

Utilisation de la péthidine dans l'anesthésie des races brachycéphales

Lindsay Duchatelet

*Discipline de Chirurgie et d'Anesthésie -
Thérapie Intensive*

*Université des Sciences Agricoles et de
Médecine Vétérinaire*

Cluj-Napoca, Roumanie

lindsay.duchatelet@student.usamvcluj.ro

Sanda Andrei

Discipline de Biochimie

Université des Sciences Agricoles et de

Médecine Vétérinaire

Cluj-Napoca, Roumanie

sandrei@usamvcluj.ro

Cosmin Peștean

*Discipline de Chirurgie et d'Anesthésie -
Thérapie Intensive*

*Université des Sciences Agricoles et de
Médecine Vétérinaire*

Cluj-Napoca, Roumanie

cosmin.pestean@usamvcluj.ro

Résumé — L'analgésie joue un rôle crucial dans la gestion de la douleur péri-opératoire, et est essentielle afin d'assurer le confort et la récupération optimale des patients. Les opioïdes, grâce à leur puissance analgésique, sont des éléments clés dans les protocoles anesthésiques. Parmi eux figure la péthidine, agoniste pur des récepteurs opioïdes μ , comme le sont la morphine ou encore la méthadone. Bien que de moins en moins utilisée, cette substance analgésique possède également des effets anticholinergiques pouvant être exploités dans un certain nombre de protocoles anesthésiques, notamment chez les races brachycéphales. En effet, celles-ci sont prédisposées à diverses complications péri-anesthésiques telles que des vomissements, une dépression respiratoire sévère ou encore une bradycardie. Même si la fonction respiratoire semble être affectée de la même manière qu'avec la morphine, la péthidine a le potentiel d'éviter l'apparition de vomissements ou de bradycardie.

Mots-clés — anesthésie, péthidine, opioïdes, brachycéphales, médecine vétérinaire

I. INTRODUCTION

La gestion de la douleur péri-opératoire chez nos animaux domestiques représente un véritable défi pour garantir le bien-être et la récupération optimale des patients. Elle nécessite une approche multidisciplinaire, ainsi que des protocoles adaptés à chaque espèce et condition clinique. En effet, aujourd'hui, il n'existe aucune molécule anesthésique dite "multipotente", capable de couvrir tous les aspects que requiert une bonne anesthésie. Pour toute intervention comportant un certain degré d'invasivité, nous sommes donc amenés à utiliser les opioïdes, principalement pour leurs puissants effets analgésiques, mais ils sont par la même occasion susceptibles de provoquer de graves effets secondaires. La péthidine, de par son effet agoniste sur les récepteurs μ , semble être en mesure de procurer une bonne sédation et une analgésie suffisante pour un grand nombre d'interventions, tout en s'accompagnant d'effets anticholinergiques. Ces derniers, absents pour les autres opioïdes, semblent limiter l'apparition d'effets secondaires auxquels nous pouvons nous attendre suite à l'administration d'autres morphiniques, comme une bradycardie ou des vomissements.

II. L'ANESTHÉSIE GÉNÉRALE CHEZ LES CHIENS

A. Généralités

Au cours de l'histoire de l'anesthésie, différentes plantes contenant des molécules à intérêt thérapeutique se sont démarquées, avant de voir arriver les substances de synthèse. Avec l'arrivée du concept d'anesthésie balancée au début du XX^e siècle [1], on compte aujourd'hui sur la synergie de plusieurs molécules pour atteindre trois principaux objectifs : la perte de conscience, l'analgésie, ainsi que la myorelaxation — en médecine humaine, l'amnésie étant également recherchée. Comme toute procédure médicale, l'anesthésie générale comporte des risques, mais le développement continu de meilleures techniques et molécules contribue à réduire le risque global et à prodiguer un

environnement de soins de plus en plus sophistiqué [2]. Elle peut être divisée en quatre phases principales : la prémédication, l'induction, le maintien et enfin le réveil.

B. Gestion de la douleur péri-opératoire

Selon l'Association internationale pour l'étude de la douleur (IASP), la douleur est définie comme "une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable liée à des lésions tissulaires réelles ou potentielles ou décrites en termes de telles lésions" [3]. Elle peut avoir de graves conséquences sur l'organisme, à la fois sur le bien-être mais aussi sur la santé de l'animal. Cependant, la physiologie de la douleur est un mécanisme complexe, et parfois mal comprise tant elle se manifeste de diverses manières. En effet, chez les animaux anesthésiés, les manifestations de la nociception reposent principalement sur des variations hémodynamiques et respiratoires qui, en pratique, sont révélées par trois principaux aspects du monitoring anesthésique : l'augmentation de la pression artérielle, de la fréquence cardiaque, ainsi que de la fréquence respiratoire. Parfois subtiles ou comprises comme une profondeur d'anesthésie insuffisante, ces variations demeurent toutes aussi délétères pour la santé de l'animal et nécessitent donc une prise en charge rapide [4].

C. Traitement de la douleur péri-opératoire

En l'absence d'un traitement analgésique adéquat, la morbidité et la mortalité liées à l'anesthésie sont plus importantes. Parmi les molécules utilisées au cours de la prémédication ou de l'induction, certaines ont déjà des effets analgésiques, comme les alpha-2-agonistes ou encore la kétamine. Cependant, leur potentiel analgésique ne couvre pas entièrement les besoins du patient dès qu'il s'agit d'interventions particulièrement invasives ou douloureuses. Il peut être alors judicieux de recourir à des molécules à plus fort pouvoir antalgique, comme les anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens, et surtout les opioïdes.

III. PARTICULARITÉS DES RACES BRACHYCÉPHALES

Le terme "brachycéphalie", du grec ancien *brakhys* (court) et *kephalē* (tête), désigne l'aspect morphologique des crânes courts mais larges, à l'inverse de la dolicocephalie (également du grec ancien, *dolikhos* (long) et *kephalē*) ou de la mésocéphalie (*mésos* (milieu) et *kephalē*). Initialement utilisés en médecine humaine, ces termes sont régulièrement utilisés en médecine vétérinaire pour la description de certaines races canines, leur diversité étant bien plus vaste que celle observée chez les autres espèces animales. Parmi celles-ci, on peut bien évidemment citer le Bouledogue anglais, le Pékinois, le Carlin, ou encore le Boston Terrier. Le Bouledogue français est également considéré comme une race brachycéphale, même si certains individus ont des caractéristiques moins prononcées. La forme du crâne étant principalement déterminée par des facteurs génétiques, presque toujours hérités chez les races les plus brachycéphales et dans une moindre mesure chez les autres races mentionnées, il reste possible de trouver des

individus brachycéphales appartenant à des races considérées

A. Caractéristiques morphologiques et physiologiques

Les races de chiens brachycéphaliques se distinguent par plusieurs caractéristiques morphologiques distinctives, résultant en cette apparence unique. Parmi les syndromes fréquemment observés chez ces races, le syndrome respiratoire obstructif, aussi connu sous le nom de syndrome brachycéphale en raison de sa prévalence élevée chez celles-ci, est évidemment en tête de liste. Les anomalies primaires comprennent des narines sténosées, des amygdales hypertrophiées et un voile du palais allongé, entraînant des degrés variables de dysfonctionnement et d'obstruction des voies respiratoires supérieures. Chez ces animaux, une résistance accrue au flux d'air à travers les voies nasales nécessite donc la création d'une pression négative plus élevée pour obtenir des volumes pulmonaires adéquats.

De plus, les cornets nasaux ainsi que le larynx sont également comprimés, entraînant une résistance accrue aux flux d'air, et expliquant ainsi une autre particularité de ces races : les troubles de la thermorégulation. En effet, lorsque ces animaux tentent d'augmenter le débit d'air, ils nécessitent plus d'efforts que les non-brachycéphales, générant plus de chaleur métabolique par unité d'air déplacée, entraînant alors plus facilement une hyperthermie [5]. Enfin, on note un tonus vagal plus marqué chez ces races, s'exprimant au niveau de la trachée et des bronches avec une contraction de leur musculature lisse, déjà plus à risque d'obstruction que pour les autres races [6]. Celui-ci est également constaté sur l'activité du cœur, pouvant conduire à de plus grandes variabilités de la fréquence cardiaque et des animaux plus à risque de bradycardie [7].

B. Précautions particulières pendant l'anesthésie générale

Une attention particulière doit être portée aux chiens brachycéphales avant et au cours de l'anesthésie. En effet, le bilan pré-anesthésique revêt une importance accrue par rapport aux animaux mésocéphales, et notre examen clinique doit nous permettre de relever toute anomalie pouvant compromettre le bon déroulement de l'anesthésie, en tenant compte des particularités discutées ci-dessus. Étant donné que la plupart des médicaments anesthésiques relâchent les muscles des voies respiratoires et du diaphragme, un des risques les plus élevés au cours de la phase de prémédication est un effondrement supplémentaire des voies respiratoires supérieures pouvant aller de la difficulté à respirer à, dans les cas graves, la dépression respiratoire. À la suite de notre examen de l'état général de l'animal, il peut être alors judicieux d'administrer ces molécules pouvant provoquer une dépression à une dose plus faible que la normale, et d'évaluer régulièrement l'efficacité de l'analgésie. En effet, ce sous-dosage peut contribuer à réduire l'intensité de la dépression respiratoire mais aussi à réduire le risque d'apparition de vomissements dans la phase de réveil, ces derniers accompagnant souvent ce syndrome respiratoire. De plus, le patient doit être pré-oxygéné dès le début de la procédure, avec une induction rapide pour réduire ces risques [8]. Cette dernière peut également entraîner une obstruction grave voire fatale des voies aériennes supérieures : il est donc indispensable d'opter pour un agent d'induction à action rapide, permettant une disparition immédiate du réflexe de déglutition et donc une intubation toute aussi rapide. La sonde endotrachéale est indispensable pour toute procédure incluant une anesthésie générale chez ces races, aussi courte soit-elle [9].

mésocéphales.

IV. LES OPIOÏDES EN MÉDECINE VÉTÉRAIRE

A. Propriétés générales des opioïdes

• Présentation

Les opioïdes sont une classe de médicaments imitant l'opium, substance naturelle présente dans le pavot (*Papaver somniferum*) ; à ne pas confondre avec les opiacés qui sont, quant à eux, des médicaments directement dérivés de cette substance. L'opium est obtenu suite au séchage du latex de *P. somniferum* et contient plus de 80 alcaloïdes connus tels que la morphine, la codéine, la thébaïne, la papavérine, ou encore la noscapine [10]. La morphine fut la première d'entre eux à être isolée, puis plusieurs opioïdes virent le jour : l'oxymorphone, l'oxycodone, l'hydromorphone, la péthidine, la méthadone, ou encore l'hydrocodone. Enfin, apparurent d'autres substances toutes aussi importantes dans notre pratique actuelle : le fentanyl, le tramadol, le butorphanol, ainsi que la buprénorphine [11].

• Mécanisme d'action

Les opioïdes procurent une analgésie intense, constante et dose-dépendante. Ainsi, ils sont principalement utilisés pour le traitement des douleurs sévères et résistantes aux analgésiques de première intention. Provoquant une dépression spinale directe et supra-spinale sur la transmission des messages nociceptifs, ils appartiennent à la catégorie des antalgiques centraux [12]. Ils sont aussi appelés "substances morphinomimétiques" en raison de leur mode d'action similaire à la morphine, molécule "étalon" qui sert de référence et à laquelle est comparée l'efficacité des autres opioïdes. En effet, ils agissent tous sur les récepteurs morphiniques, essentiellement présents au niveau du système nerveux central voire au niveau périphérique lors d'inflammation. Ces récepteurs sont également appelés récepteurs opioïdes, étant conçus pour interagir avec les opioïdes endogènes (produits naturellement par le corps, comme les endorphines ou les enképhalines) et donc capables d'interagir avec les opioïdes exogènes, qu'ils soient naturels ou synthétiques. En se liant aux récepteurs, les morphinomimétiques déclenchent une cascade de réactions biochimiques qui modifient l'activité neuronale et affectent la perception de la douleur, ainsi que d'autres processus physiologiques et psychologiques, dépendants des récepteurs activés [9].

• Récepteurs morphiniques

La dénomination des récepteurs morphiniques a longtemps été sujette à discorde au sein de la communauté scientifique. Aujourd'hui, on distingue quatre types de ces récepteurs : les plus connus, c'est-à-dire μ (ou MOP), κ (ou KOP), et δ (ou DOP), ainsi que les récepteurs à la nociceptine/orphanine (ou NOP) [13].

Le gène du récepteur μ a été identifié et cloné, résultant en l'identification des sous-types μ_1 , μ_2 et μ_3 . Durant l'anesthésie, c'est l'action du sous-type μ_1 qui est responsable de l'analgésie, tandis que le μ_2 est à l'origine de la dépression respiratoire, du myosis ou encore de la diminution de la motilité digestive. Le sous-type μ_3 , quant à lui, semble être à l'origine d'une vasodilatation [14].

Les récepteurs κ ont eux aussi un rôle dans la modulation de la douleur, ainsi que dans la diurèse.

Les récepteurs δ , comme le sous-type μ_2 , semblent réduire la motilité gastrique, en plus de leur rôle dans l'analgésie [14].

Au même titre que les récepteurs μ , des sous-types de récepteurs κ (κ_1 , κ_2 et κ_3) et δ (δ_1 et δ_2) ont été décrits, mais aucune information n'existe sur l'activité spécifique de chaque sous-type, n'ayant alors aujourd'hui qu'un intérêt académique. Cependant, la

découverte de ces sous-types suggère la possibilité de mettre au point d'ici quelques années des médicaments plus sélectifs, accompagnés d'effets indésirables moindres.

Les récepteurs à la nociceptine interviennent eux aussi dans le processus de la douleur, ainsi que d'autres processus physiologiques (régulation du stress, fonction cardiovasculaire et gastro-intestinale). Cependant, mis en évidence plusieurs années après la découverte des trois récepteurs classiques (μ , κ , δ), leur appartenance au groupe des récepteurs morphiniques est encore controversée. En effet, ils présentent des différences assez distinctes sur plusieurs points, et pas des moindres : leur structure, leurs fonctions, ainsi que leur rôle dans le processus de la douleur (et donc de l'analgésie) [15]. N'ayant aucune affinité avec la naloxone, ils sont parfois classés comme appartenant à "une branche non opioïde de la famille des récepteurs opioïdes" [16]. Ainsi, au cours de cette étude, nous parlerons principalement des trois récepteurs morphiniques classiques, ayant un plus grand intérêt dans notre pratique clinique.

B. La péthidine

La péthidine, aussi connue sous le nom de mépéridine ou encore isonipécaïne, est en 1939 le premier opioïde synthétique mis sur le marché et utilisé comme agent thérapeutique. Au départ synthétisée pour son action antispasmodique, c'est par accident que sont découverts ses effets analgésiques [17].

- Pharmacocinétique

Efficacement absorbée par toutes les voies d'administration parentérales, elle a cependant une biodisponibilité réduite par voie orale. Après une administration parentérale, les effets surviennent en 10 à 15 minutes et durent de 45 minutes à 2 heures chez le chien (en comparaison avec, par exemple, 3 heures chez le chat). Elle se distribue largement dans le foie, les reins et les muscles ; puis est métabolisée dans le foie, où elle subit une déméthylation pour former la norpéthidine, qui est ensuite hydrolysée avec la péthidine en acide norpéthidinique et en acide péthidinique. Les métabolites acides sont moins actifs que la péthidine elle-même et sont métabolisés par conjugaison. La norpéthidine est un métabolite très actif chez l'humain, mais semble être un métabolite mineur chez les chiens. Enfin, la péthidine et ses métabolites sont excrétés par les reins [12, 19].

- Pharmacodynamie

Morphinomimétique agoniste pur et principalement agoniste des récepteurs opioïdes μ (μ), elle inhibe la transmission des messages nociceptifs mais dans une moindre mesure, en comparaison avec la méthadone ou le fentanyl, étant considérée comme un "opioïde de puissance modérée". De plus, elle possède des propriétés anticholinergiques, antagonisant de manière compétitive l'acétylcholine au niveau des récepteurs cholinergiques du système nerveux parasymphatique [19].

- Indications

Avec une action analgésique cinq à dix fois plus faible que celle de la morphine [20], elle est utilisée dans la gestion des douleurs modérées ainsi que dans les protocoles préanesthésiques afin d'obtenir une meilleure sédation et une analgésie plus profonde. Grâce à son métabolisme rapide, elle nous permet de réaliser des injections répétées selon les besoins du patient : la péthidine est alors un opioïde de choix pour les patients atteints de pathologies hépatiques ou qui nécessitent un réveil rapide. Également en rapport avec sa courte durée d'action, elle est principalement utilisée comme agent de prémédication, plutôt que comme analgésique dans la période post-opératoire. En outre, de par son effet antispasmodique, elle n'augmente pas le tonus du sphincter d'Oddi et du pyllore, et est donc indiquée pour les

interventions sur le système gastro-intestinal telles que les endoscopies digestives, ainsi que chez les patients les plus à risque de vomissements per-anesthésie, comme le sont les brachycéphales. En effet, en comparaison avec la morphine, la péthidine réduit considérablement le risque de reflux gastro-œsophagien, et donc de vomissements per et post-anesthésie [21].

Enfin, contrairement aux autres opioïdes, la péthidine est moins sujette à entraîner une bradycardie, étant alors recommandée pour les chirurgies oculaires (stimulant déjà le nerf vague) et chez les patients à risque déjà élevé de bradycardie per-anesthésie (patients pédiatriques, races brachycéphales, dysfonction sinusale, pression intracrânienne augmentée, maladie d'Addison) ou ne devant absolument pas subir de baisse du rythme cardiaque (insuffisance mitrale, cardiomyopathie dilatée, tamponnade cardiaque, insuffisance rénale) [9, 22]. En pratique, la péthidine est toujours associée à d'autres substances anesthésiques pouvant provoquer quant à elles une dépression du système cardiovasculaire. Avec d'autres opioïdes, eux pouvant induire une bradycardie, cette association peut s'avérer bien plus délétère pour l'animal brachycéphale.

- Effets indésirables

Comme la morphine, la péthidine est un opioïde pouvant provoquer la libération d'histamine, celle-ci étant d'autant plus dangereuse avec une injection intraveineuse car elle peut entraîner une vasodilatation, une hypotension, une bronchoconstriction, une tachycardie, voire un choc anaphylactique pouvant mener à la mort de l'animal. Par voie intramusculaire ou sous-cutanée, elle stimule également la libération d'histamine, produisant alors une extravasation de protéines, de l'érythème et des démangeaisons, de l'urticaire ou d'autres éruptions cutanées. Néanmoins, ces réactions restent tout de même moindres en comparaison à celles que l'on risque avec une administration intraveineuse : c'est pourquoi la péthidine est uniquement injectée par voie intramusculaire ou sous-cutanée [23].

En dehors des effets indésirables rencontrés selon le mode d'administration, le plus probable et le plus important à prendre en compte est la dépression respiratoire, comparable à celle obtenue avec la morphine [24].

De plus, par son action anticholinergique, il existe des risques typiques de l'augmentation du tonus sympathique : sécheresse des muqueuses, diminution du péristaltisme intestinal, augmentation de la température corporelle, hypersensibilité aux stimuli sonores voire tachycardie et/ou arythmie. Cependant, aujourd'hui, aucune étude n'a permis de mettre en évidence la réelle apparition d'une hyperthermie chez les races brachycéphales au cours de l'anesthésie avec un protocole contenant la péthidine, et encore moins chez le chien en général.

La norpéthidine, son principal métabolite, est quant à lui neurotoxique, rendant la péthidine très peu recommandée dans le traitement des douleurs chroniques — même s'il reste un métabolite mineur chez le chien [12, 25].

- Contre-indications

Avec un dosage de 2 à 10mg/kg, une forme commerciale de concentration 50mg/mL et une injection intramusculaire potentiellement douloureuse, il est peu conseillé de choisir la péthidine chez les chiens de grande taille. Elle est également contre-indiquée chez les animaux souffrant d'une pathologie à risque élevé de libération d'histamines (certaines allergies cutanées, mastocytomes, asthme) [26]. Étant considérée comme un opioïde de puissance modérée, il n'est pas recommandé de l'utiliser seule pour des procédures très douloureuses, comme par exemple les chirurgies orthopédiques. S'il est tout de même nécessaire de l'utiliser, l'analgésie doit être accompagnée d'un

bloc loco-régional. Chez l'humain, la péthidine peut provoquer une élévation de la pression du liquide céphalo-rachidien, et même si cela n'a pas été clairement démontré chez les animaux domestiques, il convient de redoubler d'attention après son administration chez des patients présentant un traumatisme crânien ou d'autres lésions intracrâniennes [27].

V. DISCUSSIONS ET CONCLUSIONS

La péthidine pourrait être un opioïde prometteur pour les chiens brachycéphales nécessitant une anesthésie pour des interventions de douleur modérée, pouvant assurer une sédation sécurisée et confortable, à condition de mener une surveillance adéquate. En effet, le risque d'apparition d'effets secondaires liés à son administration pourrait être moindre en comparaison avec d'autres opioïdes, notamment de par ses effets anticholinergiques. Afin de confirmer l'utilité d'ajouter la péthidine à nos protocoles anesthésiques, il serait judicieux d'explorer d'autres paramètres plus précis tels que la gazométrie sanguine, ou encore son effet au niveau cellulaire et moléculaire en analysant le stress oxydatif qu'elle peut induire. Enfin, les opioïdes n'étant jamais administrés seuls, leur action chez les brachycéphales en association avec d'autres substances analgésiques et/ou anesthésiques reste à explorer.

En réalité, cette étude souligne surtout l'importance d'adapter les protocoles anesthésiques aux besoins spécifiques des chiens brachycéphales, ainsi que la surveillance d'éventuels effets secondaires, tout en prenant en compte les risques associés à la classification ASA.

RÉFÉRENCES

- [1] Boysen Philip G., Patel, King Angelle N., 2023, Brief History of Opioids in Perioperative and Perioperative Medicine to Inform the Future : Ochsner Journal. pp. 43-49.
- [2] Tranquilli WJ., Grimm KA., 2015, Introduction: Use, Definitions, History, Concepts, Classification, and Considerations for Anesthesia and Analgesia : Veterinary Anesthesia and Analgesia, The Fifth Edition of Lumb and Jones, John Wiley & Sons, Ames, pp. 3-10
- [3] Lamont Leigh A, Tranquilli William J., Grimm Kurt A., 2000, Physiology of pain : Veterinary Clinics of North America : Small Animal Practice, pp. 703-28.
- [4] Cowen R., Stasiowska M. K., Laycock H., Bantel C., 2015, Assessing pain objectively : the use of physiological markers, Anesthesia 70, pp. 828-847.
- [5] Davis Michael S., Cummings Sabrina L., Payton Mark E., 2017, Effect of brachycephaly and body condition score on respiratory thermoregulation of healthy dogs : Journal of the American Veterinary Medical Association, pp 1160-1165.
- [6] Barone Robert, Simoens Paul, 2010, Anatomie comparée des mammifères domestiques, Tome 7 : Neurologie II, Frères Vigot, Paris.
- [7] Fernando Stefano L., Conti Laura MC., Souza Melissa R., et collab, 2024, Heart rate variability and vasovagal tone index in brachycephalic dogs : Anais da Academia Brasileira de Ciências.
- [8] Costello Merilee F., 2009, Upper Airway Disease : Small Animal Critical Care Medicine, ELSEVIER, pp 67-72.
- [9] Junot Stéphane, Touzot-Jourde Gwenola, 2015, Guide pratique d'anesthésie du chien et du chat, Éditions MED'COM, Paris, pp 47-52.
- [10] Helle Katrine Knutsen, Alexander, Barregård, Margherita Bignami, Brütschweiler, et collab, 2018, Update of the Scientific Opinion on opium alkaloids in poppy seeds.
- [11] Heidbreder Christian, Fudala, Greenwald, 2023, History of the discovery, development, and FDA-approval of buprenorphine medications for the treatment of opioid use disorder : Drug and Alcohol Dependence Reports, Volume 6.
- [12] KuKanich Butch, Wiese Ashley J., 2015, Opioids : Veterinary Anesthesia and Analgesia, The Fifth Edition of Lumb and Jones, John Wiley & Sons, Ames, pp 207-226
- [13] Alexander Stephen P.H. et collab., 2021, The concise Guide to PHARMACOLOGY : G-protein-coupled receptors, British Journal of Pharmacology, 178.
- [14] Dhaliwal Armaan, Gupta Mohit, 2023, Physiology, Opioid Receptor : Treasure Island, StatPearls Publishing.
- [15] Hanns Ulrich Zeilhofer, Girolamo Caló, 2003, Nociceptin/Orphanin FQ and Its Receptor - Potential Targets for Pain Therapy? : Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, Volume 306, pp 423-429.
- [16] Toubia Tarek, Khalife Tarek, 2019, The Endogenous Opioid System : Role and Dysfunction Caused by Opioid Therapy, Clinical obstetrics and gynecology, 62(1), pp 3-10.
- [17] Hsu Fu-Lian, Banks, 1992, Fentanyl synthetic methodology : a comparative study.
- [18] Hiotis Michael, 2005, Meperidine, Encyclopedia of Toxicology (Second Edition), ELSEVIER, 28-29
- [19] Lerche Phillip, 2015, Anticholinergics : Veterinary Anesthesia and Analgesia, The Fifth Edition of Lumb and Jones, JOHN WILEY & SONS, Ames, pages 178-182
- [20] Anderson Brian J., Lerman Jerrold, Coté Charles J., 2019, Pharmacokinetics and Pharmacology of Drugs Used in Children, A Practice of Anesthesia for Infants and Children (Sixth Edition), pp 100-176.
- [21] Wilson Deborah V., Evans A. Tom, Mauer Whitney A., 2007, Pre-anesthetic meperidine: associated vomiting and gastroesophageal reflux during the subsequent anesthetic in dogs : Veterinary Anesthesia and Analgesia, Volume 34, N°1, pp 15-22.
- [22] Hammond Richard, Macdonald Christie, Nicholson Anthony, 2008, Opioid Analgesics : Small Animal Clinical Pharmacology (Second Edition), ELSEVIER, pp 309-329.
- [23] Baldo B.A., Pham N.H., 2012, Histamine-releasing and allergenic properties of opioid analgesic drugs: resolving the two : Anesthesia and Intensive Care, Volume 40, N°2, pp 216-235.
- [24] Viviane Horta Gomes, Eduardo Raposo Monteiro, Raquel Sartori Dias, et collab, 2011, Comparison of the sedative effects of morphine, meperidine or fentanyl, in combination with acepromazine, in dogs (Comparação dos efeitos sedativos da morfina, meperidina ou fentanil, associados à acepromazina, em cães) : Ciência Rural, Volume 41, pp 1411-1416.
- [25] Ghodse A.H., Galea S., 2011, Side Effects of Drugs Annual, Volume 33, ELSEVIER, pp 205-239.
- [26] Ramsey Ian, 2017, Small Animal Formulary, British Small Animal Veterinary Association (BSAVA), Gloucester
- [27] Yasaei Rama, Rosani Alan, Saadabadi Abdolreza, 2023, Meperidine : Treasure Island, StatPearls Publishing.