdomen. Alors que l'anesthésie devient plus profonde, la respiration s'affaiblit et devient essentiellement abdominale. À la fin du stade 3, elle devient irrégulière.</p>
<p>Stade 4 : Crise anesthésique! Arrêt respiratoire et mort imminente due à un problème circulatoire.</p>	

Les 4 étapes de l'anesthésie générale (étapes de GUEDEL)

1. Excitation volontaire	Jusqu'à la perte de conscience	Durée variable (stress, environnement) : attention aux blessures Apnée, relâchement des sphincters Ataxie progressive
2. Excitation involontaire	Jusqu'à la mise en place d'un rythme respiratoire normal	Réflexes exagérés : éviter les stimuli extérieurs, attention blessures Tachypnée, hyperventilation Attention aux arythmies cardiaques
3. Anesthésie chirurgicale	Inconscience Myorelaxation Respiration calme et régulière	Classement : légère, moyenne, profonde
4. Surdosage = Mort imminente	Arrêt respiratoire, « gasping »	Surdosage, arrêt cardio-respiratoire

Le stade 3 : optimal pour l'anesthésie, précédé par des phases 1 et 2 critiques à franchir le plus rapidement possible, et durant lesquelles les risques doivent être suivis et prévenus.

ANESTHESIQUES

Agent anesthésiant volatil/injectable	Pharmacologie	Dose / voie administration	Durée d'effet	Effets secondaires
Isoflurane – VETFLURANE (gaz halogéné) combinaison avec O2/air	GABA A, Glutamate (NMDA), Glycine	3-4% induction 1-3% entretien	immédiat	Durée exposition 1-3 minutes pour réveil
Pentobarbital sodique - PENTOBARBITAL (barbiturique) Arrêté, à remplacer par le Thiopental???	Récepteurs GABA A (comme benzodiazépines) Inhibe libération NA et glutamate	50-90 mg/kg, IP	60 -120 min	Dépression cardiorespiratoire Hypotenseur Dose létale 100 mg/kg
Ketamine - IMALGENE (dissociatif)	Antagoniste des récepteurs NMDA	80-100 mg/kg , IP		Sédation seulement
Tiletamine (dissociatif) + zolazepam (benzodiazépine) ZOLETIL	antagoniste des récepteurs NMDA (= tilétamine) + agoniste Récepteurs GABAA (= zolazepam)	40/80 mg/kg IP		Sédation seulement
Uréthane	Cibles multiples (GABA, cellules pyramidales CA1 hipp..)	0,5-1,5mg/kg	Procédure terminale sans réveil car toxique pour l'animal. Homme: CMR	Effets sur système cardio-vasculaire et respiratoire limités Pas analgésiant

Cocktails utilisés (anesthésique/sédatif/analgésiant/myorelaxant)	Dose / voie administration	Durée	Effets secondaires
SOURIS			
Kétamine + xylazine - ROMPUN (agoniste récepteurs alpha 2 adrénergiques)	80-100 mg/kg + 5-10 mg/kg, IP Effet xylazine reversé par atipamézole - ANTISEDAN, 1mg/kg, SC	45-60 min	Dépression cardio-respiratoire, bradychardie
Kétamine + médétomidine (DOMITOR = agoniste récepteurs alpha 2 adrénergiques)	50-75mg/kg + 0,5-1mg/kg, IP Effet médetomidine reversé par atipamezol 1mg/kg, SC	50 min	Dépression respiratoire modérée, hypo – ou hypertension selon les doses de médétomidine.
Kétamine + xylazine + acépromazine - CALMIVET (phénothiazine, antagoniste compétitif de la DA centrale)	60-100 (ou 70-100) mg/kg + 10-15 (ou 10-20) mg/kg + 2-5 (ou 2-3)mg/kg, IP	60-90 min	Acépromazine: ½ vie plasmatique longue (3h)
RAT			
Kétamine + xylazine	40-100 mk/kg + 5-13 mg/kg, IP	45-60 min	Dépression cardio-respiratoire, bradycardie. Stockage chez sujet gras avec relargage et risque overdose.
Kétamine + médétomidine	75-100 mg/kg + 0,5-1 mg/kg, IP	50 min	Dépression respiratoire modérée, hypo – ou hypertension selon les doses de médétomidine.
Kétamine + xylazine +		60-90 min	Acépromazine: ½ vie

EVALUATION de la PROFONDEUR de l'ANESTHESIE

- **Réflexe de retrait de la patte** : un membre est étendu et l'expérimentateur pince entre ses ongles ou à l'aide d'une pince la membrane interdigitée. Si l'animal retire sa patte (ou même crie), l'anesthésie n'est pas assez profonde pour des manœuvres chirurgicales. Attention: pas la même sensibilité antérieurs/ postérieurs. Chez les rongeurs, ce test peut être remplacé par le pincement de la queue.
- **(Réflexes oculaires** : réflexe cornéal et palpébral. Difficile à apprécier chez le rongeur)
- **Fréquence respiratoire**: optimal souris: FR: 55-65/min
- **Si signes de réveil:**
 - % isoflurane
 - Ré-injection de kétamine SEULE, $\frac{1}{4}$ à $\frac{1}{3}$ dose initiale

PREPARATION ANESTHESIE

- Examen clinique pré-opératoire et pesée

-Pas de mise à jeûn chez les rongeurs car pas de vomissement. Hypoglycémie induite fatale.

Impact of fasting on body weight, according to time of day:

L/6h: -7% L/12h: -10%

D/6h: -9%

D/12h: -16%

-Protection de la cornée: dessèchement empêchée par application régulière de NaCl 0.9% ou d'un gel oculaire (ocrygel ND, paraffine)

-Eviter les chirurgies en fin de journée (cf animaux nocturnes: variation de la sensibilité nyctémérale à l'anesthésie, pas de suivi du réveil), vendredi soir et week-end

SUIVI de l'ANESTHESIE

Anesthésie -> action sur le système nerveux autonome

Hypothermie

Rapport surface/poids défavorable = grosse déperdition de chaleur, métabolisme élevé, pas de frissons.

Conséquences: dépression cardiorespiratoire, défaut de coagulation, métabolisme diminué, baisse des défenses immunitaires, lésions rénales et hépatiques

Prévention: couverture chauffante durant la procédure + sonde rectale, heat-pads, lampe IR
Hypotension, hypovolémie

↳ perfusion et apport O₂ des tissus, ↳ élimination des déchets (CO₂, urée)

Conséquences: ↳ fréquence et contractilité cardiaques

Prevention: hydratation, lutter contre la bradycardie.

Hypoventilation

↳ PaO₂ ↗ PaCO₂ -> acidose, modification des activités enzymatiques

Prévention: apport d'O₂, oxymètre de pouls

➤ Donc SURVEILLER couleur des muqueuses, des oreilles et de la queue:
si cyanose = VIOLETTE, urgence absolue

Déshydratation

Miction accrue car myorelaxation, pertes liées à la chirurgie, diminution de la prise hydrique:
injection SC NaCl 0,9% à 37°C pour réhydratation (souris de 25g: 0.1/0.2 mL)

Que faire en cas d'urgence vitale

- Arrêter l'isoflurane ou injection d'ANTISEDAN (avoir la seringue prête)
- Apport O₂ si possible / ventilation artificielle
- Réchauffer
- Hydrater
- Doxapram (DOPRAM): 1 goutte sur le museau (notamment effet antagoniste sur xylazine ou myorelaxants)

Suivi post-op

Vérifier les animaux **tous les jours**:

Pesée (+24h, 48h, 5j, 7j): point limite: perte de 15-20% du poids

Suivi du site opératoire

Etat général

Prise en charge de la douleur (selon le projet autorisé)

Si insuffisant: signalement à la SBEA: sbea@neuro-cnrs.unistra.fr

Noter sur l'étiquette de la cage: type de chirurgie et date

ANALGESIE

AINS

	Dose souris	Dose rat	
Meloxicam - METACAM	1-5mg/kg, SC, 24h à 48h Première injection dès anesthésie, avant incision 1-2mg/kg oral pdt 3j post-op.	1-2mg/kg, SC, 24h à 48h 1mg/kg oral pdt 3j post-op	
Kétoprofène - KETOFEN	2-5mg/kg, SC, 24H Première injection dès anesthésie, avant incision	2-5mg/kg, SC, 24H	

Agent anesthésiques locaux

	Dose souris	Dose rat	Effets secondaires	latence	durée
Lidocaïne - XYLOVET	4-5mg/kg, SC avant incision	4-5mg/kg, SC	Létal sup à 7mg/kg	2 min	1h max
Bupivacaïne Mélanger la lidocaïne et la bupivacaïne dans la même seringue	1-2mg/kg, SC avant incision	1-2mg/kg, SC ou intra-incision	Létal sup à 8mg/kg	15-30 min	4-8h

Opiacés

Buprenorphine BUPRECARE	0,05-0,1 mk/kg , SC	0,01-0,05 mg/kg, sc	Perte appétit , baisse prise nourriture		
--------------------------------	---------------------	---------------------	--	--	--

Table 4 Guidelines: maximum volumes for common routes of administration in the common laboratory species

Routes and volumes					
Oral (ml/kg)	ip	iv ^a	im (ml/kg/site)	sc ^b	id ^c (ml/site)
10	10	5	0.05	2-5	0.05-0.1

Gestion des médicaments: réglementaire

- 1 responsable (suppléant) par étage

1^{er}: Dom

4^è: Alexandre (Yannick)

2^è: Fred (Anne-Marie)

5^è: Nicolas, Dom

3^è: Matilde (Chantal)

- Registre à compléter

Entrée					
Date de livraison	Médicament	Quantité	N° du flacon	N° du lot	Date péremption
Sorties					
Date de délivrance	Quantité délivrée	Utilisateur (Nom+labo)	Animaux concernés (nb, espèce, identification)	Indication Traitement ou N° protocole	

La prochaine fois

- Bien-être: comment savoir si ma souris, mon rat vont bien ou non