

ONIRIS - ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE, AGROALIMENTAIRE ET DE
L'ALIMENTATION

ANNEE 2020

SÉDATION PAR VOIE INTRANASALE
Applications en médecine humaine et vétérinaire
Étude bibliographique

THÈSE

pour le diplôme d'État de
DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

présentée et soutenue publiquement le 02/12/2020

devant la Faculté de Médecine de Nantes

par

Violette Ludmila Françoise SPIRKOVITCH

Née le 31 juillet 1992 à Les
Lilas (Seine-Saint-Denis)

JURY

Président : Monsieur NIZARD Julien, Professeur à l'Université de Nantes.

Rapporteur : Monsieur DESCHAMPS Jack-Yves, Professeur à Oniris.

Assesseur : Madame ROUX Françoise, Professeur à Oniris.

ONIRIS - ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE, AGROALIMENTAIRE ET DE
L'ALIMENTATION

ANNEE 2020

SÉDATION PAR VOIE INTRANASALE
Applications en médecine humaine et vétérinaire
Étude bibliographique

THÈSE

pour le diplôme d'État de
DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

présentée et soutenue publiquement le 02/12/2020

devant la Faculté de Médecine de Nantes
par

Violette Ludmila Françoise SPIRKOVITCH

Née le 31 juillet 1992 à Les
Lilas (Seine-Saint-Denis)

JURY

Président : Monsieur NIZARD Julien, Professeur à l'Université de Nantes.

Rapporteur : Monsieur DESCHAMPS Jack-Yves, Professeur à Oniris.

Assesseur : Madame ROUX Françoise, Professeur à Oniris.

LISTE DES ENSEIGNANTS CHERCHEURS À ONIRIS

Ecole Nationale, Agroalimentaire et de l'Alimentation Nantes Atlantique

Département **BPSA** Biologie, Pathologie et Sciences de l'Aliment

Responsable : Hervé POULIQUEN - Adjoint : Emmanuel JAFFRES

Nutrition et Endocrinologie Pharmacologie et Toxicologie	Patrick NGUYEN (Pr) Jean-Claude DESFONTIS (Pr) Martine KAMMERER (Pr) Yassine MALLEM (Pr) Hervé POULIQUEN (Pr) Antoine ROSTANG (MCC)
Physiologie fonctionnelle, cellulaire et moléculaire	Jean-Marie BACH (Pr) Julie HERVE (MC) Lionel MARTIGNAT (Pr) Grégoire MIGNOT (MC)
Histologie et anatomie pathologique	Jérôme ABADIE (MC) Marie-Anne COLLE (Pr) Laetitia JAILLARDON (MC) Frédérique NGUYEN (MC)
Pathologie générale, microbiologie et immunologie Biochimie alimentaire industrielle	Hervé SEBBAG (MC) Clément CATANEO (MC) Joëlle GRUA (MC) Laurent LE THUAUT (MC) Carole PROST (Pr) Thierry SEROT (Pr) Florence TEXIER (MC)
Microbiotech	Géraldine BOUE (MC) Nabila HADDAD (MC) Emmanuel JAFFRES (MC) Mathilde MOSSER (MC) Hervé PREVOST (Pr) Raouf TAREB (MCC)

Département **SAESP** Santé des Animaux d'Elevage et Santé Publique

Responsable : Alain CHAUVIN - Adjoint : Raphaël GUATTEO

Elevage, nutrition et santé des animaux domestiques	Nathalie BAREILLE (Pr) François BEAUDEAU (Pr) Ségolène CALVEZ (MC) Christine FOURICHON (Pr) Aurélien MADOUASSE (MC) Lucile MARTIN (Pr) Nora NAVARRO-GONZALEZ (MCC)
Infectiologie	Albert AGOULON (MC) Suzanne BASTIAN (MC) Alain CHAUVIN (Pr) François MEURENS (Pr) Emmanuelle MOREAU (PR) Carole PEROZ (MC) Nadine RAVINET (MC) Nathalie RUVOEN-CLOUET (Pr)
Médecine des animaux d'élevage	Sébastien ASSIE (MC) Catherine BELLOC (Pr) Isabelle BREYTON (MC) Christophe CHARTIER (Pr) Raphaël GUATTEO (Pr) Mily LEBLANC MARIDOR (MC) Anne RELUN (MC)
Hygiène et qualité des aliments	Jean-Michel CAPPELIER (Pr) Eric DROMIGNY (MC HDR) Michel FEDERIGHI (Pr) Bruno LE BIZEC (Pr) Catherine MAGRAS (Pr) Marie-France PILET (Pr) Fanny RENOIS-MEURENS (MC)

Département **DSC** Sciences cliniques

Responsable : Catherine IBISCH - Adjoint : Olivier GAUTHIER

Anatomie comparée	Eric BETTI (MC) Claude GUINTARD (MC) Margarida RIBEIRO DA SILVA NEUNLIST (MCC)
Pathologie chirurgicale et anesthésiologie	Eric AGUADO (MC HDR) Olivier GAUTHIER (Pr) Eric GOYENVALLE (MC HDR) Caroline TESSIER* (MC) Gwénola TOUZOT-JOURDE (MC)
Dermatologie, parasitologie des carnivores et des équidés, mycologie	Patrick BOURDEAU (Pr) Emmanuel BENSIGNOR (Pr Ass)
Médecine interne, imagerie médicale et législation professionnelle vétérinaire	Nora BOUHSINA (MCC) Nicolas CHOUIN (MC) Anne COUROUCE (Pr) Jack-Yves DESCHAMPS (Pr) Amandine DRUT (MC) Marion FUSELLIER-TESSON (MC) Catherine IBISCH (MC) Françoise ROUX (Pr) Odile SENECA (MC)
Biotechnologies et pathologie de la reproduction	Djemil BENCHARIF (MC HDR) Lamia BRIAND (MC HDR) Jean-François BRUYAS (Pr) Francis FIENI (Pr)

Département **GPA** Génie des procédés alimentaires

Responsable : Olivier ROUAUD - Adjoint : Sébastien CURET-PLOQUIN

Lionel BOILLEREAUX (Pr) Marie DE LAMBALLERIE (Pr) Francine FAYOLLE (Pr) Vanessa JURY (MC) Alain LEBAIL (Pr) Jean-Yves MONTEAU (MC HDR) Laurence POTTIER (MC) Cyril TOUBLANC (MC)	Sébastien CURET PLOQUIN (MC) Dominique DELLA VALLE (MC HDR) Michel HAVET (Pr) Emilie KORBEL (MC) Catherine LOISEL (MC) Olivier ROUAUD (Pr) Eve-Anne NORWOOD (MCC)
---	---

Département **MSC** Management, statistiques et communication

Responsable : Michel SEMENOU - Adjointe : Pascal BARILLOT (MC)

Mathématiques, Statistiques, Informatique	Véronique CARIOU (MC) Philippe COURCOUX (MC) El Mostafa QANNARI (Pr) Michel SEMENOU (MC) Chantal THORIN (Pr Ag.) Evelyne VIGNEAU (Pr)
Economie, gestion	Pascal BARILLOT (MC) Ibrahima BARRY (MCC) Florence BEAUGRAND (MC) Sibylle DUCHAINE (MC) Sonia EL MAHJOUR (MC) Jean-Marc FERRANDI (Pr) Samira ROUSSELIERE (MC)
Langues et communication	Marc BRIDOU (PLPA) David GUYLER (Ens. cont.) Shaun MEEHAN (Ens. cont.) Linda MORRIS (PCEA) Ian NICHOLSON (Ens. Cont.)

La reproduction d'extraits de cette thèse est autorisée avec mention de la source. Toute reproduction partielle doit être fidèle au texte utilisé. Cette thèse devra donc être citée en incluant les éléments bibliographiques suivants :

SPIRKOVITCH V. (2020) Sédatation par voie intranasale - Applications en médecine humaine et vétérinaire - Étude bibliographique

Thèse de doctorat vétérinaire, Faculté de Médecine de Nantes. Oniris : Ecole Nationale Vétérinaire, Agroalimentaire et de L'alimentation Nantes Atlantique, 95 pages.

Le défaut de citation est considéré comme du plagiat. Ce dernier est puni par la loi française et passible de sanctions allant jusqu'à 3 ans d'emprisonnement et 300 000€ d'amande.

REMERCIEMENTS

À Monsieur Julien Nizard,

Professeur à l'Université de Médecine de Nantes, chef du centre fédératif douleur, soins palliatifs et de support, éthique clinique, président du comité de lutte contre la douleur et développement des soins palliatifs (CludSP), coordinateur du centre territorial fédératif de traitement de la douleur de Loire-Atlantique

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury de thèse

Hommages respectueux.

À Monsieur Jack-Yves Deschamps,

Professeur au service des Urgences et Soins Intensifs à l'Ecole Nationale Vétérinaire, Agroalimentaire et de l'Alimentation de Nantes Atlantique – ONIRIS

Pour m'avoir proposé ce sujet, pour m'avoir encadrée et soutenue malgré tout dans sa réalisation mais aussi pour tout ce que j'ai pu apprendre à vos côtés.

Sincères remerciements.

À Madame Françoise Roux,

Professeur au service des Urgences et Soins Intensifs à l'Ecole Nationale Vétérinaire, Agroalimentaire et de l'Alimentation de Nantes Atlantique – ONIRIS

Pour les enseignements et la grande pédagogie dont vous avez fait preuve lors deux deux dernières années de ma scolarité et merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse.

Sincères remerciements.

À **mes parents**, qui m'ont toujours soutenue, malgré et surtout pendant les coups durs qui se sont multipliés ces dernières années. Merci d'être là, je vous aime fort.

À ma coloc de l'ambiance dont je tairais le nom :

À **Esméralda Aupècle**, ou Sigrid Spirkopècle, je ne sais plus... À nos innombrables fous-rires ces sept dernières années, à Hardy Weinberg, à fuifgfgfgfegrefji, à ton bon copain d'enfance sur l'aire d'autoroute des ovalies de la loose, à LA fameuse photo en plein TD... Impossible de tous les citer, et j'en oublie certainement, alors je finirais simplement par un « MOI AUSSI JTM MON AMOUR », en espérant que tu ne me feras pas d'infidélités.

À **Mélanie Masure**, ma petite Mel d'amour, tu me manques si fort que j'en regretterais presque les antillais du jardin des voisins !

À **Rachel Lemonnier**, sans qui ces dernières années n'auraient jamais été les mêmes. Sans toi c'est clairement la débandade ! (avec toi aussi dans certains cas, askip)

Merci d'avoir été là pour moi pendant presque cinq ans pour certaines d'entre vous. J'espère vous revoir souvent. Genre VRAIMENT souvent.

À mon groupe de clinique aussi génial qu'inespéré :

À **Laura Pepin**, ma petite Hot Coffee d'amour, je veux t'adresser un IMMENSE merci car sans toi cette thèse aurait sans doute fait à peine trois pages et demi. Merci d'avoir été là durant ces deux dernières années, d'avoir chanté des Disneys avec moi sur le plateau d'anesth, merci ne m'avoir remotivée quand je n'y croyais plus. Merci pour les précieux conseils que tu me donnes à chaque fois que je reçois un NAC en consultation. Je te dois énormément.

À **Tamara Desnoyer**, sans « s », merci pour ta bonne humeur et ta constance, même quand la fouine (dont je tairais également le nom) et ses copains te faisaient perdre aux cartes. Tu as illuminé ces années de clinique.

À **Amandine Emond**, ou devrais-je dire Eumainedine, merci d'avoir été là, toi et ton débit de parole invraisemblable qui n'a jamais manqué de me faire « rifougner ».

À **Clarisse Charrial**, merci pour ces deux très belles années, ces soirées films, l'amitié inhabituelle de Carlos à mon égard, merci d'avoir risqué ta vie (au moins) pour m'aider à sociabiliser Swaggy-la-féroce, merci pour ces préchauffés de l'ambiance, je n'étais jamais déçue !

À **Louise Verdier** et **Kévin Langlois**, Merci pour la 4A, pas merci de nous avoir laissées tomber l'année suivante, vous nous avez manqué !

Merci à vous six, en arrivant dans votre groupe je ne m'attendais à rien, et contrairement à Dewey je n'ai pas été déçue. Vous avez été au-delà de toutes mes espérances, au moment où j'avais le plus besoin de remonter la pente. Je ne vous remercierai jamais assez. J'espère qu'un jour on arrivera à se retrouver tous autour d'un verre (mais un seul, sinon Eumainedine risquerait de virer au rouge vif et de nous chanter du lyrique...)

À **Johanne Ferri-Pisani**, petit chat je ne pouvais pas ne pas te mettre dans ces remerciements, déjà parce que tu as réussi le grand exploit de me faire survivre au mois d'équine, mais aussi pour m'avoir soutenue lors du sauvetage d'Harrya, et surtout parce que tu es l'une des plus belles personnes que j'ai rencontrées. Je ne désespère pas de pouvoir un jour bosser avec toi, parce que bosser avec ses amis, c'est quand même vachement plus chouette !

À la team fat-veggie-carencés-bientôt-morts :

Zlatan, Lulu, Gigi, Léo, Charlie, Yohan, c'était trop court, mais on s'est bien péti le bide ! Merci à vous et plein de cœurs pour l'avenir.

À **Charlène Montoya**, même à l'autre bout de la France tu restes dans mon cœur. Merci de m'avoir aidée à tenir dans l'un des pires moments de ma vie. J'espère pouvoir venir te voir très bientôt.

À mes potes de prépa, **Pupu, Momo, Camillou, Alice, Pierre, Samy**, j'en oublie sûrement. Merci d'avoir été là pendant ces trois ans hardcore mais sympa (grâce à vous).

À **Prescillia Montigny** et **Lucie Suard**, presque 15 ans que vous me supportez, je suis au regret de vous annoncer que vous en prenez pour au moins 15 de plus. Merci d'être toujours là pour moi, depuis si longtemps et pour plus longtemps encore (enfin j'espère... de toute façon vous n'avez pas le choix, j'ai trop de dossiers compromettant sur vous... sur nous...).

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES FIGURES	14
LISTES DES TABLEAUX	15
LISTE DES ANNEXES	16
LISTE DES ABRÉVIATIONS	17
INTRODUCTION	18
PARTIE 1 : ANATOMIE, PHYSIOLOGIE ET HISTOLOGIE DE LA	
MUQUEUSE NASALE	19
1. ANATOMIE DES CAVITÉS NASALES	20
2. ÉPITHÉLIA CONSTITUANT LA MUQUEUSE NASALE	21
a) La muqueuse respiratoire	21
b) La muqueuse olfactive	22
c) La muqueuse non-olfactive et non-respiratoire	23
3. VASCULARISATION DE LA MUQUEUSE NASALE	23
a) Les artérioles	23
b) Les capillaires	23
c) Les sinus veineux	24
d) Les veinules post-capillaires	24
e) Les anastomoses artério-veineuses	25
4. GLANDES SÉREUSES ET SÉRO-MUQUEUSES	25
5. INNERVATION DES CAVITÉS NASALES	26
6. LE BULBE OLFACTIF	27
7. LE CHEMINEMENT DES MOLÉCULES DE LA MUQUEUSE	
NASALE AU BULBE OLFACTIF	30
a) Via l'épithélium olfactif	30
i. Transport extracellulaire	30
ii. Transport intracellulaire	30
b) Via l'épithélium respiratoire	31
8. DIFFUSION AU RESTE DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL	32
a) Propagation extracellulaire via les espaces péri-vasculaires	32
b) Propagation intracellulaire	32
9. LE TRANSPORT VASCULAIRE	32

PARTIE 2 : SÉDATION MÉDICAMENTEUSE : LES MOLÉCULES UTILISÉES	33
1. LA KÉTAMINE	34
a) Propriétés chimiques	34
b) Pharmacocinétique	35
c) Pharmacodynamie	35
d) Propriétés thérapeutiques	36
2. LA MÉDÉTOMIDINE ET LA DEXMÉDÉTOMIDINE	37
a) Propriétés chimiques	37
b) Pharmacocinétique	38
c) Pharmacodynamie	38
d) Propriétés thérapeutiques	39
3. LES BENZODIAZÉPINES	40
a) Propriétés chimiques	40
b) Pharmacocinétique	41
c) Pharmacodynamie	41
d) Propriétés thérapeutiques	43
4. LES MORPHINIQUES	44
a) Propriétés chimiques	44
b) Pharmacocinétique	45
c) Pharmacodynamie	45
d) Propriétés thérapeutiques	47

PARTIE 3 : LA VOIE INTRANASALE EN MÉDECINE HUMAINE

ET VÉTÉRINAIRE	48
1. ÉCHELLES D'ÉVALUATION DE LA DOULEUR EN MÉDECINE HUMAINE	49
a) La Visual Analog Scale	49
b) La Faces Pain Scale – Revised	49
2. ÉCHELLES D'ÉVALUATION DE LA SÉDATION EN MÉDECINE HUMAINE	50
a) Le score de Ramsay	50
b) La University of Michigan Sedation Scale (UMSS)	50
c) La Observer's Assessment of Awareness/Sedation Scale (OAA/SS)	51
3. INDICATIONS DE LA SÉDATION PAR VOIE INTRANASALE EN MÉDECINE HUMAINE	51
4. ADMINISTRATION INTRANASALE DE KÉTAMINE EN MÉDECINE HUMAINE ...	52
a) Efficacité de l'analgésie induite par la kétamine administrée par voie intranasale	52
b) Efficacité de la sédation procurée par la kétamine administrée par voie intranasale ...	53
c) Sécurité d'emploi de la kétamine administrée par voie intranasale	54
5. ADMINISTRATION INTRANASALE DE DEXMÉDÉTOMIDINE EN MÉDECINE HUMAINE	54
a) Efficacité de la sédation induite par la dexmédétomidine administrée par voie intranasale	54
b) Efficacité de l'analgésie induite par la dexmédétomidine administrée par voie intranasale	56
c) Sécurité d'emploi de la dexmédétomidine administrée par voie intranasale	56
6. ADMINISTRATION INTRANASALE DE BENZODIAZÉPINES EN MÉDECINE HUMAINE	57
a) Efficacité de l'effet anti-convulsivant induit par les benzodiazépines administrée par voie intranasale	57
b) Efficacité de la sédation induite par les benzodiazépines administrée par voie intranasale	58
c) Pharmacocinétique des benzodiazépines administrées par voie intranasale	58
7. ADMINISTRATION INTRANASALE DE MORPHINIQUES EN MÉDECINE HUMAINE	59
a) Données de pharmacocinétique des morphiniques administrés par voie intranasale	59
b) Efficacité de l'analgésie induite par les morphiniques administrés par voie intranasale	59
c) Efficacité de la sédation induite par les morphiniques administrés par voie intranasale	60

8. UTILISATION DE LA VOIE INTRANASALE CHEZ DES ESPÈCES AUTRES QUE LES CARNIVORES DOMESTIQUES	62
9. UTILISATION DE LA VOIE INTRANASALE CHEZ LES CARNIVORES DOMESTIQUES	63
a) Utilisation de la voie intranasale chez le chien	63
b) Utilisation de la voie intranasale chez le chat	64

PARTIE 4 : SÉDATION DES CARNIVORES DOMESTIQUES PAR	
VOIE INTRANASALE : MATÉRIEL ET MÉTHODES	65
1. SÉLECTION DES PATIENTS	66
2. PROTOCOLE DE SÉDATION	67
3. MATÉRIEL NÉCESSAIRE	68
4. OUTILS D'ÉVALUATION DE L'EFFICACITÉ DE LA SÉDATION	69
5. DÉROULEMENT DE L'ÉTUDE	72
a) Formation des groupes de patients	72
b) Administration de la solution sédatrice aux patients du groupe 1 (voie intranasale)	72
c) Monitoring et évaluation de la sédation	73
CONCLUSION	75
BIBLIOGRAPHIE	76
SITOGRAFIE	84
ANNEXES	85

LISTE DES FIGURES

- **Figure 1** : Dessin des cavités nasales du chien en coupe sagittale. 20
- **Figure 2** : Dessin représentant les quatre types cellulaires composant la muqueuse respiratoire. 22
- **Figure 3** : Muqueuse nasale en coupe transversale observée au microscope électronique. .. 24
- **Figure 4** : Innervation de la paroi latérale des cavités nasales. 27
- **Figure 5** : Le bulbe olfactif. 28
- **Figure 6** : Schéma du cerveau d'un chien en vue ventrale et visualisation du tractus olfactif..... 29
- **Figure 7** : Comparaison entre le cerveau d'un chien et celui d'un humain en vue ventrale, centrée sur les structures olfactives. 29
- **Figure 8** : Voies de passage des molécules de la muqueuse nasale au SNC suite à une administration par voie intranasale. 31
- **Figure 9** : Formule développée de la kétamine. 34
- **Figure 10** : Mode d'action de la kétamine sur les récepteurs NMDA. La kétamine bloque le canal calcique en se fixant sur un site différent de celui du glutamate. 35
- **Figure 11** : Formule développée de la médétomidine. 37
- **Figure 12** : Formules développées du diazépam et du midazolam. 40
- **Figure 13** : Récepteurs GABA-A et sites de fixation des différentes molécules. 42
- **Figure 14** : Formules développées des principaux morphiniques. 43
- **Figure 15** : Affinité pour les récepteurs morphiniques et efficacité de l'analgésie procurée par les principaux morphiniques. 46
- **Figure 16** : La Faces Pain Scale – Revised. 49
- **Figure 17** : Echelle d'évaluation de la sédation utilisée dans l'étude conduite par Abrams, Morrison et *al.* 53
- **Figure 18** : Dispositif de pulvérisation intranasale MAD Nasal™. 68
- **Figure 19** : Dispositions possibles du patient lors d'une administration de molécules par voie intranasale. 73

LISTE DES TABLEAUX

- **Tableau I** : Innervation afférente des cavités nasales. 26
- **Tableau II** : Doses usuelles de la kétamine en médecine vétérinaire chez les carnivores domestiques. 36
- **Tableau III** : Fonctions spécifiques des sous-types de récepteurs α_2 -adrénergiques au niveau central. 38
- **Tableau IV** : Doses usuelles de la dexmédétomidine en médecine vétérinaire chez les carnivores domestiques. 39
- **Tableau V** : Fonctions spécifiques des sites de fixation BZ1 et BZ2. 42
- **Tableau VI** : Doses usuelles des benzodiazépines en médecine vétérinaire chez les carnivores domestiques. 43
- **Tableau VII** : Action des principaux morphiniques sur les récepteurs μ , κ et δ 46
- **Tableau VIII** : Données usuelles d'utilisation des morphiniques en médecine vétérinaire chez les carnivores domestiques. 47
- **Tableau IX** : Les différents paliers du score de sédation de Ramsay. 50
- **Tableau X** : Les différents paliers de l'UMSS. 50
- **Tableau XI** : Les différents paliers de l'OAA/SS. 51
- **Tableau XII** : Critères de sélection des patients. 66
- **Tableau XIII** : Avantages et inconvénients des différents procédés d'administration intranasale. 69
- **Tableau XIV** : Échelle d'évaluation de la sédation validée chez le chien. 71
- **Tableau XV** : Protocole utilisé selon le groupe du patient. 72

LISTE DES ANNEXES

- **Annexe I** : Fiche technique du dispositif MAD Nasal TM commercialisé par Teleflex Medical..... 79

LISTE DES ABRÉVIATIONS

BHE : Barrière Hémato-Encéphalique

CEO : Cellule Enveloppante Olfactive

FPS-R : Faces Pain Scale-Revised

IM : Intramusculaire

IN : Intranasale

IR : Intrarectale

IV : Intraveineux

NRO : Neurone Récepteur Olfactif

NSRS : Numeric Sedation Rating Scale

OAA/SS : Modified Observer's Assessment of Awareness/Sedation Scale

PO : Per Os

SC : Sous-cutané

SNC : Système Nerveux Central

UMSS : University of Michigan Sedation Scale

VAS : Visual Analog Scale

INTRODUCTION

La sédation est définie par le Larousse comme étant « l'utilisation de moyens en majorité médicamenteux permettant de calmer le malade en vue d'assurer son confort physique et psychique tout en facilitant les soins ». Cet acte est largement utilisé en médecine humaine et vétérinaire et essentiel afin de réaliser différents actes douloureux ou inconfortables. La sédation médicamenteuse peut s'administrer par différentes voies. Les voies sous-cutanée (SC), intramusculaire (IM) et intraveineuse (IV) en sont les principales représentantes.

Cependant, ces voies de sédation médicamenteuses classiques engendrent une douleur lors de leur réalisation. Or dans le cas de jeunes enfants, comme dans le cas d'animaux domestiques en médecine vétérinaire, l'anxiété engendrée par le cadre hospitalier peut rendre la réalisation des soins délicate. Ainsi, ces dernières années, de nombreuses études en médecine humaine, et plus particulièrement en médecine pédiatrique, se sont intéressées à la recherche de voies alternatives telles que les voies orale, respiratoire, transmucoale ou encore intranasale (IN).

À ce jour, certains hôpitaux utilisent d'ores et déjà la voie intranasale chez leurs patients pédiatriques pour la réalisation de soins courants (sutures de plaies, dentisterie) ou des examens d'imagerie (IRM, scanners, échocardiographies trans-thoraciques [1]) sous sédation. Elle est également utilisée en dehors du cadre hospitalier : lors de la gestion de crises d'épilepsie chez l'enfant, la voie intranasale semble être plus appréciée par les parents que la voie intra-rectale lors de l'administration de benzodiazépines [2].

En médecine vétérinaire cependant, la voie intranasale est encore méconnue et pas ou très peu pratiquée. Toutefois, de récentes études sur le sujet ont été effectuées chez différentes espèces d'animaux domestiques, montrant un intérêt croissant des praticiens pour cette voie d'administration médicamenteuse et les avantages qu'elle représente.

L'objectif de ce travail est de réaliser une synthèse des connaissances actuelles en médecine humaine et vétérinaire à propos de la sédation par voie intranasale. Le but de cette synthèse est de proposer un protocole de sédation intranasale utilisable en routine par les vétérinaires praticiens chez le chat.

Nous étudierons en priorité les effets sédatifs par voie intranasale de la médétomidine et dexmédétomidine, de la kétamine, des benzodiazépines et des morphiniques qui sont actuellement les molécules dont les effets par cette voie sont les plus étudiés.

Après avoir évoqué les particularités anatomiques, physiologiques et histologiques des cavités nasales, nous aborderons dans la deuxième partie les propriétés physico-chimiques et pharmacocinétiques de molécules sédatives les plus utilisées en médecine humaine et vétérinaire. La troisième partie constituera le cœur de notre étude, et résumera les études menées sur l'administration des molécules sus-citées par voie intranasale en médecine humaine et vétérinaire. Nous terminerons par une dernière partie proposant un protocole de sédation intranasale chez le chat.

PARTIE 1 : ANATOMIE, PHYSIOLOGIE ET HISTOLOGIE
DE LA MUQUEUSE NASALE

Il est primordial de rappeler quelques particularités anatomo-physiologiques des cavités nasales pour comprendre les mécanismes d'action en jeu lors de l'administration d'un médicament par voie intranasale.

1. ANATOMIE DES CAVITÉS NASALES

L'appareil respiratoire des mammifères se subdivise en plusieurs parties. Les cavités nasales en forment la première partie, et elles sont suivies du pharynx, du larynx, de la trachée, des bronches, des bronchioles et enfin des alvéoles pulmonaires.

Les cavités nasales débutent rostralement par les narines et s'étendent jusqu'aux choanes qui communiquent avec le naso-pharynx. Elles sont délimitées latéralement et dorso-ventralement par des structures osseuses allant par paire (os nasal, os palatin, os maxillaire).

Les deux cavités sont séparées dans le plan médian par la cloison nasale reposant ventralement sur le vomer. La nature histologique de cette cloison varie en fonction de la localisation. Rostralement elle est membraneuse et devient cartilagineuse caudalement sur la majorité de sa longueur. Enfin, dans sa partie la plus caudale, la cloison nasale osseuse est aussi appelée lame perpendiculaire de l'ethmoïde et est reliée au crâne.

Chaque cavité est partiellement comblée par des cornets nasaux formant un réseau de lames fines cartilagineuses à osseuses tapissées par la muqueuse nasale (Figure 1). Une partie de cette muqueuse se trouve être de la muqueuse respiratoire constituée d'un épithélium pseudo-stratifié cilié et dont la sous muqueuse comprends des glandes nasales séreuses, muqueuses et mixtes impliquées dans l'humidification de l'air inspiré.

Caudalement aux cornets nasaux se trouvent les volutes ethmoïdales recouvertes de la muqueuse olfactive, constituée d'un épithélium pseudo-stratifié non cilié et infiltré de lymphocytes. Les cavités nasales sont irriguées via un plexus vasculaire particulièrement important [3][4].

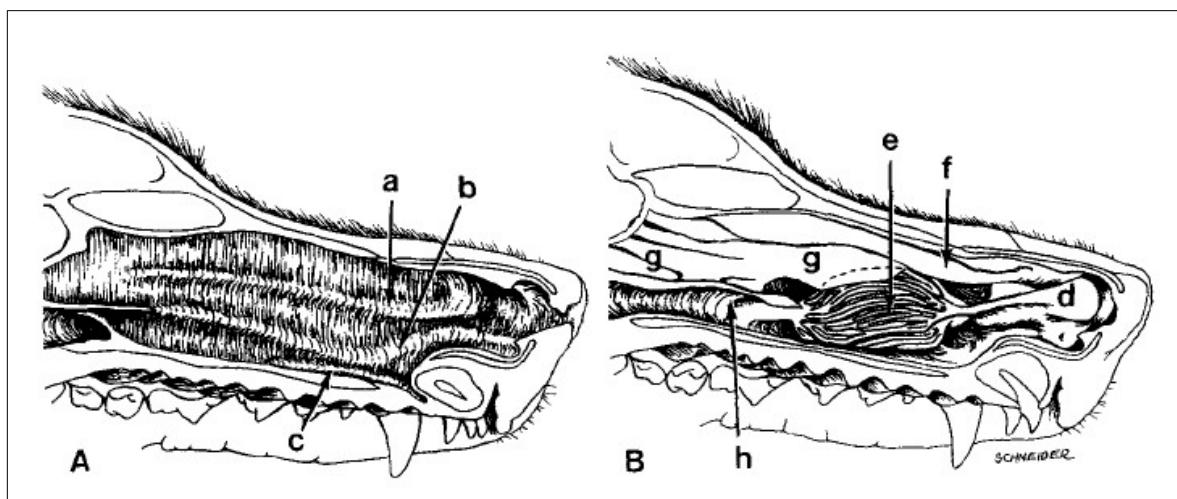


Figure 1. Dessin des cavités nasales du chien en coupe sagittale. D'après [5]

A : Anatomie du Septum Nasal – a, crête muqueuse dorsale ; b, crête muqueuse ventrale ; c, muqueuse superficielle de l'organe voméro-nasal.

B : Anatomie des parois latérales – d, pli alaire du cornet nasal ventral ; e, cornet nasal ventral ; f, cornet nasal dorsal ; g, volutes ethmoïdales ; h, canal naso-pharyngien.

2. ÉPITHÉLIA CONSTITUANT LA MUQUEUSE NASALE

En étudiant l'anatomo-physiologie des épithélia de la muqueuses nasales chez les carnivores domestiques, nous notons de nombreuses similarités avec l'humain, notamment dans les structures anatomiques présentes et leur organisation. La différence majeure réside dans le fait que le tissu olfactif est bien plus important chez l'animal, chez qui il recouvre jusqu'à dix fois plus de surface. De plus, le nombre de récepteurs olfactifs chez l'animal est également bien plus important que chez l'homme.

La muqueuse nasale se compose de différents types d'épithélia selon sa localisation dans les cavités nasales.

a) La muqueuse respiratoire

La muqueuse respiratoire est l'épithélium prédominant dans les cavités nasales. En effet, on la retrouve sur 40 à 50% de la surface de la partie caudale des cavités nasales. Elle occupe également sur la portion lamellaire des cornets nasaux ventraux et tapissant les crêtes muqueuses septales sur 35 à 40% de la longueur des cavités nasales. Il s'agit d'un épithélium cylindrique pseudo-stratifié cilié (Figure 3-A).

La muqueuse respiratoire est formée de quatre types cellulaires (Figure2) :

- Cellules basales, peu différenciées et à l'origine des autres types cellulaires
- Cellules cylindriques ciliées
- Cellules cylindriques non ciliées
- Cellules caliciformes

Les cellules cylindriques ciliées et non ciliées sont reliées entre elles par des jonctions serrées. Leur cytoplasme contient des mitochondries en quantité importante qui permettent de répondre à une demande métabolique forte. Par ailleurs, leur surface apicale est couverte de microvillosités uniformément distribuées qui permettent une augmentation de la surface épithéliale et donc de la surface d'échange, ainsi que la rétention de l'eau, empêchant la dessiccation de la muqueuse.

Les cellules caliciformes ont une fonction sécrétoire dont la nature n'est pas encore bien élucidée. Un rôle dans l'élaboration du film séro-muqueux tapissant la muqueuse nasale est suspecté, bien qu'en moindre proportion par rapport aux glandes sous-muqueuses. Elles sont liées entre elles par des jonctions serrées qui présentent une certaine discontinuité. cela faciliterait le passage de la barrière épithéliale par diverses molécules [6].

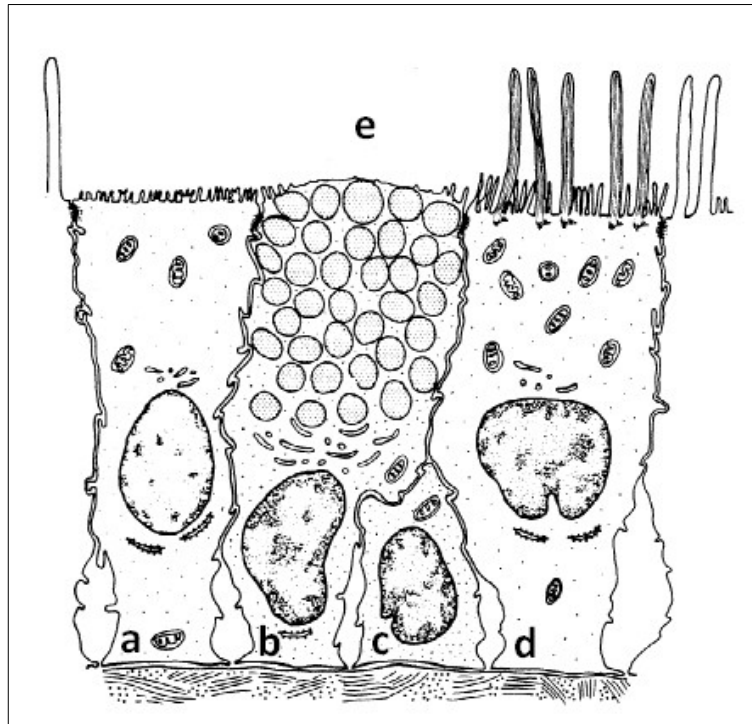


Figure 2. Dessin représentant les quatre types cellulaires composant la muqueuse respiratoire. D'après [7]

a, cellule cylindrique non ciliée ; b, cellule caliciforme ; c, cellule basale ; d, cellule cylindrique ciliée ; e, lumière des cavités nasales.

b) La muqueuse olfactive

La muqueuse olfactive se situe en portion caudale du septum nasal et sur les volutes ethmoïdales. Il s'agit d'un épithélium pseudo-stratifié non cilié infiltré de lymphocytes. C'est également la partie de la muqueuse nasale qui contient le plus de glandes.

Elle est constituée de quatre types de cellules :

- Cellules basales
- Cellules microvillaires
- Cellules sustentaculaires de soutien
- Neurones récepteurs olfactifs dont les dendrites s'étendent au sein de la couche de mucus tapissant l'épithélium.

La sous-muqueuse quant à elle est constituée du :

- Glandes sécrétrices de mucus (glandes de Bowman)
- Vaisseaux sanguins
- Vaisseaux lymphatiques
- Axones qui se prolongent en profondeur du tissu conjonctif puis traversent les perforations de la plaque cribreuse de l'os ethmoïde pour rejoindre le bulbe olfactif [8]

c) La muqueuse non-olfactive et non-respiratoire

Le reste de la muqueuse nasale se constitue de deux types d'épithélia. Le premier est un épithélium stratifié squameux d'épaisseur décroissante dans le sens rostro-caudale. Le second est un épithélium transitionnel représentant 10 à 20% de la surface de la muqueuse des cavités nasales et établissant la jonction entre l'épithélium stratifié squameux et l'épithélium cylindrique pseudo-stratifié cilié (Figure 3-B).

3. VASCULARISATION DE LA MUQUEUSE NASALE

Les cavités nasales sont richement vascularisées, en majeure partie par de petits vaisseaux sous épithéliaux et péri-glandulaires. La microvascularisation est cependant répartie de façon hétérogène et varie selon la localisation et le type d'épithélium formant la muqueuse nasale.

a) Les artérioles

Les artérioles présentes dans la muqueuse nasale ont la particularité de présenter une continuité entre la membrane basale de l'endothélium et la membrane basale du muscle lisse l'accompagnant. Par ailleurs, une certaine porosité de la membrane basale endothéliale est également décrite comme caractéristique des artérioles des cavités nasales [9]. Cette particularité entraîne une augmentation de la réactivité des fibres musculaires lisses sous endothéliales aux médiateurs transportés par voie sanguine.

b) Les capillaires

Les capillaires des cavités nasales se répartissent principalement en deux endroits. Autour des différentes glandes, et juste sous la surface épithéliale au sein des nombreuses papilles dermiques qui se projettent superficiellement dans l'épithélium (Figure 8-B). Il s'agit en majorité de capillaires fenestrés adaptés aux mouvements rapides des fluides et participant au maintien de l'humidité du milieu, mais également plus perméables aux molécules extérieures.

Les capillaires les plus superficiels se trouvent seulement 12 à 18 μm sous la surface de l'épithélium et sont plus nombreux dans les zones des cavités nasales tapissées par un épithélium transitionnel [5].

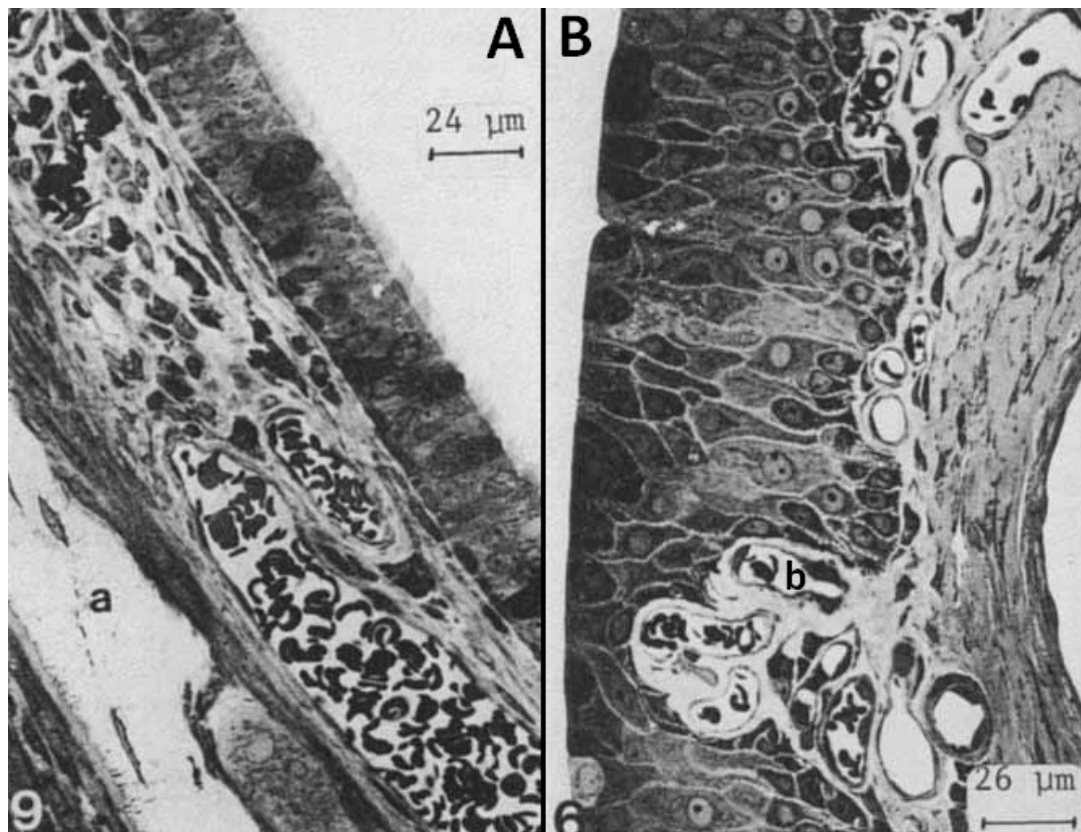


Figure 3. Muqueuse nasale en coupe transversale observée au microscope électronique.
D'après [5]

A : Épithélium cylindrique pseudo-stratifié cilié recouvrant une fine épaisseur de sous-muqueuse – a, lame osseuse.
B : Épithélium transitionnel provenant des cornets nasaux dorsaux – b, capillaire superficiel au sein d'une papille dermique.

c) Les sinus veineux

Un sinus veineux est un important canal veineux capable de se dilater. Leur importance est primordiale dans la variation du diamètre des voies aériennes supérieures comme pour les cavités nasales. En effet la lumière des cavités nasales va varier en fonction des conditions d'humidité, de température ou des stimuli chimiques (médiateurs physiologiques ou pathologiques). En conditions physiologiques, leur dilatation s'adapte au besoin en air de l'organisme.

d) Les veinules post-capillaires

Les veinules post-capillaires sont au départ formées par la réunion de plusieurs capillaires. Elles possèdent une paroi continue et fine qui leur permet de conserver un important rôle dans les échanges. Elles sont entre autres constituées de péricytes et aboutissent dans des veinules collectrices.

Elles sont le lieu de l'extravasation plasmatique en cas d'inflammation de la muqueuse nasale via l'ouverture des jonctions intercellulaires entre les cellules endothéliales.

e) Les anastomoses artério-veineuses

La vascularisation au sein des cavités nasales comprend de nombreuses anastomoses artério-veineuses permettant au flux sanguin de passer directement des artérioles aux veinules en shuntant le réseau capillaire. Ces anastomoses jouent notamment un rôle dans la régulation thermique.

Malgré ces anastomoses, le flux sanguin total par cm^3 de tissu reste très élevé. En effet, excepté les reins et les poumons, les cavités nasales sont la zone la plus irriguée de l'organisme, devant même le foie et le cerveau [10].

4. GLANDES SÉREUSES ET SÉRO-MUQUEUSES

Situées dans la sous-muqueuses, les glandes séreuses et séro-muqueuses produisent la majeure partie des sécrétions nasales. Ces sécrétions forment une couche de mucus à la surface des épithéliums constitutifs de la muqueuse nasale.

Cette couche de mucus est formée de différents composants :

- Eau (95%)
- Glycoprotéines (2%)
- Autres protéines telles que de l'albumine, des immunoglobulines et des enzymes (1%)
- Autres composants en quantités infimes (ions, lipides...)

Il s'agit probablement d'une double couche dont la partie péri-ciliaire est aqueuse, permettant des mouvements fluides et dont la partie superficielle présente une consistance proche d'un gel.

Au sein de la couche de mucus, les cils se contractent à une vitesse approchant les 1000 mouvements par minute rostro-caudalement, emportant le mucus et les particules inhalées qu'il emprisonne vers le pharynx où ils seront déglutis [7].

5. INNERVATION DES CAVITÉS NASALES

Les fibres nerveuses de l'innervation afférente des cavités nasales rejoignent le nerf trijumeau. Il existe un réseau nerveux complexe et très développé innervant l'ensemble des cavités nasales (Tableau I).

Tableau I. Innervation afférente des cavités nasales. D'après [7], (1), (2) et [11]

Territoires Innervés	Nerfs				
Partie rostrale du septum nasal	Rameau nasal interne médial du nerf Ethmoïdal Antérieur	Nerf Ethmoïdal Antérieur	Nerf Naso-Ciliaire	Nerf Ophtalmique	Nerf Trijumeau
Parois latérales des cavités nasales	Rameau nasal interne latéral du nerf Ethmoïdal Antérieur				
Partie membraneuse du septum nasal	Nerf Naso-Palatin			Nerf Maxillaire	
Cornets nasaux inférieurs Méats médiaux et inférieurs	Rameaux nasaux postéro-inférieurs	Nerf Grand Palatin			
Partie rostrale des cavités nasales	Rameau nasal interne du Nerf Infra-Orbitaire	Nerf Infra-Orbitaire			
Plancher des cavités nasales Partie antérieure des méat inférieurs	Rameau nasal du rameau alvéolaire supéro-antérieur	Nerfs Alvéolaires Supérieurs			
Cornets nasaux médiaux et supérieurs	Rameaux nasaux postéro-supérieurs latéraux				

L'innervation efférente se compose de fibres nerveuses du système parasympathique rejoignant le nerf Vidien, et de fibres nerveuses du système sympathique entourant et suivant les vaisseaux sanguins. L'innervation parasympathique est particulièrement riche au niveau des glandes [7].

Enfin, la muqueuse olfactive est innervée par des rameaux du nerf olfactif, directement reliés au bulbe olfactif, à la base du télencéphale dans la boîte crânienne (Figure 4). Cela comprend la partie supérieure des cornets nasaux et la partie correspondante du septum nasal.

Les nerfs olfactifs forment un réseau plexiforme au sein de la muqueuse nasale. Ils prennent leur origine au niveau de processus centraux ou profonds des cellules olfactives. Ils sont ensuite rassemblés en rameaux qui traversent la plaque cribreuse (extension poreuse de l'os ethmoïde séparant les cavités nasales du cerveau) en deux groupes, latéral et médial. Enfin, ils terminent leur course dans les glomérules du bulbe olfactif (1).

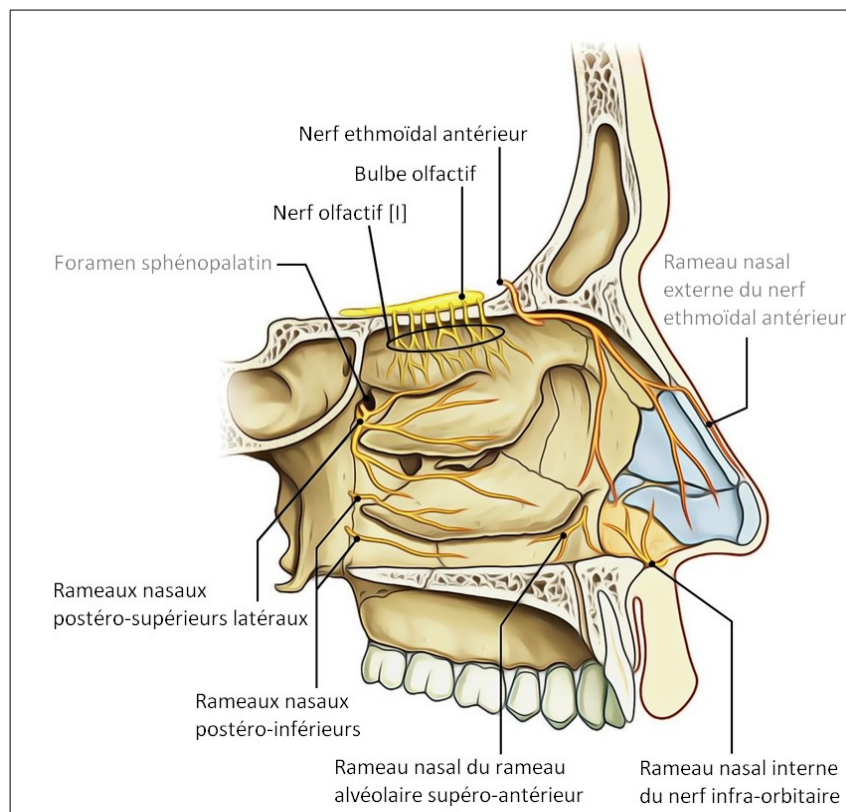


Figure 4. Innervation de la paroi latérale des cavités nasales. D'après (2)

6. LE BULBE OLFACTIF

Le bulbe olfactif est une structure cérébrale occupant la partie basale du rhinencéphale, lui même faisant partie du télencéphale. Le rhinencéphale est très développé chez l'animal et garde une organisation complexe chez l'homme, bien que de moindre importance. Ses principales afférences sensibles sont olfactives.

Le bulbe olfactif est posé sur la plaque cribreuse de l'os ethmoïdal, qui sépare les cavités nasales de la boîte crânienne. Cette plaque osseuse est poreuse, permettant aux axones des neurones de la muqueuse olfactive de la traverser et de rejoindre le bulbe olfactif au niveau des glomérules olfactifs afin de transmettre les informations olfactives du milieu extérieur (Figure 5).

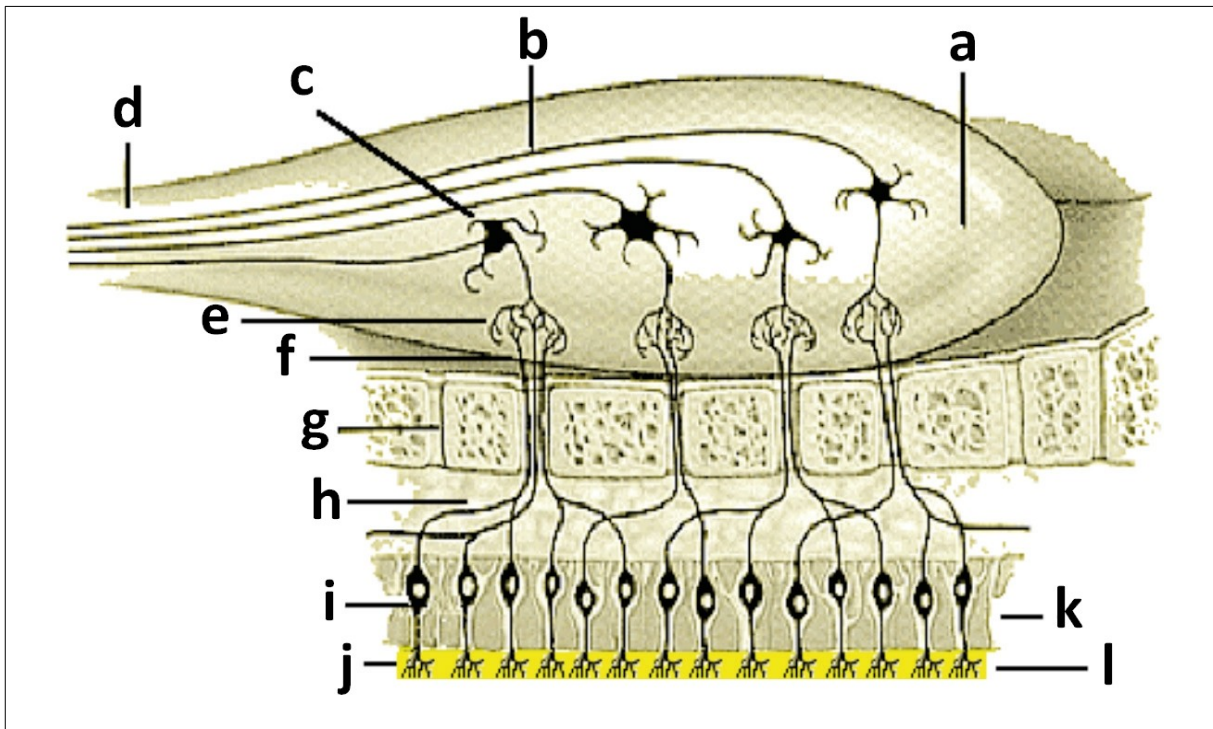


Figure 5. Le bulbe olfactif. D'après [12]

a, bulbe olfactif ; b, nerf olfactif ; c, cellule mitrale ; d, tractus olfactif ; e, glomérule olfactif ; f, filaments olfactifs ; g, plaque cribreuse ; h, axones ; i, neurone récepteur olfactif ; j, dendrites des neurones récepteurs olfactifs ; k, épithélium olfactif ; l, surface de la muqueuse.

Le bulbe olfactif comprend une source d'entrée sensorielle et une source de sortie. Son rôle supposé consiste à servir d'organe filtre pour les informations olfactives reçues (par opposition à un circuit associatif qui comporte plusieurs sources d'entrées et de sorties des données sensorielles). Cependant, le bulbe olfactif reçoit également des informations descendantes des autres territoires cérébraux tels que l'amygdale, le néocortex ou l'hippocampe.

Depuis le bulbe olfactif, les informations sensorielles cheminent dans le tractus olfactif jusqu'au pédoncule olfactif. De là, le tractus olfactif se sépare en trois chemins distincts au niveau du trigone olfactif. Le tractus olfactif latéral rejoint le tubercule olfactif puis le cortex du lobe piriforme impliqué dans la perception olfactive. Les tractus olfactif médial et intermédiaire rejoignent diverses régions du cerveau dont les ventricules latéraux, l'hypothalamus ou le bulbe olfactif controlatéral (Figure 6).

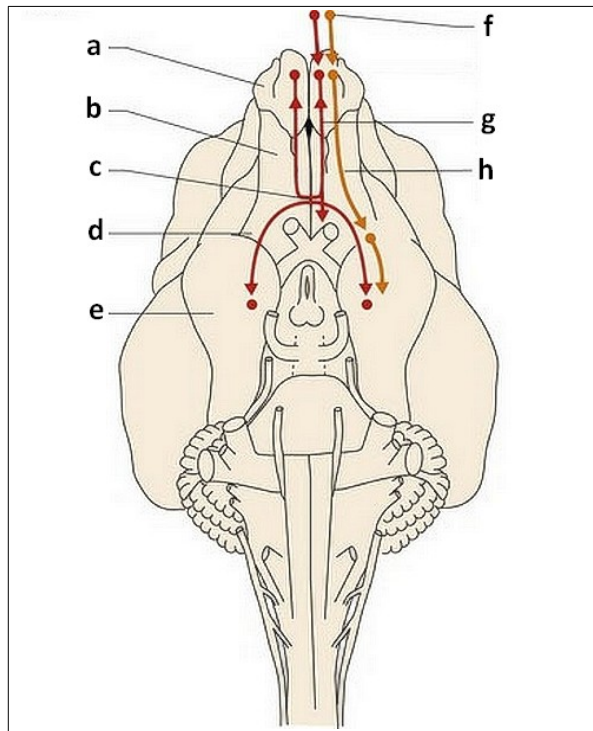


Figure 6. Schéma du cerveau d'un chien en vue ventrale et visualisation du tractus olfactif.
D'après (3)

a, bulbe olfactif ; b, pédoncule olfactif ; c, commissure rostrale ; d, tubercule olfactif ; e, lobe piriforme ; f, neurones récepteurs olfactifs dans la cavité nasale ; g, tractus olfactif médial ; h, tractus olfactif latéral.

Ces structures anatomiques sont présentes aussi bien chez l'homme que chez l'animal, aussi la comparaison est aisée. Cependant, elles sont bien plus développées chez l'animal que chez l'homme (Figure 7).

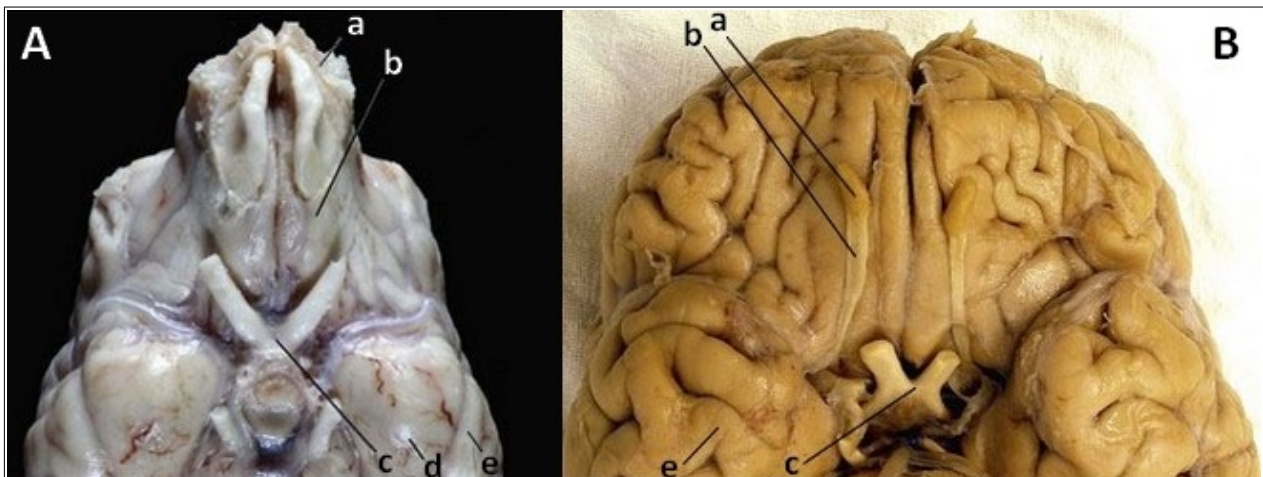


Figure 7. Comparaison entre le cerveau d'un chien (A) et celui d'un humain (B) en vue ventrale, centrée sur les structures olfactives. D'après (3)

a, bulbe olfactif ; b, pédoncule olfactif ; c, chiasma optique ; d, lobe piriforme ; e, lobe temporal.

7. LE CHEMINEMENT DES MOLÉCULES DE LA MUQUEUSE NASALE AU BULBE OLFACTIF

Le mécanisme exact du passage des molécules de la muqueuse nasale au cerveau est encore mal connu, cependant plusieurs études ont montré que les molécules passent effectivement par cette voie [13]. Aussi, plusieurs trajets possibles se détachent (Figure 8).

a) Via l'épithélium olfactif

Les Neurones Récepteurs Olfactifs (NRO) présents au sein de la muqueuse olfactive se régénèrent toutes les trois à quatre semaines à partir des cellules basales. Durant la phase de régénération, les protéines de la Barrière Hémato-Encéphalique (BHE), présentes également dans les passages nasaux, telles que les protéines des jonctions serrées ou les enzymes protéolytiques peuvent être non fonctionnelles. L'épithélium nasal forme donc une barrière précaire au vu du constant renouvellement des NRO.

Par ailleurs, les axones de ces neurones sont entourés de cellules de Schwann particulières, appelées Cellules Enveloppantes Olfactives (CEO). Ces cellules ont un rôle important dans la régénération des axones et leur remyélinisation. La gaine des CEO péri-axonale forme un canal rempli de fluide et qui reste ouvert quel que soit le stade de régénération ou de dégénération des NRO.

Sachant cela, deux hypothèses principales se dégagent quant au traet emprunté par les molécules entre la muqueuse nasale et le bulbe olfactif [8].

i. Transport extracellulaire

Le passage des molécules s'effectuerait à travers les canaux ouverts formés par les CEO. Les molécules sont propulsées dans ces canaux à la faveur des changements structuraux qui opèrent lors de la dépolarisation des axones adjacents et la progression axonale du potentiel d'action. Le passage des molécules se fait alors quasi instantanément des cavités nasale à la cavité crânienne, à travers les porosités de la plaque cribreuse.

À l'heure actuelle il s'agit de l'hypothèse principale concernant le passage des molécules depuis la muqueuse olfactive jusqu'au bulbe olfactif.

ii. Transport intracellulaire

La deuxième hypothèse consiste en un transport intracellulaire via une internalisation des molécules dans les NRO par diffusion passive ou endocytose (endocytose contrôlée par des récepteurs ou adsorptive). Cette internalisation serait alors suivie d'un transport axonal jusqu'à atteindre le système nerveux central (SNC). La principale limite à cette seconde hypothèse réside dans le fait que le cheminement le long de l'axone est lent, et l'atteinte du SNC par les molécules se ferait alors en plusieurs heures voire plusieurs jours. Or la majorité des études montrent un effet rapide des molécules administrées par voie intranasale, avec des concentrations importantes dans le SNC atteintes quasi instantanément, ou au maximum dans l'heure suivant l'administration [14]. De plus, cela impliquerait la présence de récepteurs pour les molécules incapables de diffusion passive à travers les membranes cellulaires, ce qui semble improbable au vu du très large panel de molécules dont l'administration par voie intranasale a été étudiée.

b) Via l'épithélium respiratoire

L'épithélium respiratoire est très largement innervé par des rameaux nerveux provenant du nerf Trijumeau. Ce dernier rejoint le cerveau en deux endroits : l'un proche du bulbe olfactif, via un rameau traversant la plaque cribreuse, et l'autre au niveau du pont (protubérance annulaire), en passant à travers le foramen déchiré antérieur, en partie caudale du cerveau.

À ce jour il n'existe pas de publication décrivant de canal formé par des CEO autour des rameaux du nerf Trijumeau, cependant la voie du nerf Trijumeau lors d'administration de molécules par voie IN a été démontrée dans plusieurs études [15][16]. Le mécanisme exact du transport des molécules par cette voie est cependant encore peu connu.

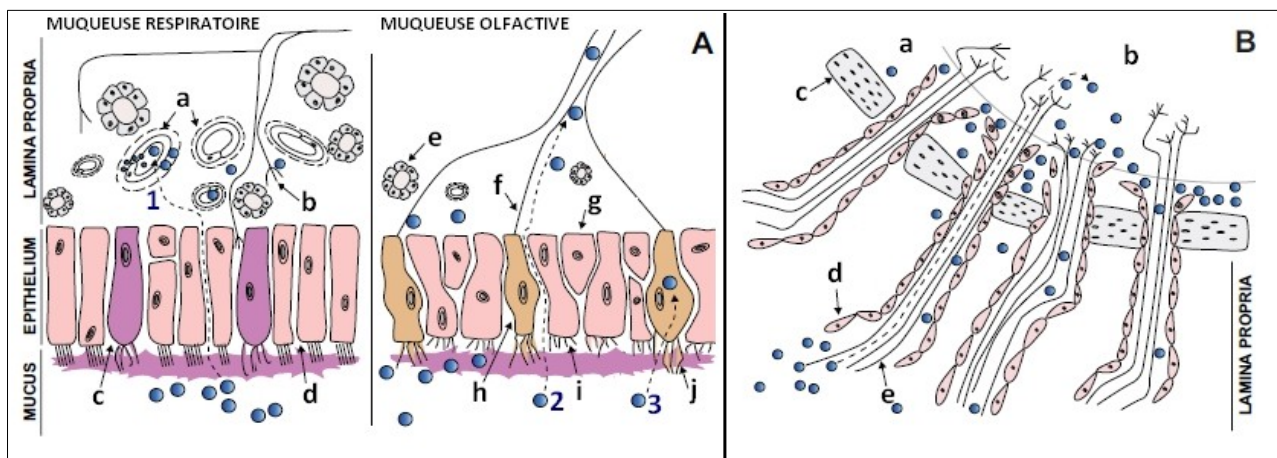


Figure 8. Voies de passage des molécules de la muqueuse nasale au SNC suite à une administration par voie intranasale. D'après [8]

A : Voies de passage selon le type d'épithélium – a, vaisseaux sanguins ; b, terminaison nerveuses des rameaux du nerf Trijumeau ; c, cellule caliciforme ; d, cellule cylindrique ciliée ; e, glande de Bowman ; f, axone ; g, cellule basale ; h, neurone récepteur olfactif ; i, cellule sustentaculaire ; j, dendrites du NRO. 1, absorption systémique ; 2, voie extracellulaire ; 3, voie intracellulaire.

B : Voie de passage extracellulaire au niveau de la sous-muqueuse olfactive – a, liquide cérébro-spinal ; b, bulbe olfactif ; c, plaque cribreuse ; d, cellules enveloppantes olfactives ; e, axone.

8. DIFFUSION AU RESTE DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL

Une fois que les molécules administrées par voie IN ont atteint le SNC, leur diffusion est nécessaire afin de produire leur effet.

Le mécanisme exact est encore mal connu, mais deux possibilités semblent se détacher [17].

a) Propagation extracellulaire via les espaces péri-vasculaires

Les espaces péri-vasculaires des vaisseaux sanguins du SNC agissent comme un système lymphatique pour le cerveau, par lequel sont évacuées les substances rejetées par les neurones. Les molécules administrées par voie IN pourraient également utiliser la voie péri-vasculaire afin d'atteindre les différentes sections du SNC [15] puis diffuser localement de l'espace péri-vasculaire au parenchyme de ces différents territoires centraux.

Par ailleurs, il existe un mécanisme de courant unidirectionnel dans l'espace péri-vasculaire appelé « bulk flow » et qui résulterait de la force insufflée par l'expansion et la contraction des vaisseaux, créant un gradient de pression au gré du rythme cardiaque. Le flux engendré entraînerait les molécules présentes dans l'espace péri-vasculaire et aiderait à leur propagation au sein du SNC.

Au vu de la rapidité que mettent les molécules administrées par voie IN à atteindre les différents territoires centraux, et étant donné que plusieurs études ont montré que des molécules administrées par cette voie étaient capables d'atteindre les espaces péri-vasculaires [15][18], il s'agit de l'hypothèse retenue principalement.

b) Propagation intracellulaire

La seconde possibilité consiste en une propagation intracellulaire, sur le même modèle que le transport via l'épithélium olfactif, par un transfert et une absorption depuis les NRO ou les cellules ganglionnaires du nerf Trijumeau vers d'autres neurones ayant une synapse en commun.

Cette hypothèse est peu retenue actuellement au vu de la lenteur du processus par rapport à la rapide diffusion des molécules dans les différents territoires cérébraux montrés par plusieurs études [19].

9. LE TRANSPORT VASCULAIRE

La muqueuse nasale étant richement irriguée, notamment au sein de la muqueuse respiratoire, une partie des molécules administrées par voie IN est résorbée par les capillaires et entre dans la circulation générale. Les capillaires présents dans la muqueuse nasale étant de type continu ou fenestré, cette résorption concerne toutes les molécules quelle que soit leur taille. Une fois dans la circulation générale, les molécules vont être métabolisées, distribuées dans l'organisme, puis éliminées. Elles répondent alors aux mêmes règles de pharmacocinétiques que les molécules administrées par voie IV. Elles seront également soumises à la filtration par la BHE et pourront avoir des effets secondaires périphériques.

**PARTIE 2 : SÉDATION MÉDICAMENTEUSE : LES
MOLÉCULES UTILISÉES**

Il existe différentes molécules pouvant être utilisées dans le cadre d'une sédation. Seules la kétamine, la médétomidine et dexmédétomidine et les benzodiazépines seront abordées ici car ce sont à ce jour les principes actifs les plus étudiés et les plus utilisés par la voie IN. Nous allons donc effectuer quelques rappels chimiques et de pharmacologie pour ces molécules.

1. LA KÉTAMINE

La kétamine fait partie des anesthésiques dissociatifs. Ces derniers ont notamment une action spécifique sur les récepteurs NMDA (N méthyl d-aspartate). Cette action induit une dépression de la motricité volontaire et une action anti-hyperalgésiante. Cependant, les anesthésiques dissociatifs stimulent également certaines structures centrales, provoquant des effets secondaires tels que des hallucinations, une hyperréflexivité médullaire et une hypertonie musculaire.

a) Propriétés chimiques

Il s'agit d'un composé organique artificiel de la famille des arylcyclohexanones (Figure 9).

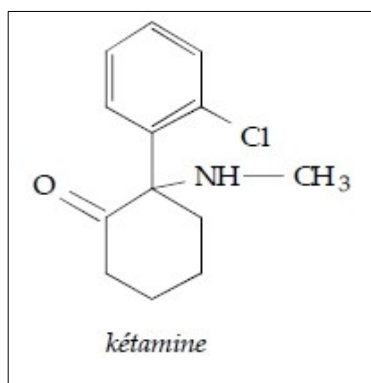


Figure 9. Formule développée de la kétamine. D'après [20]

La kétamine est une base faible liposoluble. Elle se présente en solution aqueuse grâce à des préparations à base de sels hydrosolubles (chlorhydrates), classiquement utilisées par voie SC, IM ou IV.

b) Pharmacocinétique

Les propriétés pharmacocinétiques de la kétamine sont les suivantes :

- Résorption : **rapide** et **complète** par voie intramusculaire
- Distribution : étant une **base faible liposoluble**, elle a une répartition **intracellulaire**. elle présente une forte affinité pour les tissus riches en lipides, notamment le système nerveux central. La kétamine est redistribuée de façon importante dans le muscle et le tissu adipeux. Elle franchit la barrière placentaire, ainsi que la BHE. Lors d'administration par voie IV, l'effet anesthésique est immédiat. Par voie IM, il est atteint en trois à cinq minutes.
- Biotransformations : La kétamine est principalement **N-déméthylée**. Ces biotransformations peuvent être accélérées notamment par l'administration de phénothiazine.
- Élimination : L'élimination de la kétamine est principalement **rénale**, et dans une moindre mesure hépatique. Elle se fait sous forme inchangée et sous forme de métabolites. La kétamine a un **temps de demi-vie très court** : autour de deux minutes chez le chien, cinq minutes chez le chat. De ce fait une anesthésie à la kétamine avec administration par voie IV a une durée de l'ordre de vingt à trente minutes.

c) Pharmacodynamie

La kétamine est un antagoniste non compétitif des récepteurs NMDA, récepteurs canaux au calcium dont le ligand biologique est le glutamate. La kétamine agit en bloquant l'action de médiateur exciteur au niveau central du glutamate (Figure 10).

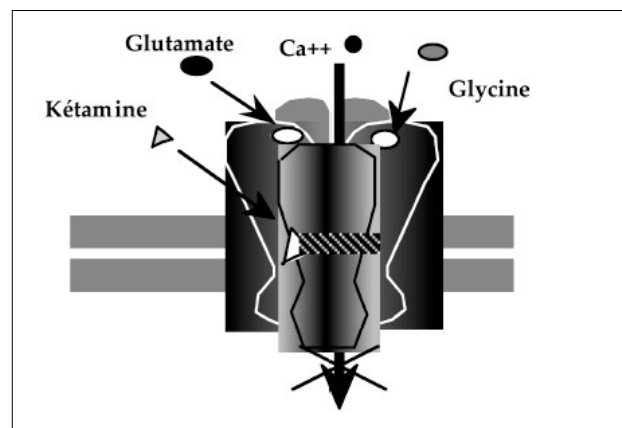


Figure 10. Mode d'action de la kétamine sur les récepteurs NMDA. La kétamine bloque le canal calcique en se fixant sur un site différent de celui du glutamate. D'après [20]

La kétamine provoque ce que l'on appelle une « anesthésie vigile ». Il n'y a pas de perte de conscience ou de narcose du patient mais une dissociation. Cette dernière peut aller d'une forte dépression sensorielle et motrice accompagnée d'un sommeil très superficiel à une hypertonie musculaire provoquant des contractions sporadiques, souvent accompagnée d'une hyperréflexivité médullaire voire d'hallucinations ou de delirium (notamment au réveil).

La kétamine possède un léger effet analgésique cutané en atténuant la sensibilité et donc le seuil nociceptif cutané. Mais son effet anti-nociceptif majeur réside dans sa capacité à potentialiser les effets analgésiques des molécules administrées concomitamment (opioïdes, sédatifs analgésiques). Cet effet anti-hyperalgésiant permet donc de diminuer les doses des molécules analgésiques utilisées conjointement.

d) Propriétés thérapeutiques

Le délai d'action de la kétamine dépend de la voie d'administration. Par voie IV, l'action est quasiment instantanée. Par voie IM, le délai d'action avoisine les cinq minutes.

La durée d'action est dose dépendante. Aux doses usuelles en médecine vétérinaire, elle est autour de vingt à trente minutes (Tableau II).

Tableau II. Doses usuelles de la kétamine en médecine vétérinaire chez les carnivores domestiques. D'après [21]

Effet souhaité	Dose usuelle chez les carnivores domestiques	Voies usuelles
Anti-hyperalgésie	0,6 mg/kg à 1,2 mg/kg	IV surtout
Prémédication	1 mg/kg à 4 mg/kg	SC, IM, IV
Induction	≥ 4 mg/kg	IM, IV

Dans le cadre d'une sédation par voie IN, l'utilisation de kétamine couplée à un sédatif analgésique pourrait permettre de diminuer le volume total à distribuer. Or afin d'augmenter l'efficacité de la voie IN, il est nécessaire de maximiser la surface de contact entre la préparation et la muqueuse nasale et donc l'absorption des molécules. L'utilisation de petits volumes est donc préférable.

2. LA MÉDÉTOMIDINE ET LA DEXMÉDÉTOMIDINE

Largement utilisées en médecine humaine et vétérinaire, la médétomidine et la dexmédétomidine font partie des médicaments sédatifs-analgésiques. Ces derniers ont une action spécifique α_2 -sympathomimétique à l'origine d'une dépression du système nerveux central.

a) Propriétés chimiques

Ces molécules présentent une parenté structurales éloignée avec les catécholamines (Figure 11). La différence entre la médétomidine et la dexmédétomidine réside dans le fait qu'une solution de dexmédétomidine contient uniquement des énantiomères dextrogyres de la molécule de médétomidine, soit sa forme active, tandis qu'une solution de médétomidine est un mélange racémique de la molécule. Ainsi pour une même concentration, il conviendra d'utiliser un volume deux fois plus important d'une solution de médétomidine que d'une solution de dexmédétomidine. Étant la forme active de la molécule, nous parlerons ci-après uniquement de dexmédétomidine.

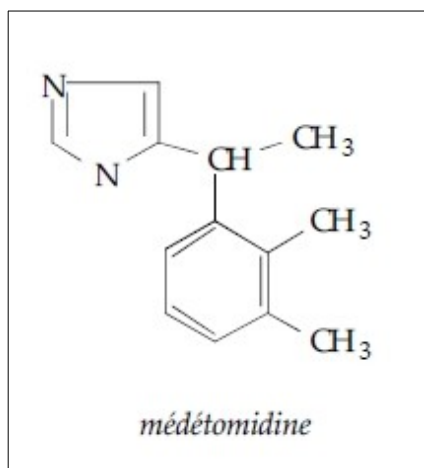


Figure 11. Formule développée de la médétomidine. D'après [20]

La dexmédétomidine est une base faible liposoluble. Elle se présente en solution aqueuse grâce à des préparations à base de sels hydrosolubles (chlorhydrates), classiquement utilisées par voie SC, IM ou IV.

b) Pharmacocinétique

Ce sont également des bases faibles liposoluble, cependant leur répartition est plus large que celle de la kétamine. Ces molécules passent la BHE et subissent un métabolisme hépatique puis une élimination rénale.

Les propriétés pharmacocinétiques de la médétomidine et dex-médétomidine sont les suivantes :

- **Résorption** : **rapide** et **complète** par voie intramusculaire
- **Distribution** : étant une **base faible liposoluble**, elles ont une répartition **intracellulaire**. elles présentent une distribution très large. Elle franchit la BHE. Lors d'administration par voie IM, les concentrations maximales dans le cerveau sont obtenues après approximativement dix minutes, soit un peu plus longtemps qu'avec la kétamine.
- **Biotransformations** : La médétomidine et dexmédétomidine subissent un métabolisme hépatique : des **oxydations** complétées de **glucurono-conjugaisons**.
- **Élimination** : Leur élimination est principalement **rénale**. Elle se fait sous forme de métabolites. La médétomidine et la dexmédétomidine ont un **temps de demi-vie très court**. Leur durée d'action est dose dépendante, de l'ordre de vingt à quarante minute.

c) Pharmacodynamie

Ce sont des agonistes des récepteurs α_2 -adrénergiques du système sympathique. Il s'agit de récepteurs pré-synaptiques couplés à une protéine G dont les ligands endogènes sont les catécholamines (adrénaline, noradrénaline). L'activation de ces récepteurs provoque l'inhibition (par auto-rétrocontrôle négatif en conditions physiologiques) de la libération de catécholamines par le neurone pré-synaptique. Au niveau central, les catécholamines ont pour effet de stimuler la vigilance et interviennent également dans l'extraction et l'assimilation des messages nociceptifs. En inhibant la libération des catécholamines, les molécules α_2 -sympathomimétique ont donc un effet sédatif et analgésique centraux.

Les récepteurs α_2 -adrénergiques se divisent en trois sous-types (α_{2-A} , α_{2-B} et α_{2-C}) dont la répartition varie selon les espèces [20], ce qui peut compliquer l'extrapolation des études réalisées en médecine humaine à la médecine vétérinaire. Les sous-types intervenant dans le cadre d'une sédation médicamenteuse à l'aide de dexmédétomidine sont les sous-types α_{2-A} et α_{2-C} (Tableau III).

Tableau III. Fonctions spécifiques des sous-types de récepteurs α_2 -adrénergiques au niveau central. D'après [22]

Effet Central	α_{2-A}	α_{2-B}	α_{2-C}
Inhibition pré-synaptique de la libération de catécholamines	X		X
Effet de sédation	X		
Action analgésique des α_2 agonistes	X		
Effet d'épargne anesthésique de la dexmédétomidine	X		
Effet hypothermisant de la dexmédétomidine	X		X

Utilisée seule, la dexmédétomidine provoque une sédation et une analgésie dose-dépendantes. Ces effets se révèlent suffisants afin de réaliser des soins courants pas ou peu douloureux et de courte durée (examens d'imagerie, soins locaux simples...) mais elles devront être complétées à l'aide d'autres molécules pour la réalisation d'actes plus invasifs et/ou douloureux.

La dexmédétomidine présente par ailleurs un effet d'épargne pour les molécules anesthésiques utilisées concomitamment et permet donc pour une même concentration d'administrer des volumes moindres tout en gardant la même efficacité.

d) Propriétés thérapeutiques

Le délai d'action de la dexmédétomidine est d'une dizaine de minutes lorsqu'elle est administrée par voie IM, à peine quelques minutes par voie IV. Sa durée d'action est dose dépendante, de l'ordre de vingt à quarante minutes aux doses usuelles en médecine vétérinaire (Tableau IV). La dose à administrer est fonction de la voie d'administration, du caractère et de la taille du patient. En effet, la dose est inversement proportionnelle à la surface corporelle, ainsi plus la taille du patient est grande, plus la dose en $\mu\text{g}/\text{kg}$ à administrer est petite.

Tableau IV. Doses usuelles de la dexmédétomidine en médecine vétérinaire chez les carnivores domestiques. D'après [21]

Espèce	Voie	Dose usuelle en médecine vétérinaire
Chat	IM	5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ à 15 $\mu\text{g}/\text{kg}$
	IV	2,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ à 7,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$
Chien	IM	2,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ à 7,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$
	IV	1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ à 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$

3. LES BENZODIAZÉPINES

Les benzodiazépines font partie des anti-convulsivants. Leur action de dépression du système nerveux central s'oppose aux manifestations convulsives. On se limitera ici à l'étude du diazépam et du midazolam qui sont des benzodiazépines les plus utilisées en médecine humaine et vétérinaire, mais aussi les plus étudiées pour la voie IN.

a) Propriétés chimiques

Ce sont des composés organiques qui sont constitués d'un cycle benzénique associé à un cycle diazépine (Figure 12).

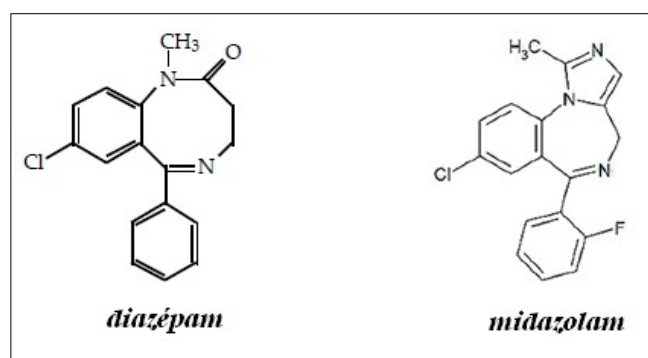


Figure 12. Formules développées du diazépam et du midazolam. D'après [20] et [21]

Les benzodiazépines sont des bases liposolubles. Les voies classiques d'utilisation sont pour le diazépam la voie IV stricte, la voie per os (PO) et la voie intrarectale, et pour le midazolam les voies PO, SC, IM, IV et intrarectale.

b) Pharmacocinétique

Étant des bases liposolubles, les benzodiazépines montrent une importante affinité pour le système nerveux central. Ces molécules passent la BHE et subissent un métabolisme hépatique puis une élimination rénale et biliaire.

Les propriétés pharmacocinétiques des benzodiazépines sont les suivantes (4) :

- Résorption : **rapide** et **complète** par voie orale et parentérale (IV pour le diazépam, IV et IM pour le midazolam).
- Distribution : Le diazépam est une **base liposoluble**, à répartition **intracellulaire**. Le midazolam est une **base hydrosoluble**.

Les benzodiazépines présentent une forte affinité pour le système nerveux central. Elles franchissent la barrière placentaire ainsi que la BHE.

- Biotransformations : Les benzodiazépines subissent un métabolisme hépatique important. Le diazépam est principalement transformé en **desméthyldiazépam**, qui est également une forme active. Le desméthyldiazépam est ensuite lui-même transformé en d'autres métabolites inactivés par **glucurono-conjugaison**.

Le midazolam est principalement transformé en **α -hydroxymidazolam**, qui est également une forme active. L' α -hydroxymidazolam est ensuite lui-même transformé en d'autres métabolites et inactivés par **glucurono-conjugaison**.

- Élimination : L'élimination des benzodiazépines est **rénale**. Elle se fait quasi exclusivement sous forme de métabolites.

Les benzodiazépines ont un **temps de demi-vie relativement court** : autour de trente minutes chez le chien, deux heures chez le chat. De ce fait en cas de convulsion, les administrations de benzodiazépines doivent être répétées fréquemment.

c) Pharmacodynamie

Ces molécules agissent sur les récepteurs GABA de type A (récepteurs canaux chloriques) par une action agoniste indirecte de l'acide γ -aminobutyrique (ou GABA). Celui-ci est un ligand endogène de ces récepteurs dont l'action empêche les dépolarisations répétées et stabilise la membrane neuronale.

Les benzodiazépines agissent en se fixant sur un site de fixation différent de celui du GABA (Figure 5). Le site de fixation des benzodiazépines existe sous plusieurs versions qui diffèrent selon la localisation du récepteur. Dans le cas du diazépam et du midazolam, on s'intéressera plus particulièrement aux sites de fixations de type BZ1 et BZ2 qui engendrent des effets biologiques différents chez le patient (Tableau V). Par ailleurs, l'affinité pour l'un ou l'autre des sites de fixation dépend également de la molécule.

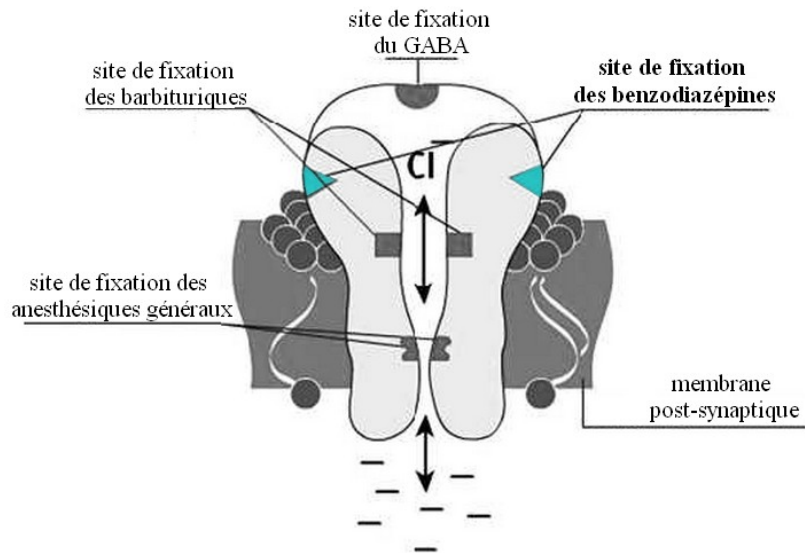


Figure 13. Récepteurs GABA-A et sites de fixation des différentes molécules. D'après [21]

En se fixant sur le site de fixation aux benzodiazépines, le diazépam et le midazolam agissent comme des modulateurs allostériques positifs, favorisant la fixation du GABA sur son récepteur.

Tableau V. Fonctions spécifiques des sites de fixation BZ1 et BZ2. D'après [21]

Site de fixation	Localisation préférentielle	Effet biologique
BZ1	<ul style="list-style-type: none"> • Cortex • Thalamus • Cervelet 	<ul style="list-style-type: none"> • Sédation • Amnésie antérograde
BZ2	<ul style="list-style-type: none"> • Système limbique • Neurones moteurs • Corne dorsale de la moelle épinière 	<ul style="list-style-type: none"> • Anxiolyse • Myorelaxation

d) Propriétés thérapeutiques

Le délai d'action de ces benzodiazépines est quasiment instantané par voie IV et de l'ordre de moins de 5 minutes par voie intrarectale (diazépam, midazolam), IM ou SC (midazolam seulement). Leur durée d'action est de l'ordre d'une heure.

Les doses usuelles en médecine vétérinaire chez les carnivores domestiques sont de 0,25 mg/kg par voie IV ou IM et 0,5 mg/kg à 1 mg/kg par voie intrarectale (Tableau X).

Tableau VI. Doses usuelles des benzodiazépines en médecine vétérinaire chez les carnivores domestiques. D'après [21]

Molécule	Voie	Dose usuelle en médecine vétérinaire
Diazépam	IR	0,5 mg/kg à 1 mg/kg (anti-convulsivant)
	IV	0,25 mg/kg (sédation) 0,5 mg/kg à 1 mg/kg (anti-convulsivant)
Midazolam	IR	0,5 mg/kg à 1 mg/kg (anti-convulsivant)
	IM	0,2 à 0,5 mg/kg (sédation)
	IV	0,25 mg/kg (sédation) 0,5 mg/kg à 1 mg/kg (anti-convulsivant)

4. LES MORPHINIQUES

Les morphiniques sont des analgésiques centraux. Ce sont des molécules d'origine végétale, extraits de l'opium, et ayant pour chef de file la morphine. Ces derniers agissent sur les récepteurs morphiniques qui sont principalement de trois types : μ , κ et δ . Cette action induit, même à faible dose, une analgésie puissante à très puissante selon le morphinique employé. Cette analgésie peut également s'accompagner d'un effet sédatif.

a) Propriétés chimiques

Il s'agit de composés organique naturels composés d'un noyau γ -phénylpipéridine (morphine, méthadone, buprénorphine, butorphanol) ou γ -anilinepipéridine (fentanyl) (Figure 18). Il en existe beaucoup et leurs actions sont très variées. Nous nous concentrerons ici sur les principaux morphiniques utilisés à but analgésique et/ou sédatif en médecine humaine et vétérinaire.

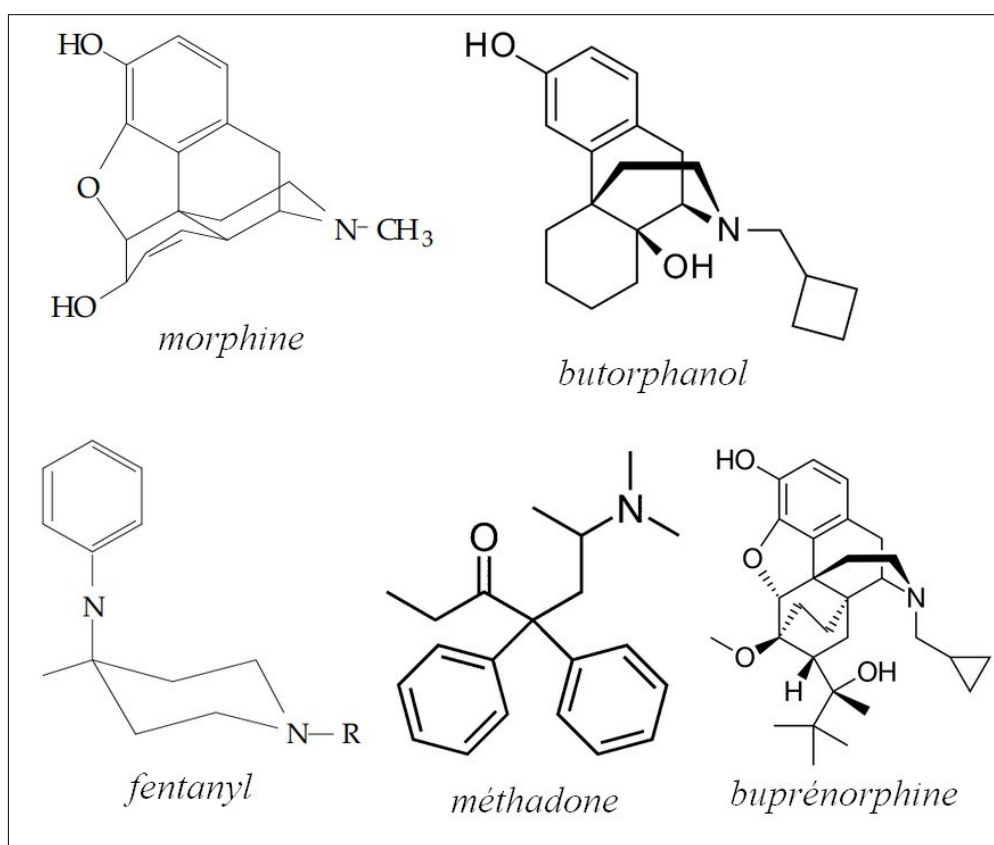


Figure 14. Formules développées des principaux morphiniques. D'après [23]

Les morphiniques sont des bases faible liposoluble. Ils se présentent entre autre en solution aqueuse grâce à des préparations à base de sels hydrosolubles, et sont classiquement utilisées par voie SC, IM ou IV.

b) Pharmacocinétique

Les propriétés pharmacocinétiques des morphiniques sont les suivantes :

- **Résorption** : **rapide** et **complète** par voie intramusculaire, rapide et incomplète (<20%) par voie orale.
- **Distribution** : étant des **bases faibles liposolubles**, ils ont une répartition **intracellulaire**. Les morphiniques sont distribuée rapidement dans le SNC. Ils franchissent la barrière placentaire, ainsi que la BHE. Les délais d'action sont variables selon le morphinique utilisé.
- **Biotransformations** : Les biotransformations hépatiques sont importantes. Ce sont pour plus de la moitié des **glucurono-conjugaisons**.
- **Élimination** : L'élimination des morphiniques est principalement **rénale**. Elle se fait sous forme inchangée et sous forme de métabolites.

Le temps de demie-vie est variable selon le morphinique. La morphine a un **temps de demi-vie relativement court** : une heure chez le chien, trois heures chez le chat.

c) Pharmacodynamie

Les morphiniques agissent sur les récepteurs morphiniques μ , κ et δ , présents en abondance dans le système nerveux central et le système nerveux périphérique. Il s'agit de récepteurs couplés à des protéines G.

L'activation de l'un de ces récepteurs par un morphinique engendre la fermeture des canaux calciques voltage-dépendant de la membrane du neurone présynaptique. Cette fermeture inhibe la libération des neurotransmetteurs tels que le glutamate, la substance P et le peptide relié au gène calcitonine (PRGC), neurotransmetteurs permettant la transmission de l'information douloureuse.

De plus, l'activation des récepteurs morphinique entraîne l'ouverture de canaux potassiques de la membrane du neurone post-synaptique. L'entrée d'ions potassium qui en résulte permet une hyperpolarisation membranaire, rendant ainsi le neurone post-synaptique moins sensibles aux entrées excitatrices externes [24].

En terme d'analgésie, les récepteurs μ sont les plus puissants. La liaison à un récepteur κ entraîne une analgésie bien plus modérée et avec un plafond.

Chaque morphinique a une affinité plus ou moins grande pour les récepteurs μ , et une action analgésique plus ou moins forte (Figure 19).

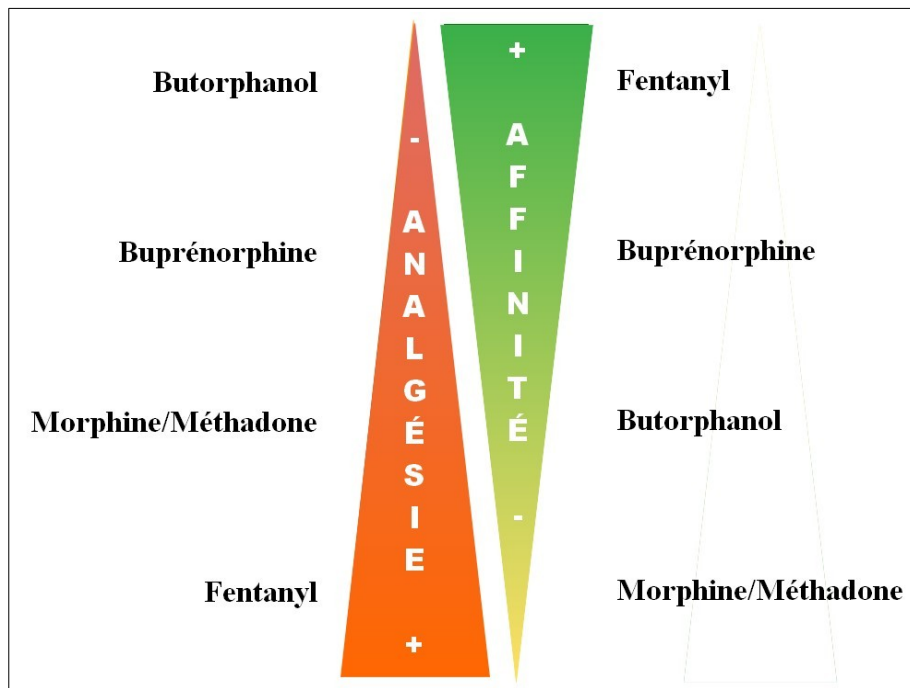


Figure 15. Affinité pour les récepteurs morphiniques et efficacité de l'analgésie procurée par les principaux morphiniques. D'après [23]

Ainsi, il est par exemple contre-indiqué d'administrer du butorphanol à un animal ayant reçu de la morphine, au risque de voir le butorphanol saturer les récepteurs et d'obtenir une analgésie bien moins efficace.

Par ailleurs, ces morphiniques n'ont pas tous le même effet sur les différents types de récepteurs (Tableau XIV).

Tableau VII. Action des principaux morphiniques sur les récepteurs μ , κ et δ . D'après [23]

Récepteur	μ	κ	δ
Fentanyl	Agoniste	Agoniste	<i>Agoniste</i>
Morphine	Agoniste	Agoniste	<i>Agoniste</i>
Méthadone	Agoniste	Agoniste	<i>Agoniste</i>
Buprénorphine	Agoniste partiel	Antagoniste	
Butorphanol	Antagoniste	Agoniste partiel	<i>Agoniste partiel</i>

Il est à noter que la méthadone possède également un effet antagoniste sur les récepteurs NMDA, lui conférant une valence analgésique cutanée intéressante. Le butorphanol quant à lui, s'il n'offre une analgésie que très faible, induit une sédation importante à très importante.

d) Propriétés thérapeutiques

Le délai d'action et la durée d'action des morphiniques est très dépendant de la molécule utilisée (Tableau XV).

Tableau VIII. Données usuelles d'utilisation des morphiniques en médecine vétérinaire chez les carnivores domestiques. D'après [23]

Morphinique	Délai d'action	Durée d'action	Dose usuelle chez les carnivores domestiques	Voies usuelles
Fentanyl	3 minutes	20-30 minutes	1 µg/kg à 5 µg/kg	IV surtout
Morphine/ Méthadone	5-10 minutes	4 heures	0,05 mg/kg à 0,3 mg/kg	SC, IM, IV, PO
Buprénorphine	20-30 minutes	6-8 heures	20 µg/kg à 40 µg/kg	SC, IM, IV, PO
Butorphanol	< 5 minutes	40 minutes - 1 heure	0,1 mg/kg à 0,3 mg/kg	SC, IM, IV, PO

Enfin, il est important de garder en tête que certains morphiniques ont des effets secondaires importants, tels que l'induction de nausées, d'une hypothermie, d'une bradycardie, voire d'une dépression respiratoire. L'administration de morphine peut également induire une libération d'histamine par dégranulation des mastocytes, elle sera donc à proscrire dans le cas d'un animal présentant un mastocytome.

**PARTIE 3 : LA VOIE INTRANASALE EN MÉDECINE
HUMAINE ET VÉTÉRINAIRE**

Dans cette partie, nous nous intéresserons aux résultats des études menées en médecine humaine et vétérinaire sur des protocoles utilisant la voie intranasale pour une sédation.

Tout d'abord, afin d'évaluer l'efficacité sédatrice et/ou analgésique des molécules administrées par voie IN, l'utilisation d'échelles d'évaluations standardisées a dû être mise en place. Malheureusement, les différentes études menées au sujet de l'administration de molécules sédatrices et/ou analgésiques par voie IN n'utilisent pas toutes la même échelle. Cela rend la synthèse de ces différentes études délicate. Nous choisirons tout de même de présenter les échelles qui reviennent le plus fréquemment. Les échelles étant utilisées ponctuellement seront si besoin brièvement présentées en même temps que l'étude concernée.

1. ÉCHELLES D'ÉVALUATION DE LA DOULEUR EN MÉDECINE HUMAINE

Afin de pouvoir comparer différentes études, voici une brève présentation des outils ayant permis d'évaluer la douleur ressentie par le patient et son évolution après le traitement. Deux échelles principales ont été utilisées dans les études présentées ci-après, l'utilisation de l'une ou de l'autre échelle ayant été déterminée par l'âge du patient.

a) La Visual Analog Scale

Pour des patients de plus de 7 ans et adultes, l'échelle utilisée est la Visual Analog Scale (VAS) graduée de 0mm à 100mm. Le minimum (0mm) étant associé à une absence de douleur et le maximum (100mm) à « la pire des douleurs ». Une étude a montré qu'une variation de 13 à 18mm (selon le score de douleur de base du patient) sur cette échelle était le minimum cliniquement significative [25]. Dans les études présentées ci-après, il a été décidé arbitrairement de considérer une variation de minimum 20mm sur la VAS comme significative.

b) La Faces Pain Scale - Revised

Pour des patients jusqu'à 6 ans, l'échelle utilisée est la « Faces Pain Scale - Revised » (FPS-R), une échelle inspirée de la VAS mais simplifiée. Des dessins de visages exprimant différents niveaux de douleur représentent des paliers de 0 à 10 avec un intervalle de 2 entre chaque pallier (Figure 14). 0 étant à nouveau associé à « aucune douleur » et 10 à « la pire des douleurs ». L'évolution de la douleur ressentie par le patient sur la FPS-R se fait par pallier, sans entre-deux possible [26].

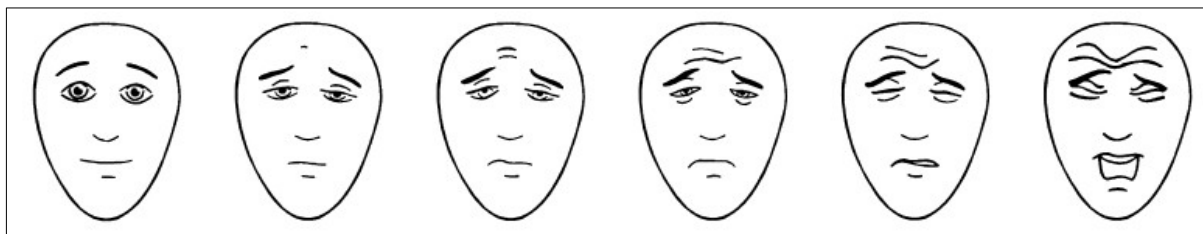


Figure 16. La Faces Pain Scale – Revised. D'après [26]

Pallier 0 à gauche, pallier 10 à droite.

2. ÉCHELLES D'ÉVALUATION DE LA SÉDATION EN MÉDECINE HUMAINE

Dans les études présentées, deux échelles sont principalement utilisées afin d'évaluer la sédation induite par les molécules administrées.

a) Le score de Ramsay

La première, le score de Ramsay (ou Ramsay Scale) est l'échelle de sédation la plus couramment utilisée. Il s'agit d'une échelle à six paliers permettant une évaluation subjective de la sédation du patient (Tableau VI).

Tableau XI. Les différents paliers du score de sédation de Ramsay. D'après [27]

Palier	État correspondant
1	Anxieux ou agité, voire les deux
2	Éveillé mais coopératif et tranquille
3	Répond à des commandes simples
4	Réponses rapides et brusques aux stimuli
5	Réponses paresseuses aux stimuli
6	Aucune réponse aux stimuli quelle que soit leur nature

b) La University of Michigan Sedation Scale (UMSS)

La seconde est l'échelle de sédation de l'université du Michigan (ou University of Michigan Sedation Scale). Il s'agit d'une échelle à cinq paliers permettant une évaluation subjective de la sédation du patient (Tableau VII).

Tableau X. Les différents paliers de l'UMSS. D'après [28]

Palier	État correspondant
0	Complètement éveillé
1	Sédation légère : somnolence mais réponse appropriée aux conversations et stimuli sonores
2	Sédation modérée : sommeil léger, s'éveille aux stimuli lumineux et tactiles
3	Sédation importante : sommeil profond, ne répond plus qu'à des stimuli physiques appuyés
4	Sédation profonde : sommeil profond sans réponse aux stimuli quelle que soit leur nature

c) La Observer's Assessment of Awareness/Sedation Scale (OAA/SS)

La troisième échelle de sédation retrouvée dans plusieurs des études présentées est l'échelle d'évaluation par l'observateur de la conscience/sédation (ou Observer's Assessment of Awareness/Sedation Scale). Il s'agit d'une échelle à cinq paliers permettant une évaluation de la sédation du patient en fonction de quatre critères (Tableau VIII). Ces critères sont la qualité de la parole, la réponse à un stimulus sonore ou physique, la relaxation faciale et l'ouverture palpébrale.

Tableau XI. Les différents paliers de l'OAA/SS. D'après [27]

Parole	Réponse aux stimuli	Expression faciale	Yeux	Score
Normale	Répond facilement à l'appel de son nom sur un ton normal	Normale	Normaux	1
Léger ralentissement	Répond de façon léthargique à l'appel de son nom sur un ton normal	Relaxation modérée	Vitreux, ou légère ptose des paupières (< à la moitié de l'œil)	2
Indistinct, ou ralentissement marqué	Répond seulement si son nom est appelé fort ou de façon répétée	Relaxation marquée (laxité de la mâchoire)	Vitreux et ptose marquée des paupières (\geq à la moitié de l'œil)	3
Peu de mots reconnaissables	Répond seulement après un contact physique et/ou une secousse	-	-	4
-	Aucune réponse	-	-	5

3. INDICATIONS DE LA SÉDATION PAR VOIE INTRANASALE EN MÉDECINE HUMAINE

L'administration de molécules sédatives en médecine humaine a fait l'objet de nombreuses études et essais cliniques. Le principal avantage de cette voie d'administration est d'éviter la douleur liée aux voies d'administration plus classiques (SC, IM, IV). Ceci est tout autant plus important en médecine pédiatrique, car les patients peuvent prendre peur et devenir récalcitrants. Les procédures réalisées une fois que les patients ont reçu des molécules par voie IN sont nombreuses. Parmi les études citées dans cette thèse, on notera par exemple la réalisation d'examen d'imagerie (IRM, scanner, échocardiographie transthoracique...), des interventions de dentisterie, la recherche d'une analgésie, la gestion de crises convulsives, etc.

4. ADMINISTRATION INTRANASALE DE KÉTAMINE EN MÉDECINE HUMAINE

L'administration de kétamine par voie IN a fait l'objet de plusieurs études en médecine humaine, notamment à but analgésique ou thérapeutique (traitement de la dépression). Les données collectées diffèrent selon les études réalisées, aussi la comparaison est délicate.

a) Efficacité de l'analgésie induite par la kétamine administrée par voie intranasale

L'effet analgésique de la kétamine lors d'administration par voie IN a été très étudié en médecine humaine. Dans une étude randomisée en double aveugle conduite en 2007, Christensen, Rogers et *al.* [29] ont évalué l'efficacité analgésique de la kétamine administrée par voie IN en post-opératoire immédiat suite à l'extraction de la troisième molaire. Les patients de l'étude étaient au nombre de 40 et étaient âgés de plus de 16 ans. Trois doses ont été testées, sur une période de trois heures, en utilisant la VAS comme échelle d'évaluation de la douleur. Les résultats de l'étude ont conclu qu'une analgésie significative et sans effet secondaire majeur était observée pour une dose de 50mg de kétamine par patient administré par voie IN (soit, étant donnée le poids moyen des patients de l'étude, environ 0,7mg/kg).

En 2011, Reid, Hatton et *al.* rapportent le cas d'un enfant ayant subi de graves brûlures suite à un accident de moto [30]. Le trajet jusqu'à l'hôpital le plus proche était long et l'accès à une voie veineuse impossible. L'administration de 0,5mg/kg de kétamine par voie IN a donc été pratiquée dans un but analgésique. Il est rapporté une diminution importante de la douleur et de l'anxiété du patient dans les trois minutes suivant l'administration. Cet effet a été rapporté durable jusqu'à son arrivée à l'hôpital près d'une heure et demi plus tard.

Suite à ce cas clinique, la kétamine par voie IN à but analgésique est envisagée en médecine pédiatrique. En 2013, Yeaman, Oakley et *al.* mettent en place une étude pilote sur l'effet analgésique de doses sub-anesthésiques de kétamine administrées par voie IN [31]. Il s'agit d'une étude randomisée contrôlée en double aveugle mise en place dans deux hôpitaux chez 28 enfants de trois à treize ans présentant une blessure d'un membre isolée. Les deux échelles d'évaluation (VAS et FPS-R) sont utilisées, le choix s'effectuant selon l'âge du patient. La dose administrée oscille autour de 1mg/kg en une ou plusieurs fois (à quinze minutes d'intervalle) à l'aide d'un pulvérisateur nasal. Les résultats montrent une réduction statistiquement significative de la douleur trente minutes après la première administration et perdurant pendant soixante minutes.

En 2016, Shrestha et *al.* conduisent une étude observationnelle transversale conduite sur 34 patients âgés de plus de huit ans et présentant une blessure aiguë avec un score de douleur supérieur ou égal à 50mm sur la VAS [32]. Les patients ont reçu une dose de base de 0,3mg/kg de kétamine par voie IN à l'aide de simples seringues, puis une nouvelle dose quinze minutes après la première dans le cas où leur score de douleur dépassait encore 50mm sur la VAS (17% des participants). Les patients ont donc reçu en tout entre 0,3mg/kg et 0,6 mg/kg de kétamine par voie IN. Les résultats de cette étude montrent que 79% des patients ont vu leur score de douleur diminuer de 20mm ou plus sur la VAS au bout de 15 minutes après la première administration. Ce chiffre monte à 100% à 30 et 60 minutes après la première administration. Pas ou très peu d'irritation de la muqueuse nasale est rapportée par les patients après cette administration.

b) Efficacité de la sédation procurée par la kétamine administrée par voie intranasale

L'effet analgésique de la kétamine étudié précédemment était obtenu pour des doses « sub-anesthésiques » qui n'engendraient pas de sédation, ou une sédation très légère (1 à 2 sur l'UMSS). En 1987, Aldrete, Roman-de-Jesus et *al.* ont étudié l'administration IN de kétamine en prémédication dans le but de faciliter l'induction au masque chez 42 patients de 2 à 9 ans [33]. Pour des doses allant de 3 mg/kg à 9 mg/kg, l'étude conclut que l'induction gazeuse de l'anesthésie est significativement facilitée lors d'administration de kétamine par voie IN, par rapport aux patients du groupe témoin n'en ayant pas reçu et qui présentaient une excitation à l'induction.

En 1993, une étude randomisée en double aveugle est conduite par Abrams, Morrison et *al.* Elle porte sur 30 enfants en bonne santé mais nécessitant des soins dentaires urgents. Parmi eux, 10 ont reçu 3 mg/kg de kétamine par voie IN. Une échelle d'évaluation de la sédation différente était utilisée (Figure 15). Les résultats de l'étude attribuent à la kétamine administrée par voie IN, à cette dose, un score de sédation acceptable de 4, avec très peu d'effets secondaires et une période de récupération moyenne brève d'environ 7 minutes [34].

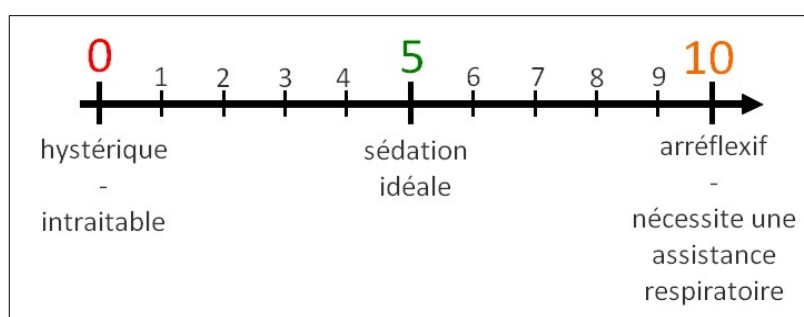


Figure 17. Échelle d'évaluation de la sédation utilisée dans l'étude conduite par Abrams, Morrison et *al.* [34]

Enfin, en 2012, une étude prospective randomisée en double aveugle est menée par Tsze, Steele et *al.* dans le but de comparer l'efficacité sédative de trois doses de kétamine (3 mg/kg, 6 mg/kg et 9 mg/kg) administrées par voie IN à des enfants de un à sept ans nécessitant des soins de plaie simples [35]. Une évaluation de la sédation obtenue était réalisée toutes les 15 secondes à l'aide du score de Ramsay jusqu'à obtention d'une sédation idéale (score de 4, 5 ou 6). Les résultats de cette étude montrent que seule la dose la plus forte (9 mg/kg) induisait une sédation assez profonde pour la réalisation des soins nécessaires. Pour information la dose usuelle de kétamine utilisée dans cet hôpital dans ces mêmes circonstances est de 1,5 mg/kg par voie IV et 4 à 5 mg/kg par voie IM. La sédation obtenue par voie IN à une dose de 9 mg/kg était effective 3 à 10 minutes après administration et durait 30 à 60 minutes.

Les études sur l'effet sédatif de la kétamine administrée par voie IN sont délicates à comparer pour différentes raisons :

- Diversité des méthodes d'évaluation de la sédation utilisées
- Caractère subjectif de cette évaluation
- Diversité des protocoles utilisés
- Diversité dans le but de la sédation

Cependant, il semble possible d'obtenir une sédation qualitative et permettant la réalisation de soins courant grâce à l'administration de kétamine seule par voie IN, en utilisant des doses toutefois supérieures aux doses usuellement administrées par voie IV.

c) Sécurité d'emploi de la kétamine administrée par voie intranasale

Dans toutes ces études, ainsi que dans celles qui analysent l'usage de la kétamine par voie IN à des fins thérapeutiques (traitement de la dépression [36], d'un trouble bipolaire [37] ou de migraines chroniques [38]), la sécurité d'emploi est notée. Les effets secondaires observés sont minimes (majoritairement une irritation nasale chez quelques patients) et l'efficacité de l'administration par voie IN avérée.

Cependant, aucune des études précédemment citées n'a contrôlé les paramètres cardio-vasculaires en cours de sédation. Il est donc difficile de conclure quant à une sécurité à ce niveau-là.

5. ADMINISTRATION INTRANASALE DE DEXMÉDÉTOMIDINE EN MÉDECINE HUMAINE

Tout d'abord, dans le cas de la sédation IN et afin de maximiser la surface de contact entre la préparation administrée et la muqueuse nasale, il semble d'autant plus intéressant d'utiliser une solution de dexmédétomidine plutôt qu'une solution de médétomidine contenant les deux énantiomères en proportions équivalentes. Le volume de préparation administré en sera réduit et il n'y aura pas de perte de surface due à l'occupation par les énantiomères lévogyres non actifs.

L'administration de dexmédétomidine par voie IN a fait l'objet de nombreuses études en médecine humaine, dont la plupart sont extrêmement récentes. Cependant, de même que dans le cas de la kétamine, les données collectées diffèrent selon les études réalisées rendant la comparaison difficile.

a) Efficacité de la sédation induite par la dexmédétomidine administrée par voie intranasale

La sédation à la dexmédétomidine par voie IN a été étudiée notamment en dentisterie dans le cadre de l'exérèse de la troisième molaire sous anesthésie locale ainsi qu'en médecine pédiatrique dans le cadre de la réalisation d'exams d'imagerie.

Dans une étude randomisée contrôlée en double aveugle conduite en 2011 par Cheung, Ng et *al.* [39], sur 60 patients, une dose de 1 µg/kg de dexmédétomidine ou d'un même volume de placebo était administré par voie IN avant une opération d'exérèse de la troisième molaire sous anesthésie locale. Les résultats de cette étude ont montré une efficacité significative de la sédation (mesurée grâce à l'OAA/SS) induite par la dexmédétomidine. Les effets secondaires notés étaient mineurs et le temps de récupération très court.

En 2013, une étude similaire est conduite par Nooh, Sheta et *al.* sur 18 patients devant subir une intervention en deux temps pour l'exérèse de la troisième molaire sous anesthésie locale [40]. Trente minutes avant l'intervention, chaque patient a reçu soit 1,5 µg/kg de dexmédétomidine soit le volume équivalent de placebo par voie IN lors de la première séance, puis l'inverse lors de la deuxième. La sédation engendrée par cette administration a été évaluée grâce à l'OAA/SS. Les résultats ont montré une différence significative de l'efficacité de la sédation engendrée par la dexmédétomidine par voie IN 20 à 30 minutes suite à son administration et durable jusqu'à 70 à 80 minutes. En 2016, le même protocole est repris par Shetty, Aggarwal et *al.* chez 15 patients dans les mêmes circonstances, avec des résultats semblables : l'administration de 1,5 µg/kg de dexmédétomidine par voie IN semble engendrer une sédation satisfaisante et significative dans le cadre de l'extraction de la troisième molaire [41].

En 2018, une étude prospective transversale randomisée contrôlée en double aveugle est conduite sur trois périodes par Li, Yuen et *al.* [42]. Elle porte sur la pharmacocinétique comparée de la dexmédétomidine administrée par voie IV et par voie IN, soit à l'aide d'un pulvérisateur nasal, soit en gouttes à l'aide d'une simple seringue. Cette étude montre une profondeur de sédation similaire quelle que soit la voie d'administration (sédation évaluée via le score de Ramsay), malgré une concentration plasmatique en dexmédétomidine plus élevée lors d'utilisation de la voie IV. Cette sédation est par ailleurs plus précoce lors d'administration par voie IV et plus tardive et graduelle avec la voie IN. Aucune différence significative n'est constatée concernant la biodisponibilité de la dexmédétomidine en fonction du mode d'administration IN (pulvérisateur ou gouttes).

En 2019, l'intérêt pour l'usage de la dexmédétomidine semble croissant. Un cas clinique est rapporté sur la sédation effective d'un enfant à l'aide de 4 µg/kg de dexmédétomidine administrée par voie IN [43], puis plusieurs études sont conduites à différents buts. Dans une étude conduite sur 50 patients pédiatriques de cinq mois à onze ans, Uusalo, Guillaume et *al.* ont administré 2 à 3 µg/kg de dexmédétomidine par voie IN une heure avant la réalisation d'un IRM. Les résultats de cette étude ont montré une sédation effective à ces doses, bien que de courte durée, et sans effet secondaire majeur rapportés [44].

Sathyamoorthy, Hamilton et *al.* ont cherché à étudier l'utilisation de la dexmédétomidine administrée par voie IN comme prémédication en vue d'une anesthésie générale, comparée à l'administration de midazolam par voie orale [45]. Il s'agissait d'une étude prospective randomisée contrôlée en simple aveugle. Ses résultats ont montré un taux de sédation satisfaisante (score ≥ 2 sur l'UMSS) significativement plus élevé lors de prémédication à la dexmédétomidine (2 µg/kg) par voie IN que lors de prémédication au midazolam (0,5 mg/kg) par voie orale.

Li, Yuen et *al.* se sont penchés sur la comparaison de la sédation engendrée par la dexmédétomidine administrée par voie IN à la dose de 3 µg/kg seule ou avec l'ajout de 0,2 mg/kg de midazolam PO [46]. Leur étude prospective randomisée contrôlée en double aveugle a été conduite sur 275 enfants atteints de trouble du spectre de l'autisme nécessitant une sédation en vue de la réalisation d'un scanner suivi d'un test de réponse évoquée auditive du tronc cérébral (BAER). Le taux de succès de la sédation a été évalué selon son efficacité (déterminée grâce à l'UMSS) et sa durabilité. Les résultats de l'étude montrent que l'efficacité de la sédation est satisfaisante dans les deux cas, mais sa durabilité est significativement augmentée par l'ajout de midazolam PO dans le protocole.

Lewis et Bailey ont écrit une revue comparant quatorze études visant à déterminer l'efficacité de la sédation induite chez l'enfant par une administration IN de dexmédétomidine [47]. Les études comparées regroupaient au total 1809 patients de un mois à quatorze ans. Chacun d'eux a reçu une dose de dexmédétomidine IN allant de 1 µg/kg à 4 µg/kg. Certaines études comparaient la sédation induite avec une sédation induite par d'autres molécules. Les procédures effectuées suite à cette sédation étaient diverses, non douloureuses (scanner, IRM, échocardiographie) ou douloureuses (dentisterie, pose d'un cathéter IV). La comparaison de ces quatorze études a montré que l'administration de dexmédétomidine par voie IN induisait une sédation efficace, et que la dose optimale se trouvait autour de 2 µg/kg.

Mondardini, Amigoni et *al.* ont écrit une revue faisant état des connaissances actuelles quant à l'administration IN de dexmédétomidine [48]. Cette revue se base sur les études écrites sur le sujet au cours des dix dernières années. Il en résulte notamment les données de pharmacocinétique suivantes :

- La concentration plasmatique maximale en dexmédétomidine (C_{max}) est atteinte en environ 45 minutes après l'administration IN
- Pour une sédation optimale, C_{max} doit être comprise entre 200 et 600 pg/mL
- Après administration IN de 1 µg/kg de dexmédétomidine, C_{max} atteint une valeur autour de 199 pg/mL
- Après administration IN de 2 µg/kg de dexmédétomidine, C_{max} atteint une valeur autour de 355 pg/mL
- La profondeur de la sédation induite par la dexmédétomidine IN est similaire à celle induite par voie IV. Cependant cette sédation est atteinte plus progressivement et dans un délai plus long (autour de 15 à 30 minutes minimum, selon la dose administrée)
- La sédation induite dure en moyenne 85 minutes (55 – 100)

La dose optimale selon cette revue semble être de minimum 2 µg/kg mais doit être augmentée en cas de procédures longues et/ou douloureuses.

Enfin Wang, Cheng-Yu et *al.* ont mené une étude sur la pharmacocinétique de la dexmédétomidine administrée par voie IN chez treize enfants chinois [49]. Ces enfants, âgés de quatre à dix ans, ont reçu 1 µg/kg de dexmédétomidine par voie intranasale. Le délai pour obtenir une sédation optimale était sensiblement le même que pour la revue ci-avant : autour de 49 minutes. Cependant, la concentration plasmatique maximale en dexmédétomidine était autour de 750 pg/mL, soit presque trois fois supérieure à celle énoncée dans ladite revue. Les auteurs de l'étude émettent l'hypothèse d'un rôle de l'ethnicité des patients.

b) Efficacité de l'analgésie induite par la dexmédétomidine administrée par voie intranasale

Certaines des études évoquées ci-dessus ont également étudié la valence analgésique de la dexmédétomidine et son efficacité lors d'administration par voie IN dans le cadre de l'exérèse de la troisième molaire sous anesthésie locale [39][41]. L'évaluation de la douleur post-opératoire s'est effectuée à l'aide de la VAS. Ces deux études ont noté une efficacité significative de la valence analgésique de la dexmédétomidine lors de son administration par voie IN.

c) Sécurité d'emploi de la dexmédétomidine administrée par voie intranasale

Aucune des études conduites ne montre d'effet secondaire important. Le principal effet secondaire redouté lors de l'usage de la dexmédétomidine est la bradycardie induite par cette molécule. L'étude conduite par Sathyamoorthy, Hamilton et *al.* a donc également fait des relevés de fréquence cardiaque et de pression artérielle systolique suivant l'administration de dexmédétomidine par voie intranasale et n'a pas mis en évidence d'effet significatif sur la fréquence cardiaque ou la pression artérielle systolique [45]. En 2019, une étude rétrospective est conduite par Lei, Chao et *al.* sur plus de 9000 enfants ayant reçu une administration de 1,5 à 4 µg/kg de dexmédétomidine par voie intranasale afin d'investiguer l'incidence de la bradycardie lors d'administration de dexmédétomidine par voie IN [50]. Les résultats de cette étude ont montré le développement d'une bradycardie chez seulement 2,3% des patients étudiés.

6. ADMINISTRATION INTRANASALE DE BENZODIAZÉPINES EN MÉDECINE HUMAINE

Le diazépam et le midazolam sont depuis longtemps utilisés en médecine humaine et vétérinaire dans le cadre de la gestion des convulsions ou du *status epilepticus*. Jusqu'ici, la voie d'administration privilégiée lors de crise épileptiforme, et en l'absence de voie veineuse, était la voie intrarectale. Si cette voie est aisée sur de jeunes enfants, ainsi que chez les animaux domestiques, elle est toutefois jugée trop intrusive sur des enfants plus âgés et des adultes. Ainsi, de nombreuses études ont été conduites au sujet de voies d'administration alternatives pour les benzodiazépines, et notamment la voie IN.

a) Efficacité de l'effet anti-convulsivant induit par les benzodiazépines administrée par voie intranasale

En 2007, une étude a été conduite par Holsti, Sill et *al.* sur la prise en charge des crises épileptiformes par les accompagnants du patient, avant l'arrivée à l'hôpital [51]. Dans cette étude, trois groupes de patients sont formés :

- 67 patients n'ont reçu aucun traitement avant leur arrivée à l'hôpital
- 39 ont reçu 0,2 mg/kg de midazolam administré par voie IN
- 18 ont reçu entre 0,3 et 0,5 mg/kg de diazépam par voie rectale

Les résultats montrent un contrôle des crises significativement plus satisfaisant, moins d'effets secondaires et une diminution significative de la durée des crises avec l'administration IN par rapport à l'administration intrarectale.

Une autre étude corrobore ces résultats en montrant un moindre taux d'admission à l'hôpital et donc une meilleure résolution des crises convulsives à domicile lors d'administration de midazolam par voie IN par rapport à l'administration de diazépam par voie rectale au moment d'une crise [52].

En 2015, Brigo, Francesco et *al.* ont écrit une revue comparant 19 études [53]. Les études comparées opposaient les effets anti-convulsivants du diazépam administré par voie IV ou IR à ceux du midazolam administré par voie non intraveineuse. L'ensemble des études comparées regroupaient au total la gestion de 1933 crises convulsives chez 1602 patients dont 1563 de moins de seize ans. Il en résulte que le midazolam administré par voie non IV est aussi efficace que le diazépam toutes voies d'administration confondues. Aucune différence n'est notée en terme d'effets secondaires. Le temps de cessation de la crise convulsive semble plus court avec le midazolam, mais sans entraîner une meilleure efficacité de ce dernier.

Enfin, une étude conduite par Nunley, Glynn et *al.* en 2019 s'est intéressée aux préférences des accompagnants des patients en terme d'administration d'anti-convulsivants lors de crises épileptiformes ayant lieu hors d'un cadre hospitalier [2]. Les résultats montrent une nette préférence des accompagnants pour la voie IN par rapport à la voie rectale. La voie IN était perçue comme plus facile d'accès et le midazolam administré par cette voie comme plus efficace dans le but de faire cesser une crise.

b) Efficacité de la sédation induite par les benzodiazépines administrée par voie intranasale

L'effet sédatif du midazolam et du diazépam administrés par voie IN a également été étudié en médecine humaine. En 1993, Abrams, Morrison et *al.* ont analysé la sédation induite par 0,4mg/kg de midazolam administré par voie IN (dans la même étude qui les a conduit à analyser celle procurée par la kétamine discutée ci-avant) [34]. Les résultats de cette étude montrent l'obtention d'une sédation satisfaisante, d'un score moyen de 4 sur l'échelle utilisée (Figure 15), avec un temps de récupération moyen de 3 minutes et très peu d'effets secondaires.

Dans une étude menée en 2005 par Lam, Udin et *al.* la sédation induite par l'administration de 0,2 mg/kg de midazolam par voie IM ou IN est comparée chez des enfants de 2 à 9 ans nécessitant des soins dentaires [54]. Les résultats de cette étude montrent une sédation significativement plus efficace par voie IM et une sédation globalement insuffisante à cette dose par voie IN.

Les résultats de cette précédente étude sont corroborés par une étude prospective randomisée menée en 2016 par Deshmukh, Kulkarni et *al.* qui compare l'administration de midazolam par voie orale (0,5 mg/kg) ou par voie IN (0,2 mg/kg) en guise de prémédication pré-anesthésique chez des enfants de 1 à 5 ans [55]. Les résultats de cette étude montrent une sédation significativement plus importante par voie IM et une sédation acceptable bien que parfois un peu légère via la voie IN à cette dose. Les doses utilisées étant différentes selon la voie d'administration, la comparaison entre les deux voies reste délicate. Cependant la dose de 0,2 mg/kg de midazolam administrée par voie IN semble procurer une sédation légère.

En 2011, une étude clinique prospective observationnelle est menée par Chiaretti, Barone et *al.* sur 46 enfants de cinq mois à quatre ans nécessitant des examens sous sédation [56]. Les patients ont reçu une dose de 0,5 mg/kg de midazolam par voie intranasale et la sédation engendrée était évaluée grâce au score de Ramsay. Les résultats montrent l'obtention d'une sédation légère (en moyenne 1 sur le score de Ramsay) d'une durée d'action d'environ 30 minutes et avec un délai d'action d'environ 7 minutes.

La même année, Klein, Brown et *al.* conduisent une étude randomisée contrôlée en double aveugle dans le but de comparer les voies d'administration PO, buccale (transmucosale) et IN du midazolam chez 169 patients de six mois à sept ans nécessitant des soins de plaie sous sédation [57]. Une dose de 0,5 mg/kg était administrée PO ou 0,3 mg/kg soit par voie buccale, soit par voie IN. Les résultats montrent un taux de sédation idéale significativement meilleur et une sédation significativement plus précoce chez les patient ayant reçu 0,3 mg/kg de midazolam par voie IN. Les effets secondaires étaient rares mais similaires entre les trois voies d'administration.

c) Pharmacocinétique des benzodiazépines administrées par voie intranasale

Une étude menée en 2002 par Knoester, Jonker et *al.* sur six patients volontaires en bonne santé a analysé la pharmacocinétique du midazolam administré par voie IN à la dose de 5 mg par patient [58]. Il en résulte une absorption rapide du midazolam avec un pic de concentration plasmatique à environ 15 minutes post administration. Aucun effet secondaire important n'est noté.

En 2020, une étude conduite par Tanimoto, Pesco Koplowitz et *al.* s'est intéressée à la pharmacocinétique du diazépam administré par voie intranasale chez des patients adultes en bonne santé [59]. Trois doses ont été étudiées : 5 mg, 10 mg et 20 mg par patient. Les résultats montrent tout d'abord que la courbe de concentration plasmatique de diazépam au cours du temps semble être dose-dépendante et un pic de concentration est atteint après une heure trente environ malgré une absorption rapide. Par ailleurs, il est à noter que l'ajout de vitamine E et de β -D-maltoside (surfactant non ionique) agissent en augmentant la solubilité et donc l'absorbabilité du diazépam.

7. ADMINISTRATION INTRANASALE DE MORPHINIQUES EN MÉDECINE HUMAINE

a) Données de pharmacocinétique des morphiniques administrés par voie intranasale

En médecine humaine, les morphiniques sont couramment utilisés et quelques études se sont penchées sur leur utilisation par voie intranasale.

La majorité de ces études concernent le fentanyl, et dans une moindre mesure le butorphanol. Cependant, en 2011, une étude randomisée contrôlée en double veugle a été menée par Middleton, Nuzzo *et al.* à propos de la pharmacocinétique de la buprénorphine administrée par voie IN [60]. L'étude a été menée sur 10 adultes en bonne santé et différentes doses ont été testées. Les résultats de cette étude ont montré un effet temps et dose dépendant, une biodisponibilité de 38 % à 44 % et un délai pour parvenir à la C_{max} d'environ 35 à 40 minutes. Il est à noter que dans cette étude, ce sont des comprimés de buprénorphine, préalablement réduits en poudre, qui ont été administrés. De ce fait, il est délicat d'extrapoler ces données à une solution de cette molécule.

Plus tôt, en 2005, Davis, Rudy *et al.* ont étudié la biodisponibilité du butorphanol administré par voie IN [61]. Dans une étude randomisée en trois temps effectuée sur 24 volontaires en bonne santé, ils ont comparé l'administration de 2 mg de butorphanol par voie IN, par voie IV et de 1 mg de butorphanol par voie IN. Chaque dose a été testée sur chacun des patients avec une période de 6 jours entre chaque phase de test. Les résultats de cette étude ont conclu à une **biodisponibilité autour de 80 % pour le butorphanol par voie IN**, ce qui est très élevé. Par ailleurs, la C_{max} était atteinte en moins de 20 minutes.

Enfin, en 2014, une revue écrite par Bausewein et Simon faisait état des connaissances concernant l'administration IN des opioïdes pour soulager une détresse respiratoire aiguë, à travers la comparaison de plusieurs études sur le sujet [62]. Il en est notamment ressorti que la résorption par voie IN de la morphine était médiocre, contrairement à celle du fentanyl, conférant à ce dernier une meilleure efficacité et un délai d'action plus rapide.

b) Efficacité de l'analgésie induite par les morphiniques administrés par voie intranasale

En 2015, une étude randomisée est conduite par Yang, De-feng *et al.* sur 250 hommes âgés de 65 à 77 ans devant subir une uvulopalatopharyngoplastie [63]. Dans cette étude, le potentiel analgésique en post-opératoire du butorphanol et du fentanyl administrés par voie IN était évalué. Quatre groupes de patients ont été constitués. Les patients du premier groupe ont reçu 2 mg de butorphanol par voie IV, ceux du second 2 mg de butorphanol par voie IN, ceux du troisième 0,1 mg de fentanyl par voie IN et ceux du quatrième ont reçu 2 mL de solution saline par voie IV. Ces doses ont été administrées avant l'induction de l'anesthésie. Les résultats de cette étude ont montré tout d'abord que les patients des trois premiers groupes n'avaient pas eu besoin d'analgésie per-opératoire. En post-opératoire, l'évaluation de la douleur s'est faite à l'aide de la VAS. Les patients des trois premiers groupes ont ressenti significativement moins de douleur en post-opératoire que ceux du quatrième. Enfin, il semble que les patients ayant reçu du butorphanol aient ressenti moins de douleur en post-opératoire que ceux ayant reçu le fentanyl par voie IN.

Dans une étude randomisée contrôlée en double aveugle, conduite en 2017 par Reynolds, Bryant et *al.* l'efficacité de l'analgésie procurée par la kétamine administrée par voie IN a été comparée à celle induite par le fentanyl administré par cette même voie [64]. L'étude a été conduite sur des enfants âgés de 4 à 17 ans et présentant une douleur vive due à une fracture des extrémités. Deux groupes de patients ont été constitués. Les patients du premier groupe ont reçu 1 mg/kg de kétamine par voie IN, quant à ceux du second, ils ont reçu 1,5 µg/kg de fentanyl par voie IN. Les résultats de cette étude ont montré l'obtention d'une analgésie effective et similaire à 20 minutes dans les deux groupes de patients. Cependant, les patients ayant reçu de la kétamine ont exprimé plus de deux fois plus d'effets secondaires. Enfin, une sédation était notée chez 65 % des patients ayant reçu de la kétamine et chez 57 % de ceux ayant reçu du fentanyl.

En 2018, une étude randomisée conduite par Yenigun, Alper et *al.* a cherché à évaluer l'efficacité de l'analgésie post-opératoire procurée par le fentanyl administré par voie IN [65]. Cette étude a été menée chez 63 enfants devant subir une tonsillectomie. Les patients ont été répartis en trois groupes. Les patients du premier groupe ont reçu 1,5 µg/kg de fentanyl par voie IN, ceux du second groupe ont reçu 1,5 mg/kg de kétamine par voie IN et enfin ceux du troisième groupe ont reçu 10 mg/kg de paracétamol par voie IV. Les résultats de cette étude ont montré une analgésie significativement plus efficace chez les patients ayant reçu du fentanyl ou de la kétamine par voie IN. Aucun effet secondaire majeur n'a été noté. Par ailleurs, aucune sédation n'a été notée chez les patients ayant reçu le fentanyl, contrairement à ceux ayant reçu de la kétamine.

La même année, Anuradha et Friedland ont écrit une revue faisant état des connaissances de l'utilisation du fentanyl par voie IN en médecine pédiatrique [66]. Parmi les 10 études comparées, toutes sauf une montraient l'obtention d'une analgésie puissante et efficace lors d'administration IN de fentanyl.

Enfin, dans une étude prospective menée en 2019 sur 50 patients, Merchant, Pankaj et *al.* ont comparé l'efficacité de l'analgésie procurée par le butorphanol par voie IN comparé au diclofénac PO en post-opératoire de chirurgie dentaire [67]. Cette étude a été menée en deux temps chez 50 patients devant subir deux opérations d'extraction de la troisième molaire à deux semaines d'intervalle. Lors de l'extraction de la première dent, les patients ont reçu soit 1mg de butorphanol par voie IN, soit 50 mg de diclofénac PO. Puis lors de l'extraction de la dent controlatérale, deux semaines plus tard, ils ont reçu l'inverse de ce qu'ils avaient reçu lors de la première opération. L'évaluation de la douleur post-opératoire s'est faite à l'aide de la VAS. Les résultats de cette étude ont montré une douleur post-opératoire significativement moins élevée chez les patients ayant reçu du butorphanol par voie IN.

c) Efficacité de la sédation induite par les morphiniques administrés par voie intranasale

En 2018, une étude menée par Chatrath, Kumar et *al.* sur 75 patients de 2 à 6 ans s'est penchée sur l'utilisation du fentanyl comme prémédication avant une anesthésie générale [68]. Trois groupes de 25 patients ont été formés et ont reçu respectivement 50 minutes avant le début de la chirurgie : 1,5 µg/kg de fentanyl par voie IN, 1 µg/kg de dexmédétomidine par voie IN ou 0,3 mg/kg de midazolam par voie IN. Les résultats de cette étude ont montré :

- Une sédation plus rapide chez les patients ayant reçu du fentanyl ou du midazolam
- Une meilleure qualité de l'induction chez les patients ayant reçu du fentanyl ou de la dexmédétomidine
- Une pose de cathéter intraveineux facilitée chez les patients ayant reçu du fentanyl
- Une sédation post-opératoire plus durable chez les patients ayant reçu de la dexmédétomidine

Enfin, en 2019, Ku, Simmons et *al.* ont mené une étude rétrospective sur 17 enfants de 23 à 41 semaines ayant reçu du fentanyl ou du midazolam par voie IN [69]. Sur ces 17 enfants la majorité devaient être sédatisés pour subir des examens d'imagerie (IRM, scanner), pour une chirurgie, une intubation, ou la pose d'un cathéter central. Aucun d'entre eux n'est décédé suite à cette sédation, aucune hypotension ou bradycardie n'a été notée. L'étude conclu à une certaine sécurité d'emploi du fentanyl par voie IN.

En médecine vétérinaire, la voie d'administration intranasale est d'ores et déjà utilisée en routine dans le cadre de vaccinations :

- Chez le chien : NOVIBAC[®] KC contre la trachéobronchite infectieuse canine
- Chez les bovins : RISPOVAL[®] RS+PI3 contre les virus RS et PI3
- Chez les volailles : BIORAL[®] H 120 contre la Bronchite Infectieuse (administré par trempage du bec)

Cependant elle est particulièrement méconnue dans le cadre d'administration de médicaments, à but sédatif ou thérapeutique. Quelques études ont cependant été menées et quelques cas cliniques rapportés. Toutefois, dans la majeure partie des cas, le protocole comprenait plusieurs molécules utilisées simultanément, aussi il est compliqué de tirer des conclusions concernant une molécule en particulier. De plus, les études ne concernent pas toutes la même espèce, rendant la comparaison d'autant plus délicate.

8. UTILISATION DE LA VOIE INTRANASALE CHEZ DES ESPÈCES AUTRES QUE LES CARNIVORES DOMESTIQUES

En premier lieu, voici un rapide point sur les études menées chez les espèces animales ne faisant pas partie des carnivores domestiques.

En 2007, une étude conduite par Axiak, Jäggin et *al.* a étudié la voie intranasale pour l'anesthésie de porcelets en dans le cadre d'une castration [70]. 40 porcelets de 4 à 7 jours d'âge ont reçu un mélange de 15 mg/kg de **kétamine**, 1,5 mg/kg de **climazolam** (benzodiazépine) et 1 mg/kg d'**azapérone** (neuroleptique) soit en IM soit par voie IN dix minutes avant leur castration. Les résultats ont montré l'obtention d'une anesthésie efficace grâce à ce protocole par voie IM mais trop légère dans la plupart des cas lors d'administration par voie IN (avec cependant un temps de récupération plus court).

Dans une étude conduite en 2016 par Canpolat, Karabulut et *al.* chez le lapin, l'administration d'un mélange de **dexmédétomidine** (0,1 mg/kg), **kétamine** (20 mg/kg) et **morphine** (0,4 mg/kg) par voie IN était étudié [71]. Le but de cette étude était d'évaluer la profondeur de la sédation induite par cette voie, aucun acte n'a été réalisé sur les lapins une fois sédatisés. L'administration était réalisée à l'aide d'un cathéter lubrifié placé dans la cavité nasale, la pose de ce cathéter étant décrite comme bien tolérée par les patients. Ce protocole a montré chez le lapin l'obtention d'une sédation profonde de 2 à 20 minutes post administration, modérée de 20 à 30 minutes et un réveil complet après une heure.

9. UTILISATION DE LA VOIE INTRANASALE CHEZ LES CARNIVORES DOMESTIQUES

a) Utilisation de la voie intranasale chez le chien

En 2011, une étude randomisée est menée par Musulin, Mariani et *al.* chez six chiens [72]. Chacun d'eux a reçu 0,5 mg/kg de diazépam soit par voie IV, soit par voie IN en gouttes, soit par voie IN à l'aide d'un dispositif atomiseur. Les données pharmacocinétiques suivantes en sont conclues :

- La concentration plasmatique en diazépam atteignait des valeurs supérieures à 300 ng/mL en 5 minutes après une administration IN (goutte ou atomiseur).
- Les biotransformations avaient eu lieu 5 minutes après administration IV, 10 minutes après administration IN
- La biodisponibilité du diazépam par voie IN est similaire selon le mode d'administration : 42 % pour l'administration en goutte, 41 % pour l'administration à l'aide d'un atomiseur.

Ces valeurs de biodisponibilité dépassent les valeurs de biodisponibilité obtenues dans d'autres études pour la voie intrarectale. L'administration par voie intranasale entraîne une concentration plasmatique en diazépam à dose anticonvulsivante atteinte rapidement, avant l'effet de premier passage hépatique. Par ailleurs, le midazolam étant plus difficile d'accès que le diazépam en médecine vétérinaire, il est important de noter que ce dernier est également efficace par voie IN.

En 2019, une étude conduite par Santangelo, Harel et *al.* sur six chiens de race Beagle comparait l'effet sédatif de la **dexmédétomidine** à 0,02 mg/kg par voie IN ou IM [73]. Les résultats de cette étude ont montré que la sédation obtenue était similaire pour les deux voies d'administration, malgré une concentration plasmatique en dexmédétomidine plus faible via la voie IN. Le temps de récupération par voie IN était également plus court. Enfin, à l'échocardiographie réalisée, une diminution de la fonction systolique et du débit cardiaque calculé était notée chez les patients ayant reçu la dexmédétomidine par voie IM. Ainsi, l'hypothèse que **la dexmédétomidine aurait moins d'effets cardio-vasculaires lorsqu'elle est administrée par voie IN** peut être envisagée.

La même année, Charalambous, Volk et *al.* ont mené une étude dans le but de comparer les effets du midazolam par voie IN et par voie IV [74]. L'essai randomisé en groupes parallèles a été conduit chez 44 chiens de propriétaires dans le cadre de la gestion d'un *status epilepticus*. Chaque chien a reçu 0,2 mg/kg de midazolam soit par voie IV, soit par voie IN. Le succès de l'essai était défini comme l'arrêt des convulsions en 5 minutes ou moins et durant minimum 10 minutes. Chacune des deux voies d'administration a montré une rapidité, une sécurité et une efficacité d'emploi. Par ailleurs, une fois la molécule administrée, la voie IV semble induire un arrêt des convulsions plus rapide que la voie IN. Cependant, **lorsque le temps de poser le cathéter intraveineux était pris en compte, l'arrêt des convulsions survenait alors plus rapidement lors d'administration du midazolam par voie IN.**

Dans une étude transversale randomisée conduite sur deux périodes distantes de deux semaines en 2020 par Vlerick, Devreese et *al.*, l'administration de 2 mg/kg de **kétamine** par voie IN ou IV était étudiée chez sept chiens de race Beagle [75]. Les patients étaient préalablement sédatisés par une injection par voie IM de 375 µg/m² de surface corporelle de dexmédétomidine, 20 minutes avant le début de l'expérience. La sédation était évaluée grâce à une échelle appelée Numeric Sedation Rating Scale (NSRS) et des prises de sang étaient réalisées régulièrement afin d'évaluer la pharmacocinétique de la kétamine selon ces deux voies d'administration. Les résultats ont montré une fréquence cardiaque et un score de sédation significativement plus élevés à 5 et 10 minutes post-administration avec la voie IV, mais cette différence n'était pas retrouvée après 10 minutes. Par ailleurs, aucune différence significative n'était notée concernant la pharmacocinétique de la kétamine selon les deux voies d'administration.

b) Utilisation de la voie intranasale chez le chat

À ce jour, seule une étude s'est penchée sur le voie intranasale chez le chat afin d'obtenir une sédation. Il s'agit d'une étude conduite en 2015 par Marjani, Akbarinejad et *al.* sur 12 chats européens en bonne santé [76]. Ces chats ont reçu un mélange composé de 14 mg/kg de **kétamine** et 0,5 mg/kg de **midazolam** soit par voie IN, soit par voie IM. Les résultats ont montré l'obtention d'une sédation efficace quelle que soit la voie d'administration utilisée, avec cependant un temps de récupération plus court lors d'administration par voie intranasale.

Il est à noter qu'une autre étude, conduite en 2014 par Yanmaz, Dogan et *al.* sur huit chats européens a utilisé la voie intranasale en vue d'une anesthésie [77]. L'étude portait sur l'évaluation de la variation de la pression intra-oculaire en fonction de la voie d'administration des molécules anesthésiques (IM ou IN). Les chats ont donc reçu une dose de 10 mg/kg de mélange **zolazépam** (benzodiazépine) – **tilétamine** (anesthésique dissociatif) soit par voie IN soit par voie IM. Peu de données ont été collectées concernant l'anesthésie obtenue, n'étant pas le sujet principal de l'étude, mais il semble que celle-ci ait été comparable entre les deux voies d'administration, avec cependant à nouveau un temps de récupération plus court lors de l'administration par voie IN.

En résumé, la voie intranasale en vue d'une sédation chez l'animal semble non seulement possible mais également efficace, provoquant moins d'effets secondaires et avec un temps de récupération plus court qu'avec les voies classiques d'administration (IV, IM). Cependant, le nombre d'études réalisées à ce sujet en médecine vétérinaire reste restreint et les connaissances sur ce sujet (pharmacocinétique, doses, molécules utilisées...) sont limitées.

**PARTIE 4 : SÉDATION DES CARNIVORES
DOMESTIQUES PAR VOIE INTRANASALE : MATÉRIEL
ET MÉTHODES**

Dans le cadre de la mise en place d'un protocole de sédation par voie intranasale chez les carnivores domestiques, le matériel et la méthode d'administration doivent être établies en amont. Nous proposerons ici, à titre d'exemple, un protocole expérimental de sédation par voie intranasale chez le chat, dans le but de réaliser un soin courant. La procédure à réaliser devra en outre être rapide et peu douloureuse pour pouvoir être faite sous simple sédation. Nous choisirons ici de réaliser un parage d'abcès sous-cutané. En effet, c'est une pratique réalisée très régulièrement en médecine vétérinaire féline.

1. SÉLECTION DES PATIENTS

Le but de cette sélection est de trouver des patients assez similaires de façon à ce que les résultats soient comparables, mais également assez nombreux pour que l'étude soit significative.

Les études réalisées jusqu'ici ont été menées sur des patients majoritairement sains, aussi il est délicat d'extrapoler leur résultats à des patients malades. Cependant la principale contrainte à l'administration par voie IN réside dans le fait d'avoir accès à une muqueuse nasale saine. La voie IN sera donc contre-indiqué en cas d'affection susceptible de modifier la physiologie de cette muqueuse, et notamment chez les carnivores domestiques les atteintes telles que le coryza chez le chat ou la présence de toute tumeur ou polype des cavités nasales.

Il conviendra d'évaluer l'état clinique du patient et de proscrire toute molécule sédative en cas de contre-indication. Par exemple, la kétamine ne devra pas être utilisée sur un patient atteint d'une pathologie cardiaque ou rénale, et les benzodiazépines seront à éviter chez un patient atteint d'un shunt porto-systémique. De façon plus générale, tous les principes de précaution et les contre-indication des différentes molécules s'appliquent à la voie IN.

Nous sélectionneront des chats en bonne santé et répondant à certains critères de façon à avoir un panel de patients assez semblable pour rendre la comparaison possible (Tableau XII).

Tableau XII. Critères de sélection des patients.

Critères d'inclusion des patients	Critères d'exclusion des patients
<ul style="list-style-type: none"> • Chat adulte entre 2 et 10 ans • Chat manipulable • Bon état de santé hormis la présence d'un abcès nécessitant un parage 	<ul style="list-style-type: none"> • Déshydratation • Mauvais état générale • Antécédents de maladies chroniques • Maladie concomitante • Présence d'un jetage nasale ou de toute anomalie visible des cavités nasales • Auscultation cardio-respiratoire anormale

2. PROTOCOLE DE SÉDATION

Comme écrit précédemment, dans le cadre de l'administration de molécules par voie IN, il est important que le volume total de solution administrée soit le plus petit possible afin de maximiser la surface de contact entre la muqueuse nasale et la solution. La minimisation du volume total à administrer est d'autant plus importante étant donné le choix de l'espèce pour cette étude. En effet, les cavités nasales du chat représentent une surface assez réduite. Aussi l'association de plusieurs molécules est particulièrement indiquée dans notre cas.

Pour cela, on choisira des solutions les plus concentrées possibles. De même, l'association de molécules synergiques permettra d'obtenir un effet sédatif et/ou analgésique plus puissant avec des doses de molécules (et donc un volume) moindres.

De façon à minimiser d'autant plus le volume administré, l'utilisation des deux narines est à privilégier en administrant la moitié du volume total du mélange dans chaque cavité nasale du patient.

Les molécules administrées doivent être disponibles idéalement en solutions aqueuses non irritantes pour la muqueuse nasale. L'utilisation de certains excipients favorisant l'absorption a fait l'objet d'études [78], mais l'inexistence de solutions de molécules sédatives formulées avec de tels excipients disponibles en médecine vétérinaire nous contraindra à nous en passer.

Le protocole que nous proposons est le suivant :

- Kétamine : 1 mg/kg
- dexmédétomidine : 10 µg/kg
- Midazolam : 0,2 mg/kg

Le parage d'un abcès étant une intervention qui peut être douloureuse, une injection IV d'un morphinique sera ajouté afin de garantir l'éthique de la procédure. Nous choisirons la méthadone à la dose de 0,1 mg/kg, pour sa valence analgésique cutanée.

3. MATÉRIEL NÉCESSAIRE

Les études menées, tant chez l'humain que chez l'animal, utilisent différents procédés d'administration lors d'utilisation de la voie IN. Les deux principaux étant la vaporisation à l'aide d'un pulvérisateur nasal et l'administration en « gouttes » via une seringue simple. L'administration par pulvérisation semble plus efficace avec une meilleure répartition de la solution à la surface de la muqueuse nasale et une meilleure absorption par celle-ci [79], bien qu'aucun consensus ne soit établi à ce sujet et que les études semblent se contredire. Elle présente toutefois l'inconvénient de rajouter de l'espace mort au bout de la seringue, rendant le dosage plus difficile en cas de mélange de plusieurs molécules (Figure 16). Par ailleurs, l'administration en gouttes présente l'avantage majeur de ne nécessiter aucun matériel spécifique, seul l'usage d'une seringue étant requis, rendant la voie IN abordable pour tout praticien.

Le principal dispositif de pulvérisation à visée intranasal commercialisé à ce jour est le MAD NasalTM (Figure 16) (5). Il est commercialisé par l'entreprise Teleflex et disponible aux professionnels de santé (humaine et vétérinaire) à un prix d'environ 4€ l'unité. Le dispositif est réutilisable pour un même patient et s'adapte sur des seringues de type luer lock. L'espace mort inhérent à ce dispositif est de 0,1 mL (Annexe 1)



Figure 18. Dispositif de pulvérisation intranasale MAD NasalTM. D'après (5)

Dans le cas de certains petits chats ou chiens, l'embout de la seringue ou du dispositif de pulvérisation peut se trouver être d'un diamètre plus gros que la narine du patient. Dans ce cas, l'utilisation d'un cathéter placé au bout de la seringue contenant les produits à administrer peut être envisagé, comme cela a été réalisé dans l'étude menée par Canpolat, Karabulut et *al.* chez le lapin [71]. Cette technique présente toutefois l'inconvénient d'ajouter l'espace mort induit par le cathéter, ainsi que l'impossibilité de réaliser une pulvérisation des molécules administrées, imposant l'administration en gouttes.

Les avantages et les inconvénients de chaque mode d'administration sont résumés dans le Tableau VIII.

Tableau XIII. Avantages et inconvénients des différents procédés d'administration intranasale.

Mode d'administration	Avantages	Inconvénients
Pulvérisation	<ul style="list-style-type: none"> • Meilleure répartition à la surface de la muqueuse nasale 	<ul style="list-style-type: none"> • Nécessite un matériel adéquat • Coût supplémentaire • Espace mort rendant le dosage délicat • Embout du dispositif parfois trop gros • Pas d'étude ayant montré une meilleure absorption
Gouttes	<ul style="list-style-type: none"> • Accessible à tout praticien • Pas d'espace mort 	<ul style="list-style-type: none"> • Répartition moins optimale sur la muqueuse nasale • Moins bonne absorption des molécules • Embout de seringue parfois trop gros

Notons par ailleurs qu'une étude a été menée en 2012 concernant une formulation de midazolam en gel bioadhésif qui permettrait une meilleure biodisponibilité et absorption du midazolam lors d'administration par voie IN [80]. Ce produit ne concernant que le midazolam et n'étant pas commercialisé à ce jour, nous ne nous y intéresseront pas plus dans le cadre de cette thèse.

Pour notre protocole, nous choisirons l'administration en gouttes à l'aide d'une simple seringue de 1 mL. En effet, étant donné l'espèce choisie, le volume de solution à administrer est très faible (de l'ordre de 0,25 mL pour un chat de 4 kg) et ajouter un espace mort de l'ordre de 0,1 mL rendrait le dosage imprécis.

4. OUTILS D'ÉVALUATION DE L'EFFICACITÉ DE LA SÉDATION

Afin de déterminer l'intérêt de la voie IN dans le cadre d'une sédation chez le carnivore domestique, l'usage d'une échelle fiable et reproductible d'évaluation de la sédation doit être mise en place.

Pour cela, une étude menée en 2017 sur une échelle de sédation (de 0 à 21) chez le chien a montré un excellent intervalle de consistance avec des différences significatives de sédation entre chaque niveau et une très bonne reproductibilité entre plusieurs évaluateurs non entraînés préalablement (Tableau IX) [81].

Tableau XIV. Échelle d'évaluation de la sédation validée chez le chien. D'après [81]

Critère	Définition	Score
Posture	Se tient debout	0
	Sub-somnolent mais debout	1
	Couché mais capable de se lever	2
	Couché et présente des difficultés à se lever	3
	Incapable de se lever	4
Réflexe palpébral	Brusque	0
	Lent mais avec recouvrement complet de la cornée	1
	Lent avec recouvrement partiel de la cornée	2
	Absent	3
Position de l'œil	Central	0
	Basculé sans recouvrement par la 3ème paupière	1
	Basculé avec recouvrement par la 3ème paupière	2
Relaxation de la mâchoire et de la langue	Tonus normal de la mâchoire, fort réflexe de déglutition	0
	Tonus de la mâchoire et réflexe de déglutition modérés	1
	Tonus de la mâchoire très réduit et léger réflexe de déglutition	2
	Absence de tonus de la mâchoire, absence de réflexe de déglutition	3
Réaction aux bruits (claquements de mains)	Réaction de surprise normale (tête tournée vers le bruit, mouvement de recul)	0
	Réaction de surprise diminuée (tête tournée lentement, mouvement de recul léger)	1
	Réaction de surprise minimale	2
	Pas de réaction	3
Résistance lors de la mise en décubitus latéral	Forte résistance, voire ne permet pas cette position	0
	Résistance modérée mais position permise	1
	Résistance minimum, tolérance	2
	Aucune résistance	3
Apparence générale, attitude	Excité	0
	Éveillé et normal	1
	Tranquille	2
	Stuporeux	3

Chez le chat aucune étude n'a été menée afin de valider l'efficacité et la reproductibilité d'une échelle de sédation, cependant les critères de l'échelle montrée ci-dessus peuvent facilement s'appliquer à cette espèce.

5. DÉROULEMENT DE L'ÉTUDE

a) Formation des groupes de patients

A l'arrivée en consultation d'un chat présentant un abcès sous-cutané nécessitant un parage, il sera tout d'abord réalisé un examen clinique complet. Celui-ci permettra de vérifier que le patient correspond aux critères d'inclusion dans l'étude. Par ailleurs il nous permettra d'obtenir des valeurs de base quant au monitoring cardio-vasculaire (fréquence cardiaque, fréquence respiration, pression artérielle).

Si le patient répond aux critères d'inclusion de l'étude, il lui sera attribué un numéro de groupe dont dépendra le protocole utilisé (Tableau XIII).

Tableau XV. Protocole utilisé selon le groupe du patient.

Groupe 1	Groupe 2 (témoin)
<ul style="list-style-type: none">• Kétamine : 1 mg/kg• dexmédétomidine : 10 µg/kg• Midazolam : 0,2 mg/kg	<ul style="list-style-type: none">• Kétamine : 1 mg/kg• dexmédétomidine : 10 µg/kg• Midazolam : 0,2 mg/kg
<ul style="list-style-type: none">• Méthadone : 0,1 mg/kg IV avant de commencer la procédure	<ul style="list-style-type: none">• Méthadone : 0,1 mg/kg IV avant de commencer la procédure

Une fois le groupe attribué au patient, la solution de molécules sédatives sera préparée puis administrée au patient selon la voie d'administration choisie.

b) Administration de la solution sédatives aux patients du groupe 1 (voie intranasale)

Ci-avant, nous avons étudié la façon dont les molécules traversaient la muqueuse nasale jusqu'au bulbe olfactif, notamment au niveau de la muqueuse olfactive. Il est donc nécessaire que la solution administrée soit largement distribuée à la surface de la muqueuse **olfactive**, soit en particulier dans le tiers supérieur des cavités nasales. Une étude a montré que lors d'administration par voie IN à des animaux positionnés en **décubitus dorsal**, le dépôt des molécules au niveau de l'épithélium olfactif était significativement plus consistant [82]. Toutefois la mise en décubitus dorsal n'étant pas toujours aisée chez un carnivore domestique vigile, et notamment chez le chat, il conviendra au minimum de réaliser l'administration avec la tête tenue en extension verticale de façon à faciliter le dépôt des molécules au niveau de l'épithélium concerné (Figure 17). Cette position devra par ailleurs être maintenue un moment (entre 5 et 30 secondes dans les études réalisées jusqu'alors), dans les limites de l'acceptation par le patient.



Figure 19. Dispositions possibles du patient lors d'une administration de molécules par voie intranasale.

Les patients répartis dans le groupe 2 recevront cette solution par voie intramusculaire classique.

c) Monitoring et évaluation de la sédation

Le moment de l'administration de la solution correspond à T_0 . On laissera ensuite le patient dans un environnement calme et sombre jusqu'à T_1 , correspondant à $T_0+5\text{min}$, avant de commencer le monitoring et l'évaluation de la sédation.

Les données collectées seront les suivantes :

- Score de sédation d'après l'échelle validée chez le chien (Tableau IX)
- Fréquence cardiaque
- Fréquence respiratoire
- Pression artérielle systolique à l'aide d'un appareil d'oscillométrie

Ces données seront collectées toutes les 2 minutes à partir de T_1 . Lorsque la sédation est jugée suffisante, un cathéter intraveineux est posé au patient et une administration de 0,1 mg/kg de méthadone est administré par voie IV. Cette administration de méthadone a pour but de garantir l'analgésie lors de la procédure.

Le moment de la pose du cathéter et de l'administration de morphine correspond à T_2 . L'écart de temps entre T_1 et T_2 fera partie des données à comparer entre les deux groupes de patients.

Le parage de l'abcès pourra débuter dès 5 minutes après l'administration de morphine, si la sédation est jugée suffisante.

Les données citées ci-avant continueront d'être collectées toutes les deux minutes jusqu'à ce que le patient se tienne en décubitus sternal. Ce moment correspondra à T_3 et l'écart de temps entre T_0 et T_3 définira le temps de récupération de la sédation. Ce temps sera également comparé entre les deux groupes.

CONCLUSION

La voie intranasale pour l'administration de médicaments est déjà actuellement utilisée en routine en médecine humaine, ainsi qu'en médecine vétérinaire dans le cadre de l'administration de certains vaccins. Cependant, cette voie est encore méconnue dans le cadre d'administration de molécules sédatives en médecine vétérinaire. Les études conduites à ce sujet jusqu'à maintenant en médecine humaine ont montré une efficacité et une sécurité d'emploi très avantageuses lors d'administration de kétamine, de dexmédétomidine, de midazolam, de diazépam ou de morphiniques par voie IN.

En médecine vétérinaire, les quelques études conduites sont prometteuses et appuient le développement de protocoles de sédation par cette voie. En effet, en l'absence d'une voie veineuse accessible, la voie intranasale présente l'énorme avantage d'être indolore et permet donc de prévenir les réactions parfois vives qui surviennent lors d'injections intramusculaires ou sous-cutanées, tout en présentant une meilleure sécurité d'emploi avec notamment moins d'effets secondaires notables. La voie IN semble par ailleurs fournir aux benzodiazépines une efficacité supérieure à la voie rectale dans le cadre de la gestion de crises convulsif.

Cette voie d'administration est d'autant plus prometteuse alors que le bien-être animal est au cœur de l'actualité, puisqu'il offre la possibilité au vétérinaire de délivrer des médicaments de façon indolore, non invasive et induisant moins d'effets secondaires.

Cependant, le manque d'études à ce sujet dans le domaine vétérinaire est un frein à l'utilisation de la voie intranasale par les praticiens vétérinaires en routine. De même que l'absence de consensus quant aux doses des différentes molécules à utiliser.

Aussi cette thèse propose-t-elle un protocole d'étude de la sédation par voie intranasale chez le chat, afin de la rendre accessible aux praticiens en médecine vétérinaire.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Yang, F., Li, S., Shi, Y., Liu, L., Ye, M., Zhang, J., Liu, H., Liu, F., Yu, Q., Sun, M., Tian, Q., Tu, S., 2019. Fifty Percent Effective Dose of Intranasal Dexmedetomidine Sedation for Transthoracic Echocardiography in Children With Cyanotic and Acyanotic Congenital Heart Disease. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* S1053077019312091. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2019.11.037>
- [2] Nunley, S., Glynn, P., Rust, S., Vidaurre, J., Albert, D.V.F., Patel, A.D., 2019. A hospital-based study on caregiver preferences on acute seizure rescue medications in pediatric patients with epilepsy: Intranasal midazolam versus rectal diazepam. *Epilepsy & Behavior* 92, 53–56. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.12.007>
- [3] Hennet, P. « Examen rhinoscopique et chirurgie des cavités nasales ». *EMC - Vétérinaire* 1, n° 1 (1 février 2004): 2-11. <https://doi.org/10.1016/j.emcvet.2003.12.001>.
- [4] Craven, B.A., Neuberger, T., Paterson, E.G., Webb, A.G., Josephson, E.M., Morrison, E.E., Settles, G.S., 2007. Reconstruction and Morphometric Analysis of the Nasal Airway of the Dog (*Canis familiaris*) and Implications Regarding Olfactory Airflow. *Anat Rec* 290, 1325–1340. <https://doi.org/10.1002/ar.20592>
- [5] Adams, D.R., Hotchkiss, D.K., 1983. The Canine Nasal Mucosa. *Anatom Histol Embryol* 12, 109–125. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0264.1983.tb01008.x>
- [6] Moran D.T., Jafek B.W., Rowley J.C., 1991. The Ultrastructure of the Human Olfactory Mucosa. In: Laing D.G., Doty R.L., Breipohl W. (eds) *The Human Sense of Smell*. Springer, Berlin, Heidelberg.
- [7] Mygind, N., Dahl, R., 1998. Anatomy, physiology and function of the nasal cavities in health and disease. *Advanced Drug Delivery Reviews* 29, 3–12. [https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(97\)00058-6](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(97)00058-6)
- [8] Dhuria, S.V., Hanson, L.R., Frey, W.H., 2010. Intranasal delivery to the central nervous system: Mechanisms and experimental considerations. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 99, 1654–1673. <https://doi.org/10.1002/jps.21924>
- [9] Cauna, N., 1970. The fine structure of the arteriovenous anastomosis and its nerve supply in the human nasal respiratory mucosa. *Anat. Rec.* 168, 9–21. <https://doi.org/10.1002/ar.1091680102>
- [10] Drettner, B., Aust, R., 1974. Plethysmographic Studies of the Blood Flow in the Mucosa of the Human Maxillary Sinus. *Acta Oto-Laryngologica* 78, 259–263. <https://doi.org/10.3109/00016487409126353>
- [11] Leston, J.M., 2009. Anatomie fonctionnelle du nerf trijumeau. *Neurochirurgie* 55, 99–112. <https://doi.org/10.1016/j.neuchi.2009.01.001>
- [12] Frederickx, C., Verheggen, F. J., Haubruge, E., 2011. Biosensors in forensic sciences. *Biotechnology, Agronomy, Society and Environment*. 11.
- [13] Wang, Z., Xiong, G., Tsang, W.C., Schätzlein, A.G., Uchegbu, I.F., 2019. Nose-to-Brain Delivery. *J Pharmacol Exp Ther* 370, 593–601. <https://doi.org/10.1124/jpet.119.258152>

- [14] Godfrey, L., Iannitelli, A., Garrett, N.L., Moger, J., Imbert, I., King, T., Porreca, F., Soundararajan, R., Lalatsa, A., Schätzlein, A.G., Uchegbu, I.F., 2018. Nanoparticulate peptide delivery exclusively to the brain produces tolerance free analgesia. *Journal of Controlled Release* 270, 135–144. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2017.11.041>
- [15] Thorne, R.G., Pronk, G.J., Padmanabhan, V., Frey, W.H., 2004. Delivery of insulin-like growth factor-I to the rat brain and spinal cord along olfactory and trigeminal pathways following intranasal administration. *Neuroscience* 127, 481–496. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2004.05.029>
- [16] Boulton, M., Yonung, A., Hay, J., Armstrong, D., Flessner, M., Schwartz, M., Johnston, M., 1996. Drainage of CSF through lymphatic pathways and arachnoid villi in sheep: measurement of ¹²⁵I-albumin clearance. *Neuropathol Appl Neurobiol* 22, 325–333. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2990.1996.tb01111.x>
- [17] Lochhead, J.J., Thorne, R.G., 2012. Intranasal delivery of biologics to the central nervous system. *Advanced Drug Delivery Reviews* 64, 614–628. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2011.11.002>
- [18] Thorne, R.G., Hanson, L.R., Ross, T.M., Tung, D., Frey, W.H., 2008. Delivery of interferon- β to the monkey nervous system following intranasal administration. *Neuroscience* 152, 785–797. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2008.01.013>
- [19] Lochhead, J.J., Wolak, D.J., Pizzo, M.E., Thorne, R.G., 2015. Rapid Transport within Cerebral Perivascular Spaces Underlies Widespread Tracer Distribution in the Brain after Intranasal Administration. *J Cereb Blood Flow Metab* 35, 371–381. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2014.215>
- [20] Desfontis, J-C., Mallem, Y., Gogny, M., 2016. *Médicaments des grandes fonctions*, Tome 3. 64p.
- [21] Iii, C.E.G., Kaye, A.M., Kaye, A.D., 2013. Benzodiazepine Pharmacology and Central Nervous System–Mediated Effects 13, 10. PMID : 23789008.
- [22] Wang, Q., 2012. α 2-Adrenergic Receptors, in: *Primer on the Autonomic Nervous System*. Elsevier, pp. 55–58. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-386525-0.00010-X>
- [23] Desfontis, J-C., Mallem, Y., Gogny, M., 2016. *Médicaments des grandes fonctions*, Tome 4. 83p.
- [24] Dhaliwal, A., Gupta, M., 2020. Physiology, Opioid Receptor. In *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. PMID : 31536249 .
- [25] Bird, S.B., Dickson, E.W., 2001. Clinically significant changes in pain along the visual analog scale. *Annals of Emergency Medicine* 38, 639–643. <https://doi.org/10.1067/mem.2001.118012>
- [26] Hicks, C.L., von Baeyer, C.L., Spafford, P.A., van Korlaar, I., Goodenough, B., 2001. The Faces Pain Scale – Revised: toward a common metric in pediatric pain measurement: *Pain* 93, 173–183. [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(01\)00314-1](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(01)00314-1)
- [27] Avramov, M. N., White, P. F., 1995. Methods for Monitoring the Level of Sedation. *Critical Care Clinics* 11, 803-826. [https://doi.org/10.1016/S0749-0704\(18\)30040-X](https://doi.org/10.1016/S0749-0704(18)30040-X)
- [28] Malviya, S., Voepel-Lewis, T., Tait, A.R., Merkel, S., Tremper, K., Naughton, N., n.d. Depth of

sedation in children undergoing computed tomography: validity and reliability of the University of Michigan Sedation Scale (UMSS) 5. <https://doi.org/10.1093/bja/88.2.241>

[29] Christensen, K., Rogers, E., Green, G.A., Hamilton, D.A., Mermelstein, F., Liao, E., Wright, C., Carr, D.B., 2007. Safety and efficacy of intranasal ketamine for acute postoperative pain. *Acute Pain* 9, 183–192. <https://doi.org/10.1016/j.acpain.2007.09.001>

[30] Reid, C., Hatton, R., Middleton, P., 2011. Case report: prehospital use of intranasal ketamine for paediatric burn injury. *Emergency Medicine Journal* 28, 328–329. <https://doi.org/10.1136/emj.2010.092825>

[31] Yeaman, F., Oakley, E., Meek, R., Graudins, A., 2013. Sub-dissociative dose intranasal ketamine for limb injury pain in children in the emergency department: A pilot study: Intra-nasal ketamine for pain in children. *Emerg Med Australas* 25, 161–167. <https://doi.org/10.1111/1742-6723.12059>

[32] Shrestha, R., 2016. Intranasal ketamine for the treatment of patients with acute pain in the emergency department. *World J Emerg Med* 7, 19. <https://doi.org/10.5847/wjem.j.1920-8642.2016.01.003>

[33] Aldrete, J.A., Roman-de-Jesus, J.C., Russel, L.J., 1987. Intranasal ketamine as induction adjunct in children : preliminary report. *Anesthesiology* 67, 3A. <https://doi.org/10.1097/00000542-198709001-00514>

[34] Abrams, R., Morrison, J.E., Villasenor, A., Hencmann, D., Fonseca, M.D., Mueller, W., 1993. Safety and Effectiveness of Intranasal Administration of Sedative Medications (Ketamine, Midazolam, or Sufentanil) for Urgent Brief Pediatric Dental Procedures. *Anesth Prog* 4. PMID : 7645790.

[35] Tsze, D.S., Steele, D.W., Machan, J.T., Akhlaghi, F., Linakis, J.G., 2012. Intranasal Ketamine for Procedural Sedation in Pediatric Laceration Repair: A Preliminary Report. *Pediatric Emergency Care* 28, 767–770. <https://doi.org/10.1097/PEC.0b013e3182624935>

[36] Andrade, C., 2015. Intranasal Drug Delivery in Neuropsychiatry: Focus on Intranasal Ketamine for Refractory Depression: (Clinical and Practical Psychopharmacology). *J. Clin. Psychiatry* 76, e628–e631. <https://doi.org/10.4088/JCP.15f10026>

[37] Papolos, D., Frei, M., Rossignol, D., Mattis, S., Hernandez-Garcia, L.C., Teicher, M.H., 2018. Clinical experience using intranasal ketamine in the longitudinal treatment of juvenile bipolar disorder with fear of harm phenotype. *Journal of Affective Disorders* 225, 545–551. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.08.081>

[38] Afridi, S.K., Giffin, N.J., Kaube, H., Goadsby, P.J., 2013. A randomized controlled trial of intranasal ketamine in migraine with prolonged aura. *Neurology* 80, 642–647. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182824e66>

- [39] Cheung, C.W., Ng, K.F.J., Liu, J., Yuen, M.Y.V., Ho, M.H.A., Irwin, M.G., 2011. Analgesic and sedative effects of intranasal dexmedetomidine in third molar surgery under local anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia* 107, 430–437. <https://doi.org/10.1093/bja/aer164>
- [40] Nooh, N., Sheta, S.A., Abdullah, W.A., Abdelhalim, A.A., 2013. Intranasal atomized dexmedetomidine for sedation during third molar extraction. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 42, 857–862. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2013.02.003>
- [41] Shetty, S.K., Aggarwal, G., 2016. Efficacy of Intranasal Dexmedetomidine for Conscious Sedation in Patients Undergoing Surgical Removal of Impacted Third Molar: A Double-Blind Split Mouth Study. *J. Maxillofac. Oral Surg.* 15, 512–516. <https://doi.org/10.1007/s12663-016-0889-3>
- [42] Li, A., Yuen, V.M., Goulay-Dufay, S., Sheng, Y., Standing, J.F., Kwok, P.C.L., Leung, M.K.M., Leung, A.S., Wong, I.C.K., Irwin, M.G., 2018. Pharmacokinetic and pharmacodynamic study of intranasal and intravenous dexmedetomidine. *British Journal of Anaesthesia* 120, 960–968. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2017.11.100>
- [43] Trevisan, M., Romano, S., Barbi, E., Bruno, I., Murru, F.M., Cozzi, G., 2019. Intranasal dexmedetomidine and intravenous ketamine for procedural sedation in a child with alpha-mannosidosis: a magic bullet? *Ital J Pediatr* 45, 119. <https://doi.org/10.1186/s13052-019-0711-1>
- [44] Uusalo, P., Guillaume, S., Siren, S., Manner, T., Vilo, S., Scheinin, M., Saari, T.I., 2019. Pharmacokinetics and Sedative Effects of Intranasal Dexmedetomidine in Ambulatory Pediatric Patients: *Anesthesia & Analgesia* 1. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000004264>
- [45] Sathyamoorthy, M., Hamilton, T.B., Wilson, G., Talluri, R., Fawad, L., Adamiak, B., Wallace, C., Borissova, I., Heard, C., 2019. Pre-medication before dental procedures: A randomized controlled study comparing intranasal dexmedetomidine with oral midazolam. *Acta Anaesthesiol Scand* 63, 1162–1168. <https://doi.org/10.1111/aas.13425>
- [46] Li, B.L., Yuen, V.M., Zhang, N., Zhang, H.H., Huang, J.X., Yang, S.Y., Miller, J.W., Song, X.R., 2019. A Comparison of Intranasal Dexmedetomidine and Dexmedetomidine Plus Buccal Midazolam for Non-painful Procedural Sedation in Children with Autism. *J Autism Dev Disord* 49, 3798–3806. <https://doi.org/10.1007/s10803-019-04095-w>
- [47] Lewis, J., Bailey, C. R., 2020. Intranasal Dexmedetomidine for Sedation in Children; a Review. *Journal of Perioperative Practice* 30, n° 6, 170-75. <https://doi.org/10.1177/1750458919854885>.
- [48] Mondardini, M. C., Amigoni, A., Cortellazzi, P., Di Palma, A., Navarra, C., Picardo, S. G., Puzutiello, R., et al., 2019. Intranasal Dexmedetomidine in Pediatrics: Update of Current Knowledge. *Minerva Anestesiologica* 85, n° 12. <https://doi.org/10.23736/S0375-9393.19.13820-5>
- [49] Wang, C.-Y., Ihmsen, H., Hu, Z.-H., Chen, J., Ye, X.-F., Chen, F., Lu, Y., Schüttler, J., Lian, Q.-Q., Liu, H.-C., 2019. Pharmacokinetics of Intranasally Administered Dexmedetomidine in Chinese Children. *Frontiers in Pharmacology* 10, 756. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00756>.
- [50] Lei, H., Chao, L., Miao, T., Ya Jun, L., Shen Ling, L., Yan Ying, P., Xiao Han, P., Yun Bo, X.,

- Xin, T., 2019. Incidence and risk factors of bradycardia in pediatric patients undergoing intranasal dexmedetomidine sedation. *Acta Anaesthesiol Scand* 63, 1350-1359. <https://doi.org/10.1111/aas.13509>
- [51] Holsti, M., Sill, B.L., Firth, S.D., Filloux, F.M., Joyce, S.M., Furnival, R.A., 2007. Prehospital Intranasal Midazolam for the Treatment of Pediatric Seizures: *Pediatric Emergency Care* 23, 148–153. <https://doi.org/10.1097/PEC.0b013e3180328c92>
- [52] Zelcer, M., Frepc, R.D.G., n.d. Intranasal midazolam for seizure cessation in the community setting 3. PMID : 27412207.
- [53] Brigo, F., Nardone, R., Tezzon, F., Trinka, E., 2015. Nonintravenous Midazolam versus Intravenous or Rectal Diazepam for the Treatment of Early Status Epilepticus: A Systematic Review with Meta-Analysis. *Epilepsy & Behavior* 49, 325-36. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.02.030>.
- [54] Lam, C., Udin, R.D., Malamed, S.F., Good, D.L., Forrest, J.L., 2005. Midazolam Premedication in Children: A Pilot Study Comparing Intramuscular and Intranasal Administration. *Anesthesia Progress* 52, 56–61. [https://doi.org/10.2344/0003-3006\(2005\)52\[56:MPICAP\]2.0.CO;2](https://doi.org/10.2344/0003-3006(2005)52[56:MPICAP]2.0.CO;2)
- [55] Deshmukh, P., Kulkarni, S., Parchandekar, M., Sikchi, S., 2016. Comparison of preanesthetic sedation in pediatric patients with oral and intranasal midazolam. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 32, 353. <https://doi.org/10.4103/0970-9185.168205>
- [56] Chiaretti, A., Barone, G., Rigante, D., Ruggiero, A., Pierri, F., Barbi, E., Barone, G., Riccardi, R., 2011. Intranasal lidocaine and midazolam for procedural sedation in children. *Archives of Disease in Childhood* 96, 160–163. <https://doi.org/10.1136/adc.2010.188433>
- [57] Klein, E.J., Brown, J.C., Kobayashi, A., Osincup, D., Seidel, K., 2011. A Randomized Clinical Trial Comparing Oral, Aerosolized Intranasal, and Aerosolized Buccal Midazolam. *Annals of Emergency Medicine* 58, 323–329. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2011.05.016>
- [58] Knoester, P.D., Jonker, D.M., Van Der Hoeven, R.T.M., Vermeij, T.A.C., Edelbroek, P.M., Brekelmans, G.J., De Haan, G.J., 2002. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of midazolam administered as a concentrated intranasal spray. A study in healthy volunteers: Midazolam as an intranasal spray. *British Journal of Clinical Pharmacology* 53, 501–507. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2125.2002.01588.x>
- [59] Tanimoto, S., Pesco Koplowitz, L., Lowenthal, R.E., Koplowitz, B., Rabinowicz, A.L., Carrazana, E., 2020. Evaluation of Pharmacokinetics and Dose Proportionality of Diazepam After Intranasal Administration of NRL-1 to Healthy Volunteers. *Clinical Pharmacology in Drug Development* 9, 767. <https://doi.org/10.1002/cpdd.767>
- [60] Middleton, L. S., Nuzzo, P. A., Lofwall, M. R., Moody, D. E., Walsh, S. L., 2011. The Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Profile of Intranasal Crushed Buprenorphine and

Buprenorphine/Naloxone Tablets in Opioid Abusers. *Addiction* (Abingdon, England) 106, n° 8, 1460-73. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2011.03424.x>

[61] Davis, G. A., Rudy, A. I. C., Archer, S. M., Wermeling, D. P., 2005. Bioavailability of Intranasal Butorphanol Administered from a Single-Dose Sprayer. *American Journal of Health-System Pharmacy: AJHP: Official Journal of the American Society of Health-System Pharmacists* 62, n° 1, 48-53. <https://doi.org/10.1093/ajhp/62.1.48>

[62] Bausewein, C., Simon, S.T., 2014. Inhaled Nebulized and Intranasal Opioids for the Relief of Breathlessness. *Current Opinion in Supportive and Palliative Care* 8, n° 3, 208–212. <https://doi.org/10.1097/SPC.0000000000000071>

[63] Yang, L., Sun, D.-F., Wu, Y., Han, J., Liu, R.-C., Wang, L.-J., 2015. Intranasal Administration of Butorphanol Benefits Old Patients Undergoing H-Uvulopalatopharyngoplasty: A Randomized Trial. *BMC Anesthesiology* 15, 20. <https://doi.org/10.1186/1471-2253-15-20>

[64] Reynolds, S. L., Bryant, K. K., Studnek, J. R., Hogg, M., Dunn, C., Templin, M. A., Moore, C. G., Young, J. R., Rivera Walker, K., Runyon, M. S., 2017. Randomized Controlled Feasibility Trial of Intranasal Ketamine Compared to Intranasal Fentanyl for Analgesia in Children with Suspected Extremity Fractures. *Academic Emergency Medicine: Official Journal of the Society for Academic Emergency Medicine* 24, n° 12, 1430-40. <https://doi.org/10.1111/acem.13313>

[65] Yenigun, A., Yilmaz, S., Dogan, R., Sezen Goktas, S., Calim, M., Ozturan, O., 2018. Demonstration of Analgesic Effect of Intranasal Ketamine and Intranasal Fentanyl for Postoperative Pain after Pediatric Tonsillectomy. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 104, 182-85. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2017.11.018>

[66] Setlur, A., Friedland, H., 2018. Treatment of pain with intranasal fentanyl in pediatric patients in an acute care setting: a systematic review. *Pain Management* 8, n° 5, 341-52. <https://doi.org/10.2217/pmt-2018-0016>

[67] Merchant, Y. P., Halli, R., Mograwala, H., 2019. Comparative Evaluation of Intranasal Butorphanol and Oral Diclofenac Sodium for Analgesia After Surgical Removal of Impacted Mandibular Third Molars: Split-Mouth Prospective Controlled Clinical Study. *Journal of Maxillofacial and Oral Surgery* 18, n° 3, 395-99. <https://doi.org/10.1007/s12663-018-1178-0>

[68] Chatrath, V., Kumar, R., Sachdeva, U., Thakur, M., 2018. Intranasal Fentanyl, Midazolam and Dexmedetomidine as Premedication in Pediatric Patients. *Anesthesia, Essays and Researches* 12, n° 3, 748-53. https://doi.org/10.4103/aer.AER_97_18

[69] Ku, L. C., Simmons, C., Smith, P. B., Greenberg, R. G., Fisher, K., Hornik, C. D., Michael

Cotten, C., Goldberg, R. N., Bidegain, M., 2019. Intranasal Midazolam and Fentanyl for Procedural Sedation and Analgesia in Infants in the Neonatal Intensive Care Unit. *Journal of Neonatal-Perinatal Medicine* 12, n° 2, 143-48. <https://doi.org/10.3233/NPM-17149>

[70] Axiak, S.M., Jäggin, N., Wenger, S., Doherr, M.G., Schatzmann, U., 2007. Anaesthesia for castration of piglets: Comparison between intranasal and intramuscular application of ketamine, clonazepam and azaperone. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* 149, 395–402. <https://doi.org/10.1024/0036-7281.149.9.395>

[71] Canpolat, İ., Karabulut, E., Cakir, S., 2016. The efficacy of intranasal administration of dexmedetomidine, ketamine and morphine combination to rabbit. *International Journal of Development Research* 06, 8634-8636. ISSN: 2230-9926.

[72] Musulin, S. E., C. L. Mariani, M. G., Papich,., 2011. Diazepam Pharmacokinetics after Nasal Drop and Atomized Nasal Administration in Dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 34, n° 1, 17-24. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.2010.01186.x>

[73] Santangelo, B., Harel, M., Fourel, I., Micieli, F., Cataldi, M., Segard-Weisse, E., Portier, K., 2019. Intranasal dexmedetomidine in healthy beagles: An echocardiographic and pharmacokinetic/pharmacodynamic study. *The Veterinary Journal* 251, 105346. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2019.105346>

[74] Charalambous, M., Holger, A., Volk, A., Tipold, J., Erath, E., Huenerfauth, A., Gallucci, G. G., et al., 2019. Comparison of Intranasal versus Intravenous Midazolam for Management of Status Epilepticus in Dogs: A Multi-Center Randomized Parallel Group Clinical Study. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 33, n° 6, 2709-17. <https://doi.org/10.1111/jvim.15627>

[75] Vlerick, L., Devreese, M., Peremans, K., Dockx, R., Croubels, S., Duchateau, L., Polis, I., 2020. Pharmacokinetics, absolute bioavailability and tolerability of ketamine after intranasal administration to dexmedetomidine sedated dogs. *PLoS ONE* 15, e0227762. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0227762>

[76] Marjani, M., Akbarinejad, V., Bagheri, M., 2015. Comparison of intranasal and intramuscular ketaminemidazolam combination in cats. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 42, 178-181. <https://doi.org/10.1111/vaa.12183>

[77] Yanmaz, L.E., Dogan, E., Okur, S., Okumus, Z., Ersoz, U., 2014. Comparison of the effects of intranasal and intramuscular administrations of zolazepam–tiletamine combination on intraocular pressure in cats. *Veterinary Ophthalmology*, 1-4. <https://doi.org/10.1111/vop.12400>

[78] Behl, C.R., Pimplaskar, H.K., Sileno, A.P., Xia, W.J., Gries, W.J., deMeireles, J.C., Romeo, V.D., 1998. Optimization of systemic nasal drug delivery with pharmaceutical excipients. *Advanced*

Drug Delivery Reviews 29, 117–133. [https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(97\)00064-1](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(97)00064-1)

[79] Henry, R.J., Ruano, N., Casto, D., Wolf, R.H., 1998. A pharmacokinetic study of midazolam in dogs: nasal drop vs. atomizer administration. *Pediatric Dentistry* 20, 321–326. PMID : 9803431.

[80] Eagleson, J.S., Platt, S.R., Strong, D.L.E., Kent, M., Freeman, A.C., Nghiem, P.P., Zheng, B., White, C.A., 2012. Bioavailability of a novel midazolam gel after intranasal administration in dogs. *American Journal of Veterinary Research* 73, 539–545. <https://doi.org/10.2460/ajvr.73.4.539>

[81] Wagner, M.C., Hecker, K.G., Pang, D.S.J., 2017. Sedation levels in dogs: a validation study. *BMC Vet Res* 13, 110. <https://doi.org/10.1186/s12917-017-1027-2>

[82] Thorne, R.G., Emory, C.R., Ala, T.A., Frey, W.H., 1995. Quantitative analysis of the olfactory pathway for drug delivery to the brain. *Brain Research* 692, 278–282. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(95\)00637-6](https://doi.org/10.1016/0006-8993(95)00637-6)

SITOGRAPHIE

- (1) Anatomie, imagerie médicale et e-learning pour les professionnels de santé. IMAIOS [en ligne]. <https://www.imaios.com/fr> (consulté le 13/02/2020).
- (2) Earth's Lab. Earth's Lab [en ligne]. <https://www.earthslab.com> (consulté le 13/02/20).
- (3) Veterian Key. Veterian Key [en ligne]. <https://veteriankey.com> (consulté le 15/02/2020).
- (4) VIDAL. VIDAL France SA [en ligne]. <https://www.vidal.fr/> (consulté le 30/07/2020).
- (5) Teleflex. Teleflex [en ligne]. <https://www.teleflex.com> (consulté le 28/02/2020).


ANNEXES



FICHE TECHNIQUE EUROPHARMAT

DISPOSITIF MEDICAL

1. Renseignements administratifs concernant l'entreprise		En date du : 5/11/2015
1.1	Nom : TELEFLEX MEDICAL	
1.2	Adresse complète : 31460 LE FAGET	Tel : 05 62 18 79 40 - Fax : 05 61 83 35 84 e-mail : info.fr@teleflex.com Site internet : www.teleflex.com
1.3	Coordonnées du correspondant matériovigilance : Carine Fournier	Tel : 05.62.18.79.41 Fax : 05.62.18.79.82 e-mail : carine.fournier@teleflex.com

2. Informations sur dispositif ou équipement	
2.1	<u>Dénomination commune</u> : Dispositif d'atomisation de la muqueuse nasale
2.2	<u>Dénomination commerciale</u> : MAD NASAL™
2.3	<u>Code nomenclature</u> : N51BA01
2.4	<u>Code LPPR*</u> (ex TIPS si applicable) : n/a <small>* " liste des produits et prestations remboursables " inscrits sur la liste prévue à l'article L 165-1</small>
2.5	<p><u>Classe du DM</u> : Im</p> <p><u>Directive de l'UE applicable</u> : 93/42/CEE et 2007/47/CEE Selon Annexe n II section 3.2</p> <p><u>Numéro de l'organisme notifié</u> : NSAI - CE0050</p> <p><u>Date de première mise sur le marché dans l'UE</u> : 2001</p> <p><u>Fabricant du DM</u> :</p> <p>Wolfe-Tory Medical, Inc. 79 West 4500 South Salt Lake City, Utah 8410</p> <p><u>Distributeur du DM</u> : Teleflex</p>
2.6	<p><u>Descriptif du dispositif</u> :</p> <p>LMA MAD Nasal™ est un dispositif d'administration de médicament par voie intranasale, sans aiguille.</p> <p>LMA MAD Nasal atomise le médicament en une fine brume de particules de 30 à 100 microns. Il est conçu pour optimiser l'absorption à travers la muqueuse nasale afin d'améliorer la biodisponibilité et offrir une action rapide.</p> 



Caractéristiques :

- Spray atomiseur
- Bouchon conique souple
- Stylet malléable
- Précision du dosage

La muqueuse nasale est le seul endroit du corps qui offre une liaison directe entre le système nerveux central et l'atmosphère. Les médicaments administrés dans la muqueuse nasale passent rapidement au travers de la lame criblée directement dans le SNC par trois voies :

- Directement par les neurones olfactifs
- Grâce aux cellules de soutien et au réseau alvéolo-capillaire périphérique
- Directement dans le liquide céphalorachidien

Les médicaments administrés par voie intranasale à l'aide de LMA MAD Nasal™ sont rapidement absorbés par la muqueuse nasale avec peu ou pas d'expulsion de liquide ni de toux.

L'absorption efficace évite le métabolisme pré-systémique gastro-intestinal et hépatique, augmentant la biodisponibilité du médicament par rapport à celle obtenue après l'absorption gastro-intestinale.

Les médicaments administrés par l'intermédiaire de LMA MAD Nasal™ **ne sont pas soumis à un métabolisme de premier passage.**

Avantages clés	Nasale	Orale	IM	IV	RECT.	Référence Etude
Hautes concentrations sériques des médicaments	O	N	+/-	Y	N	Wolfe & Macfarlane 2006
Début d'action rapide	O	N	+/-	Y	N	Kerr 2009, Wermeling 2010, Fisgin 2002 Holsti 2007, Wolfe & Macfarlane 2006
Indolore	O	O	N	N	N	Wolfe & Braude 2010, Massey 2011
Facile à utiliser et administrer	O	O	+/-	N	Y	Kerr 2009, Wolfe & Macfarlane 2006, Talon 2009
Ne nécessite que peu de ressources (équipement, médicaments supplémentaires, plus de temps pour les professionnels de la santé)	O	O	+/-	N	Y	Holsti 2007
Réduit le risque d'AES	O	O	N	N	Y	Kerr 2009, Wermeling 2010
Non invasif	O	O	N	N	N	Kerr 2009, Wermeling 2010

Dimensions : voir références catalogue

2.7 Références catalogue :

Références	Condt	Description	Taille particule	Diamètre de l'embout mm	Espace mort ml
MAD100	25	Dispositif d'atomisation de la muqueuse par voie intranasale avec seringue de 3 ml	30-100 µ	4,3	0,13
MAD110	25	Dispositif d'atomisation de la muqueuse par voie intranasale avec seringue de 1 ml	30-100 µ	4,3	0,1
MAD130	25	Dispositif d'atomisation de la muqueuse par voie intranasale avec seringue de 1 ml et adaptateur pour ampoule	30-100 µ	4,3	0,1
MAD300	25	Dispositif d'atomisation de la muqueuse par voie intranasale sans seringue	30-100 µ	4,3	0,07

Conditionnement / Emballages :

Emballage unitaire sous sachet pelable

UCD (Unité de commande) : 25

CDT (Multiple de l'UCD) : Nous consulter

QML (Quantité minimale de livraison) : 25

Descriptif - Caractéristiques : Produit NON stérile médicalement propre

2.8 Composition du dispositif et Accessoires :

- Absence de latex.
- Absence de produit d'origine animale ou biologique.
- Absence de phtalates.

2.9 Domaine : Gestion des voies aériennes

Indications : Anesthésie locale

Médicaments contre la douleur pour :

- Fractures mineures ;
- Grandes abrasions ;
- Brûlures ;
- Changements de pansement de blessure ;
- Douleurs aiguës liées au cancer.

Sédation pendant les interventions suivantes :

- Réparations de lacération ;
- IRM et tomodensitométrie ;
- Changements de pansement de brûlure
- Extractions dentaires ;
- Endoscopies et accès aux chambres implantables

Médicament pour :

- Épistaxis (saignements de nez) ;
- Hypoglycémie.

Antagonisme en cas de surdose d'opiacés dans :

- Les services pré-hospitaliers ;
- Les services des urgences ;

L'administration d'agents anticonvulsifs de première intention pour :

- Les crises d'épilepsie chez les enfants;

- Les crises d'épilepsie chez les adultes.

Administration d'une anesthésie topique pour les patients nécessitant :

- La mise en place d'une sonde nasogastrique;
- Une intubation nasale;
- Une intubation nasale fibroscopique;
- D'autres procédures nasopharyngiennes.

Instruction d'utilisation:

Nota : les informations ci-dessous ne se substituent en aucun cas à une lecture attentive du mode d'emploi

1 Retirer et jeter le capuchon du perceur de transfert

2 Percuter le flacon d'anesthésique avec le perceur de transfert

3 Aspirer le volume approprié pour traiter le patient (+ 1ml de vol mort)

4 Retirer et jeter le perceur de transfert

5 Connecter le MAD NASAL par son Luer Lock

6 Maintenir la tête du patient par l'occiput, et placer l'extrémité de MAD Nasal dans la narine en direction du tragus de l'oreille

7 Comprimer rapidement le piston de la seringue jusqu'à la moitié de la dose

8 Passer à l'autre narine et administrer le restant de la dose si nécessaire

Les éléments ne doivent être jetés après utilisation.

3. Procédé de stérilisation

Mode de stérilisation du dispositif :

Produit NON stérile médicalement propre.

4. Conditions de conservation et de stockage

Ces produits doivent être stockés dans leur boîte d'origine à l'abri de la poussière et de toutes sources directes ou indirectes de chaleur et de lumière.

5. Sécurité d'utilisation

5.1 Sécurité technique : Se conformer à la notice d'utilisation

5.2	Sécurité biologique (s'il y a lieu) : n/a
-----	--

6. Conseils d'utilisation	
----------------------------------	--

6.1	Mode d'emploi : Se conformer à la notice d'utilisation.
6.2	Indications : Se conformer à la notice d'utilisation.
6.3	Précautions d'emploi : Se rapporter à la notice en annexe (s'il y a lieu).
6.4	Contre-Indications : Absolues et relatives. Se rapporter à la notice en annexe (s'il y a lieu)

7. Informations complémentaires sur le produit	
---	--

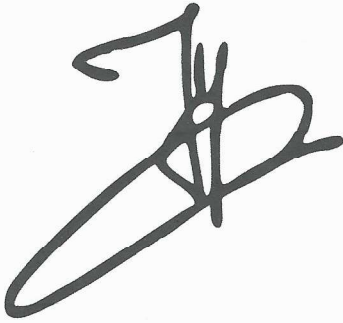
	<p><u>Bibliographie, rapport d'essais cliniques ou d'études pharmaco-économiques, amélioration du service rendu : recommandations particulières d'utilisation (restrictions de prise en charge, plateau technique, qualification de l'opérateur, etc...)</u> : Cet espace ouvert est laissé à l'appréciation de l'industriel qui peut y inclure toute information pertinente permettant de fournir des éléments de discussion à l'utilisateur dans le cadre du Comité du Médicament et des Dispositifs Médicaux.</p>
--	--

8. Liste des annexes au dossier (s'il y a lieu)	
--	--

	<ul style="list-style-type: none"> - Etiquetage et étiquette de traçabilité (le cas échéant) - Brochure - Notice d'utilisation
--	---

Vu : L'enseignant Rapporteur

De l'Ecole Nationale Vétérinaire,
Agroalimentaire et de l'Alimentation
Oniris



Vu :

La Directrice Générale

De l'Ecole Nationale Vétérinaire,
Agroalimentaire et de l'Alimentation
Oniris

Laurence DEFLESSÈLLE
Par ordre et par délégation



Nantes, le 20/11/2022

Vu :

Le Président de la Thèse

Professeur Julien NIZARD



Vu :

Le Doyen de la Faculté de
Médecine de Nantes

Professeur Pascale JOLLIET

Vu et permis d'imprimer

NOM : SPIRKOVITCH
Prénom : Violette

SÉDATION PAR VOIE INTRANASALE

Applications en médecine humaine et vétérinaire

Étude bibliographique

RÉSUMÉ :

La sédation est largement pratiquée en médecine humaine et vétérinaire et est essentielle à la réalisation de différents actes douloureux ou inconfortables. Actuellement, les molécules sédatives sont le plus souvent administrées par voie intramusculaire ou intraveineuse. Cependant, l'usage de la voie intranasale afin d'obtenir une sédation est de plus en plus pratiqué en médecine humaine. En médecine vétérinaire, elle a déjà fait l'objet de plusieurs études, sans pour autant être actuellement utilisée en routine par les praticiens vétérinaires. Cette voie présente notamment l'avantage d'être indolore et d'éviter toute effraction cutanée.

Ce travail de thèse permet de faire le point sur l'usage de la voie intranasale pour l'administration de molécules sédatives chez l'homme et chez l'animal ainsi que sur les indications d'utilisation de cette voie d'administration. Il réalise une synthèse des connaissances actuelles en médecine humaine et vétérinaire à propos de la sédation par voie intranasale. L'objectif de ce travail est de proposer un protocole de sédation intranasale utilisable en routine par les vétérinaires praticiens chez le chat.

Dans une première partie, l'auteur évoque les particularités anatomiques, physiologiques et histologiques des cavités nasales. Dans une deuxième partie, l'auteur présente les propriétés physico-chimiques et pharmacocinétiques des molécules sédatives les plus utilisées en médecine humaine et vétérinaire, à savoir la kétamine, la médétomidine et dexmédétomidine, les benzodiazépines et les morphiniques. Dans une troisième partie, l'auteur reprends les études menées sur l'administration des molécules sus-citées par voie intranasale en médecine humaine et vétérinaire. Enfin, dans une quatrième partie, l'auteur propose un protocole d'étude de la sédation par voie intranasale chez le chat, dans le cadre du paragage d'un abcès sous-cutané.

MOTS CLES

- | | | |
|---------------------------------------|-------------------|--------------------------|
| - Sédation | - Médétomidine | - Carnivores domestiques |
| - Administration par voie intranasale | - Morphiniques | - Médecine humaine |
| - Kétamine | - Benzodiazépines | - Médecine vétérinaire |
| | | - Cavités nasales |

JURY Président : Monsieur Nizard Julien, Professeur à l'Université de Nantes.
Rapporteur : Monsieur DESCHAMPS Jack-Yves, Professeur à Oniris.
Assesseur : Madame ROUX Françoise, Professeur à Oniris.

SPIRKOVITCH Violette

1 Le Courbier
37500 LIGRÉ