

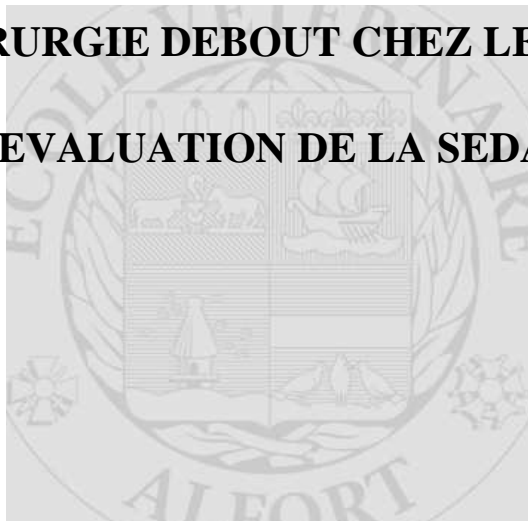
ECOLE NATIONALE VETERINAIRE D'ALFORT

Année 2006

L'ASSOCIATION ROMIFIDINE-NALBUPHINE DANS LA

CHIRURGIE DEBOUT CHEZ LE CHEVAL :

EVALUATION DE LA SEDATION



THESE

Pour le

DOCTORAT VETERINAIRE

Présentée et soutenue publiquement devant

LA FACULTE DE MEDECINE DE CRETEIL

Le.....

par

FABRICE, HUBERT, BENOIT REYNAUD

Né le 20 Septembre 1978 à Paris 14 ième (Seine)

JURY

Président :

M. Professeur à la Faculté de Médecine de CRETEIL

Membres :

Directeur : Dr DESBOIS Maître de conférences à l'ENVA

Assesseur : Pr COMBRISSE Professeur à l'ENVA

LISTE DES MEMBRES DU CORPS ENSEIGNANT

Directeur : M. le Professeur COTARD Jean-Pierre

Directeurs honoraires : MM. les Professeurs PARODI André-Laurent, PILET Charles

Professeurs honoraires: MM. BORDET Roger, BUSSIERAS Jean, LE BARS Henri, MILHAUD Guy, ROZIER Jacques, THERET Marcel, VUILLAUME Robert

DEPARTEMENT DES SCIENCES BIOLOGIQUES ET PHARMACEUTIQUES (DSBP)

Chef du département : M. BOULOUIS Henri-Jean, Professeur - Adjoint : M. DEGUEURCE Christophe, Professeur

<p>-UNITE D'ANATOMIE DES ANIMAUX DOMESTIQUES Mme CREVIER-DENOIX Nathalie, Professeur* M. DEGUEURCE Christophe, Professeur Mlle ROBERT Céline, Maître de conférences M. CHATEAU Henri, AERC</p> <p>-UNITE DE PATHOLOGIE GENERALE , MICROBIOLOGIE, IMMUNOLOGIE Mme QUINTIN-COLONNA Françoise, Professeur* M. BOULOUIS Henri-Jean, Professeur Mme VIALE Anne-Claire, Maître de conférences</p> <p>-UNITE DE PHYSIOLOGIE ET THERAPEUTIQUE M. BRUGERE Henri, Professeur * Mme COMBRISSEON Hélène, Professeur M. TIRET Laurent, Maître de conférences</p> <p>-UNITE DE PHARMACIE ET TOXICOLOGIE Mme ENRIQUEZ Brigitte, Professeur * Mme HUYNH-DELERME, Maître de conférences contractuel M. TISSIER Renaud, Maître de conférences</p>	<p>- UNITE D'HISTOLOGIE , ANATOMIE PATHOLOGIQUE M. CRESPEAU François, Professeur * M. FONTAINE Jean-Jacques, Professeur Mme BERNEX Florence, Maître de conférences Mme CORDONNIER-LEFORT Nathalie, Maître de conférences</p> <p>-UNITE DE BIOCHIMIE M. BELLIER Sylvain, Maître de conférences* M. MICHAUX Jean-Michel, Maître de conférences</p> <p>- UNITE DE VIROLOGIE M. ELOIT Marc, Professeur * Mme ALCON Sophie, Maître de conférences contractuel</p> <p>-DISCIPLINE : PHYSIQUE ET CHIMIE BIOLOGIQUES ET MEDICALES M. MOUTHON Gilbert, Professeur</p> <p>-DISCIPLINE : BIOLOGIE MOLECULAIRE Melle ABITBOL Marie, Maître de conférences contractuel</p> <p>-DISCIPLINE : ETHOLOGIE M. DEPUTTE Bertrand, Professeur</p>
---	--

DEPARTEMENT D'ELEVAGE ET DE PATHOLOGIE DES EQUIDES ET DES CARNIVORES (DEPEC)

Chef du département : M. FAYOLLE Pascal, Professeur - Adjointe : Mme BEGON Dominique , Professeur

<p>-UNITE DE MEDECINE M. POUCHELON Jean-Louis, Professeur* M. CLERC Bernard, Professeur Mme CHETBOUL Valérie, Professeur M. MORAILLON Robert, Professeur M. BLOT Stéphane, Maître de conférences M. ROSENBERG Charles, Maître de conférences contractuel Melle MAUREY Christelle, Maître de conférences contractuel</p> <p>- UNITE DE CLINIQUE EQUINE M. DENOIX Jean-Marie, Professeur * M. TNIBAR Mohamed, Maître de conférences contractuel M. AUDIGIE Fabrice, Maître de conférences Mme DESJARDINS-PESSON Isabelle, Maître de confér..contractuel</p> <p>-UNITE DE REPRODUCTION ANIMALE M. MIALOT Jean-Paul, Professeur * (rattaché au DPASP) M. NUDELMANN Nicolas, Maître de conférences Mme CHASTANT-MAILLARD Sylvie, Maître de conférences (rattachée au DPASP) M. FONTBONNE Alain, Maître de conférences M. REMY Dominique, Maître de conférences (rattaché au DPASP) Melle CONSTANT Fabienne, AERC (rattachée au DPASP)</p>	<p>- UNITE DE PATHOLOGIE CHIRURGICALE M. FAYOLLE Pascal, Professeur * M. MAILHAC Jean-Marie, Maître de conférences M. MOISSONNIER Pierre, Professeur Mme VIATEAU-DUVAL Véronique, Maître de conférences M. DESBOIS Christophe, Maître de conférences Mlle RAVARY Béragère, AERC (rattachée au DPASP) M. ZILBERSTEIN Luca, Maître de Conférences contractuel M. HIDALGO Antoine, Maître de Conférences contractuel</p> <p>- UNITE DE RADIOLOGIE Mme BEGON Dominique, Professeur* M. RUEL Yannick, AERC</p> <p>- UNITE DE PARASITOLOGIE ET MALADIES PARASITAIRES M. CHERMETTE René, Professeur * M. POLACK Bruno, Maître de conférences M. GUILLOT Jacques, Professeur Melle MARIIGNAC Geneviève, Maître de conférences contractuel</p> <p>M. PARAGON Bernard, Professeur (rattaché au DEPEC) M. GRANDJEAN Dominique, Professeur (rattaché au DEPEC)</p>
---	---

DEPARTEMENT DES PRODUCTIONS ANIMALES ET DE LA SANTE PUBLIQUE (DPASP)

Chef du département : M. CERF Olivier, Professeur - Adjoint : M. BOSSE Philippe, Professeur

<p>-UNITE DES MALADIES CONTAGIEUSES M. TOMA Bernard, Professeur M. BENET Jean-Jacques, Professeur* Mme HADDAD HOANG XUAN Nadia, Maître de confér.contractuel M. SANAA Moez, Maître de conférences</p> <p>-UNITE D'HYGIENE ET INDUSTRIE DES ALIMENTS D'ORIGINE ANIMALE M. BOLNOT François, Maître de conférences * M. CARLIER Vincent, Professeur M. CERF Olivier, Professeur Mme COLMIN Catherine, Maître de conférences M. AUGUSTIN Jean-Christophe, Maître de conférences</p>	<p>- UNITE DE ZOOTECHNIE, ECONOMIE RURALE M. BOSSE Philippe, Professeur M. COURREAU Jean-François, Professeur* Mme GRIMARD-BALLIF Bénédicte, Maître de conférences Mme LEROY Isabelle, Maître de conférences M. ARNE Pascal, Maître de conférences M. PONTER Andrew, Maître de conférences</p> <p>- UNITE DE PATHOLOGIE MEDICALE DU BETAIL ET DES ANIMAUX DE BASSE-COUR Mme BRUGERE-PICOUX Jeanne, Professeur M. MAILLARD Renaud, Maître de conférences associé M. MILLEMANN Yves, Maître de conférences* M. ADJOU Karim, Maître de conférences</p>
---	---

Ingénieurs Professeurs agrégés certifiés (IPAC) :
Mme CONAN Muriel, Professeur d'Anglais
Mme CALAGUE, Professeur d'Education Physique

* Responsable de l'Unité

AERC : Assistant d'Enseignement et de Recherche Contractuel

A Monsieur le Président,

Professeur à la faculté de médecine de Créteil,
Qui m'a fait l'honneur de présider mon jury de thèse.
Hommage respectueux

A Monsieur Christophe Desbois,

Maître de conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort,
Qui fait l'honneur de diriger cette thèse, qui a été disponible et qui m'a conseillé tout au long de ce travail.
Sincères remerciements

A Madame Hélène Combrisson,

Qui m'a fait l'honneur d'accepter de participer à mon jury de thèse.
Hommage respectueux

TABLE DES MATIERES

LISTE DES TABLEAUX.....	3
LISTE DES FIGURES.....	4
LISTE DES ABREVIATIONS	5
INTRODUCTION	6
PREMIERE PARTIE : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE	7
I. LA SEDATION	8
A. Définitions	8
B. Indications de la sédation.....	8
1. Indications médicales	8
2. Indications chirurgicales.....	8
3. Transport	10
4. Facteurs de variations	10
C. Contre indications	10
1. Contre indications médicales.....	10
2. Contre indications réglementaires	11
D. Précautions d'emploi	11
1. Précautions d'emploi d'ordre médicale.....	11
2. Biais pour le diagnostic	12
E. Evaluation de la sédation	12
1. Evaluation de la sédation selon Taylor et al (1990)	12
2. Evaluation de la sédation selon Hamm et al. (1990).....	13
3. Evaluation de la sédation selon Clarke et al. (1991)	14
4. Evaluation de la sédation selon England et al. (1992)	15
5. Comparaison des différents protocoles d'évaluation de la sédation	15
Conclusion sur la sédation.....	17
II. LES AGENTS DISPONIBLES ET LES ASSOCIATIONS	18
A. Les neuroleptiques.....	19
1. Etude pharmacologique	19
2. Etude clinique.....	20
B. Les benzodiazépines	22
1. Etude pharmacologique	22
2. Etude clinique.....	22
C. Les alpha-2 agonistes.....	24
1. Etude pharmacologique	24
2. Etude clinique.....	27
D. Les opioïdes.....	30
1. Aspects pharmacologiques généraux	30
2. Les agonistes mu	34
3. Les agonistes kappa.....	38
E. Les associations	44
1. Association de l'acépromazine avec les opioïdes	44
2. Association de l'acépromazine avec les alpha-2 agonistes	44
3. Association des alpha-2 agonistes avec les opioïdes.....	44
Conclusion sur les agents sédatifs et analgésiques.....	46

DEUXIEME PARTIE : ETUDE EXPERIMENTALE	47
INTRODUCTION	48
I. MATERIELS ET METHODES.....	49
II. RESULTATS	51
A. Analyse des paramètres cardiorespiratoires	51
B. Analyse de paramètres de sédation.....	53
C. Analyse des effets secondaires	57
D. Bilan des résultats.....	57
III. DISCUSSION	59
A. Fréquence respiratoire	59
B. Paramètres cardiaques	59
1. Fréquence cardiaque.....	59
2. Les blocs cardiaques.....	60
C. La sédation.....	60
CONCLUSION.....	61
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	62

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Méthodes d'application des différents stimuli d'après Taylor et al. (1990)	12
Tableau 2 : Notation des réponses à différents stimuli d'après Taylor et al. (1990)	12
Tableau 3 : Méthode d'application des différents stimuli d'après Hamm et al. (1991)	13
Tableau 4 : Notation de la réponse à différents stimuli d'après Hamm et al. (1991)	13
Tableau 5 : Notation du degré d'ataxie et du degré de sédation d'après Hamm et al. (1991).....	13
Tableau 6 : Méthode d'application des différents stimuli d'après Clarke et al. (1991).....	14
Tableau 7 : Notation de la réponse à différents stimuli d'après Clarke et al. (1991)	14
Tableau 8 : Evaluation du degré d'ataxie d'après Clarke et al. (1991).....	15
Tableau 9 : Comparaison des différents protocoles d'évaluation de la sédation	15
Tableau 11 : Avantages et inconvénients du diazépam	23
Tableau 12 : Relation dose- effet- durée pour la xylazine, la détomidine et la romifidine d'après Walsh 2003	28
Tableau 13 : Avantages et inconvénients des alpha-2 agonistes	29
Tableau 14 : Affinité et activité des différents opioïdes sur les différentes classes de récepteurs opioïdes d'après Reisine <i>et al.</i> (1996).....	33
Tableau 15 : Activité des différents récepteurs opioïdes d'après Reisine <i>et al.</i> (1996).....	33
Tableau 16 : Comparaison des caractéristiques des différents opioïdes.....	43
Tableau 17 : Quelques suggestions d'associations pouvant être utilisées en intraveineux, sans vocation d'être exhaustif, d'après Walsh 2003	45
Tableau 18 : Notation du tempérament des chevaux avant l'induction.....	50
Tableau 19 : Notation de l'ataxie	50
Tableau 20 : Qualité de la sédation (ataxie exclue)	50
Tableau 21 : Méthode de notation de la réponse aux différents stimuli	50
Tableau 22 : Fréquence respiratoire (battements par minute) en fonction du temps.....	51
Tableau 23 : Fréquence cardiaque (battements par minute) des huit chevaux en fonction du temps....	52
Tableau 24 : Notation de la réponse au stimulus auditif en fonction du temps	54
Tableau 25 : Notation de la réponse au stimulus tactile en fonction du temps.....	55
Tableau 26 : Notation de la réponse au stimulus visuel en fonction du temps	56

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Moyenne et écart type de la fréquence respiratoire (bpm) en fonction du temps après l'injection (mn)	51
Figure 2 : Moyenne et écart type de la fréquence cardiaque (bpm) en fonction du temps après l'injection (mn)	52
Figure 3 : Moyenne et distribution autour de la médiane, des notes de réponse à la stimulation auditive, en fonction du temps.	54
Figure 4 : Moyenne et distribution autour de la médiane, des notes de réponse à la stimulation tactiles, en fonction du temps.....	56
Figure 5 : Moyenne et distribution autour de la médiane, des notes de réponse à la stimulation visuelle, en fonction du temps.....	57

LISTE DES ABREVIATIONS

ADH : Hormone Anti Diurétique

AMPc : Acide Adénosine Monophosphorique cyclique

BAV : Bloc Atrio Ventriculaire

GABA : Acide Gamma Amino Butyrique

GGE : Ether de Glycérine de Gaïacol

IM : Intra Musculaire

IV : Intra Veineux

NMDA : N-Méthyle-D-Aspartate

PaCO₂ : Pression partielle artérielle en dioxyde de carbone

PaO₂ : Pression partielle artérielle en oxygène

PO : Per Os

SC : Sous Cutané

SNC : Système Nerveux Central

INTRODUCTION

Le tempérament du cheval nécessite souvent un recours à une sédation afin de pouvoir l'examiner, réaliser des examens complémentaires ou le traiter dans les meilleures conditions possibles. La sédation permet donc de faciliter les manipulations et de travailler dans des conditions de sécurité satisfaisantes pour le cheval et son entourage. L'utilisation d'analgésiques ou d'anesthésiques peut s'avérer nécessaire lorsque les actes pratiqués sont douloureux.

L'anesthésie générale étant risquée chez le cheval, la pratique d'actes chirurgicaux debout est privilégiée. Pour cela, les agents utilisés doivent posséder deux propriétés principales : être sédatifs et analgésiques. La sédation est un moyen de limiter les réactions locomotrices de l'animal et de l'isoler de son environnement extérieur et l'analgésie permet l'abolition de la sensibilité douloureuse. Pour obtenir ces deux propriétés plusieurs associations sont utilisables. Soit on associe des sédatifs à des analgésiques ou à des anesthésiques locaux soit on emploie des agents qui possèdent les deux propriétés.

Lors de chirurgie debout, une contention physique s'avère nécessaire pour respecter le confort de l'opérateur et les conditions de sécurité pour l'animal et son environnement. Une contention chimique peut y être associée, lorsque l'acte est trop douloureux pour l'animal. Pour cela, les agents disponibles sont les neuroleptiques, les benzodiazépines, les alpha-2 agonistes et les morphiniques. Chaque groupe possède ses avantages et ses inconvénients et peu d'entre eux sont utilisables seuls pour réaliser des chirurgies debout. On les associe donc le plus souvent, afin d'obtenir une sédation et une analgésie avec un minimum d'effets indésirables. Il faudra donc déterminer quelle est l'association la plus avantageuse. La chirurgie debout a toutefois ses limites, car certaines interventions sont plus faciles à réaliser couché, moins dangereuses pour l'opérateur et mieux supportées par l'animal. Le chirurgien devra prendre en compte les bénéfices et les risques à opérer l'animal debout.

La première partie étudiera d'une part la sédation, en essayant de la définir, de déterminer les indications et les contre indications à l'employer et de déterminer un protocole permettant de l'évaluer. D'autre part nous étudierons les agents disponibles et de leurs associations pour la réalisation de chirurgies debout. La deuxième partie évaluera un protocole qui associe sédation et analgésie, afin de réaliser des chirurgies debout. Les résultats seront analysés en se limitant aux éléments qualitatifs les plus marquants.

PREMIERE PARTIE : ETUDE **BIBLIOGRAPHIQUE**

I. LA SEDATION

A. Définitions

La sédation se définit par une diminution des réactions locomotrices et par une indifférence de l'animal envers son environnement extérieur (Walsh (2003)). Elle se différencie du sommeil qui est un état physiologique se caractérisant par un repos psychosensoriel et une perte complète de relation avec l'environnement extérieur. La sédation est à distinguer aussi de l'anesthésie qui entraîne une perte totale de la conscience et une disparition de toute sensibilité (Brugère (2002)). Donc la sédation-analgésie utilisée pour la réalisation de chirurgies debout, entraîne une diminution de la conscience et une abolition de la sensibilité douloureuse.

Un sédatif est une molécule qui induit une sédation mais ce terme ne fait pas référence à une classe de médicaments en particulier. Le terme de tranquillisant est souvent employé comme synonyme de sédatif, alors qu'il fait référence à une classe de médicaments. Les trois principales familles de molécules qui ont des propriétés sédatives sont les neuroleptiques, les benzodiazépines et les agonistes des récepteurs alpha 2 adrénergiques.

B. Indications de la sédation

1. Indications médicales

Le recours à une sédation chez le cheval, permet de réaliser un examen clinique dans de meilleures conditions. Il est d'autre part, plus facile de réaliser certains examens complémentaires, comme la radiographie, l'échographie ou l'endoscopie qui nécessitent une immobilité importante. Le résultat est une augmentation de la sensibilité et de la spécificité de ces examens (Brownlow et Hutchins (1991)). La sédation contribue ainsi au diagnostic.

Elle permet de plus de mieux contrôler le cheval et est donc un gage de sécurité pour les opérateurs comme pour l'animal et les appareils d'examen (Hubbell et Muir (1998)). Ceci est également vrai lors de soins répétés, car l'animal calme et immobile est plus coopératif et moins anxieux. Des réactions de défense, de fuite, voire d'agressivité sont alors évitées. Dans ce contexte, elle contribue à la thérapeutique.

Néanmoins, du fait des effets notamment cardiovasculaires des molécules utilisées, un examen clinique est nécessaire avant toute sédation, excepté dans le cas d'un animal incontrôlable qui se révélerait dangereux pour son entourage (Muir (1991) ; Hubble et Muir (1998) ; Taylor (1985)).

2. Indications chirurgicales

a. Applications en anesthésie générale

L'anesthésie générale est associée à un risque important, même chez un cheval en bonne santé, puisque le taux de mortalité est de 0,9%, et s'élève à 1,9%, si on inclut les chevaux en colique (Walsh (2003)). D'après Muir, « il n'y a pas d'anesthésie sans risque, il n'y a pas de technique anesthésique sans risque, il n'y a que des anesthésistes prévoyants » (Muir (1991)). Les deux phases de l'anesthésie à risque majeur sont l'induction et le réveil. L'utilisation de sédatifs permet de diminuer ce risque.

L'utilisation d'un sédatif en prémédication, potentialise l'induction induite par l'anesthésique, ce qui permet de réduire sa dose et par conséquent le risque de mortalité. D'autre part, les sédatifs permettent une induction plus calme, ce qui limite les accidents sur l'animal et sur son entourage (Lerche *et al.* 1992).

L'utilisation d'un sédatif, à faible doses, pendant le réveil, évite que le cheval ne se lève prématurément et violemment (Lerche *et al.* (1992)).

b. Applications en chirurgie debout

La chirurgie debout présente plusieurs intérêts par rapport à l'anesthésie générale ; comme un moindre coût, un temps de procédure et d'hospitalisation plus court et un équipement moindre. Cependant, elle présente aussi des désavantages car certains actes sont, pour le chirurgien, plus difficiles à réaliser debout et la méthode peut s'avérer plus dangereuse (Walsh (2003)). Des moyens de contentions physiques et chimiques permettent la mise en œuvre de pratiques chirurgicales sur un animal debout.

b.1. Contention physique

La contention physique du cheval est nécessaire, car l'immobilité facilite la réalisation d'actes diagnostiques et thérapeutiques. D'autre part, la contention limite les accidents sur l'opérateur, sur l'animal et sur les appareils d'exams.

Le moyen de contention du cheval à mettre en œuvre en premier est de lui tenir la tête. Si cela n'est pas suffisant, la personne qui tient la tête peut rajouter un tord nez ou prendre un pli de peau. Sinon, le cheval peut être placé dans un travail qui de préférence s'ouvrira par l'arrière afin de pouvoir dégager son bras rapidement lors de palpation transrectale. Des ballots de pailles peuvent aussi être utilisés, à défaut de travail mais ils ne protègent que partiellement des coups de pieds. Enfin, un membre antérieur peut être soulevé, à défaut de ballots de paille. Pour obtenir une meilleure coopération de l'animal, une sédation est souvent nécessaire, en association avec la contention physique.

b.2. Contention chimique

Différentes techniques de contention chimiques peuvent être utilisées selon la coopération du cheval et le type d'intervention choisie. La première technique est d'employer des anesthésiques locaux seuls, ce qui permet la réalisation de chirurgies courtes, sur un animal coopératif. Ces molécules peuvent être injectées sur le site chirurgical, au niveau des nerfs ou dans l'espace épidural.

Il s'avère toutefois, souvent nécessaire, d'ajouter une sédation pour immobiliser l'animal. La neuroleptanalgie est une autre technique qui associe un neuroleptique aux propriétés sédatives avec un analgésique morphinique mais la sédation, dans ce cas reste limitée. Cette technique a été la première utilisée pour la réalisation de chirurgie debout. Enfin, la sédation-analgésie est une technique qui utilise un agoniste des récepteurs alpha 2 adrénergique, seul ou en association avec un morphinique afin de renforcer l'analgésie. Cette technique procure une sédation et une analgésie puissantes, permettant la réalisation de chirurgie debout dans les meilleures conditions. La sédation peut d'autre part, avoir d'autres indications en dehors du contexte chirurgical.

3. Transport

La sédation permet de faciliter le transport des chevaux. Le « mal des transports » se traduit par des difficultés à monter l'animal dans le camion et par une agitation pendant le trajet. Une sédation peut s'avérer nécessaire, afin d'éviter un accident et de préserver le potentiel du cheval avant une compétition (Gaultier *et al.* (2004)).

4. Facteurs de variation

Des facteurs génétiques, physiologiques ou pathologiques sont impliqués dans les modifications de l'importance et la durée des effets pharmacologiques des agents sédatifs. Les facteurs génétiques impliqués sont la race et l'individu. Le facteur physiologique principalement concerné est l'âge. Enfin, les facteurs pathologiques concernent essentiellement l'atteinte des organes impliqués dans l'élimination des médicaments, à savoir le foie, pour la transformation et le rein pour l'excrétion (Benet *et al.* (1996)).

Le facteur génétique peut influencer l'effet pharmacologique des agents sédatifs. D'une part chez les races près du sang, l'effet des sédatifs peut parfois être moins important. Cela est dû à leur tempérament plus nerveux, mais cette constatation clinique ne constitue pas une règle. L'effet inverse est observé chez les races lourdes qui ont de façon plus fréquente, un tempérament plus calme. Les doses en sédatifs seront en conséquence adaptées en fonction de la race (Muir (1991)). D'autre part, la sensibilité individuelle entraîne des variations dans la réponse aux sédatifs. Par exemple, 25 à 40% de chevaux ne répondent pas de façon satisfaisante à l'acépromazine, alors que cette proportion n'est que de 5 à 10 % lors de l'administration d'alpha-2 agonistes. La part de chevaux réfractaires à la sédation est imprévisible mais n'est pas négligeable (Brownlow et Hutchins (1991); Muir (1991)). Le facteur génétique peut aussi modifier la durée des effets sédatifs, principalement à cause de la variabilité individuelle et raciale des capacités de biotransformation des médicaments (Benet *et al.* (1996)).

L'élimination des sédatifs peut être modifiée avec l'âge de l'animal. Chez un animal jeune, la biotransformation hépatique des médicaments est plus faible que chez un adulte, à cause d'une immaturité de son système enzymatique. En conséquence, les effets des sédatifs peuvent être prolongés et leur élimination retardée ce qui oriente le choix d'un sédatif à courte durée d'action. Chez l'animal âgé, la diminution de l'activité enzymatique et du débit sanguin hépatique s'accompagne d'une baisse des capacités de biotransformation des médicaments. Cependant, la grande variabilité interindividuelle des fonctions organiques liées à l'âge empêche de généraliser. Les doses en sédatifs ne devront donc pas être systématiquement réduites chez l'animal âgé (Benet *et al.* (1996)).

C. Contre indications

Nous ne détaillerons ici que les contre indications générales à la sédation, sans distinguer le type de sédatif utilisé. Elles sont de deux ordres : médicale et réglementaire.

1. Contre indications médicales

Pour des raisons de sécurité, la sédation est contre indiquée chez un animal ayant une affection neurologique non identifiée. D'une part, le cheval risquerait de répondre de manière inattendue à la sédation et d'autre part, les sédatifs, entraînent parfois une myorelaxation et une ataxie. La

conséquence est une augmentation du risque de chute de l'animal (Lerche *et al.* (1992)).

Certains sédatifs comme les alpha-2 agonistes sont contre indiqués chez des animaux ayant des troubles cardiovasculaires. Ces molécules déclenchent une hypotension et une bradycardie qui peuvent avoir des effets délétères sur un animal hypovolémique, hypotendu, déshydraté ou insuffisant cardiaque (Walsh (2003)).

En cas de détresse respiratoire aigue, les sédatifs comme les alpha-2 agonistes sont déconseillés, car ils exercent un effet dépresseur sur la fonction respiratoire.

Les animaux jeunes et âgés semblent plus sensibles à cet effet des sédatifs (Muir (1991)).

2. Contre indications réglementaires

Il est contre indiqué de sédater un animal, sans respecter le temps d'attente avant une compétition. En effet, l'animal risquerait d'être contrôlé positif aux substances prohibées. La liste de ces substances est établie dans le code des courses et se veut très synthétique, afin de ne risquer d'omettre aucune substance nouvelle. Cette liste est donc ni limitative, ni nominative et ne précise aucune limite de détection. Tous les sédatifs sont par conséquent inclus dans la liste des substances prohibées (Gadot et Bonnaire (2000)).

La prescription ou l'injection de sédatifs par le vétérinaire, doit suivre des règles rigoureuses pour dégager sa responsabilité en cas de contrôle positif. Le prescripteur doit tenir compte des études de pharmacocinétique, fixant des temps d'attente pour les différents sédatifs, tout en gardant une marge d'erreur supplémentaire. Il doit, pour toute prescription ou injection, indiquer la date, la dose, la voie et surtout le temps d'attente à respecter par l'entraîneur ou le cavalier, avant de pouvoir pratiquer une compétition.

Le vétérinaire est tenu aussi d'indiquer sur l'ordonnance, le temps d'attente viande pour les animaux destinés à la consommation (Bruyas et Corde (2001)).

D. Précautions d'emploi

Les sédatifs doivent être employés avec précaution lors de certaines situations médicales précises et lors de certains examens complémentaires.

1. Précautions d'emploi d'ordre médicale

La sédation est déconseillée sur un animal anxieux, à cause des répercussions cardiovasculaires. En effet, dans ce cas, l'animal possède un taux de catécholamines élevé donc il développera une hypotension plus importante suite à l'administration d'un sédatif. Un examen cardiovasculaire préalable permet de choisir de ne pas sédater l'animal ou de diminuer la dose (Muir (1991) ; Taylor (1985) ; Leblanc (1991) ; Brownlow et Hutchins (1991) ; Hubbell et Muir (1998) ; Walsh (2003)).

Un animal en colique peut être sédaté à condition de respecter certaines précautions. L'animal est souvent agité à cause de la douleur ce qui rend l'examen clinique difficile et parfois dangereux. Certains sédatifs, comme les alpha-2 agonistes, présentent des propriétés sédatives et analgésiques, ce qui justifie leur indication dans ce cas, mais administrés de façon répétée, ils peuvent augmenter le risque d'iléus (Perrin (1999)).

La sédation est déconseillée lorsqu'une phobie du transport s'est installée. Les sédatifs, en altérant les capacités d'apprentissage du cheval, interfèrent avec le programme de thérapie comportementale, prescrit dans ce cas particulier. De plus, les sédatifs peuvent parfois entraîner des réactions paradoxales, comme l'excitation ou l'agression. Enfin, en altérant la vigilance, ils empêchent une utilisation rapide du cheval après le transport (Gaultier *et al.* (2004) ; Boureau et Gaultier (2002)).

2. Biais pour le diagnostic

Après une sédation, certains paramètres comme l'hématocrite, la glycémie ou les protéines totales peuvent être modifiés. Le praticien doit donc éviter de sédater un animal pour un examen clinique, si il pense mesurer ces paramètres (Muir (1991) ; Hubbell et Muir (1998) ; Leblanc (1991) ; Bronlflow et Hutchins (1991)).

Certains sédatifs comme les alpha-2 agonistes ont des effets analgésiques et myorelaxants qui peuvent interférer avec l'examen des boiteries. Si leur utilisation est nécessaire, il est donc souhaitable de limiter les doses pour limiter les effets.

E. Evaluation de la sédation

Différents protocoles d'évaluation de la sédation ont été proposés ces dernières années, mais aucune échelle n'a été validée à ce jour. Nous présenterons les différents travaux afin de dégager les critères qui déterminent une sédation satisfaisante.

1. Evaluation de la sédation selon Taylor et al (1990)

Taylor et al. en 1990, appliquent un protocole sur six poneys dans lequel, seules les réponses aux stimuli tactiles et auditifs sont prises en compte comme paramètres d'évaluation de la sédation. Les seuils de référence sont établis au cours des dix minutes précédant l'administration du sédatif.

Les animaux ont plusieurs heures pour s'acclimater à la façon de réaliser les expériences. La méthode d'application des stimuli est détaillée dans le **tableau 1** et la notation de la réponse est expliquée dans le **tableau 2**.

Tableau 1: Méthodes d'application des différents stimuli d'après Taylor et al. (1990)

STIMULUS	METHODE DE REALISATION
Tactile 1	Pression avec un stylo sur la bande coronaire d'un antérieur
Tactile 2	Caresse des poils à l'intérieur des oreilles avec un stylo
Auditif	Ouverture de la porte sur le bruit extérieur

Tableau 2 : Notation des réponses à différents stimuli d'après Taylor et al. (1990)

NOTE	REPONSE
0	Réponse normale
1	Réponse réduite
2	Réponse absente

En additionnant les notes de réaction aux trois stimuli, on obtient la note de sédation finale sur six. La réaction au toucher est le paramètre majoritaire dans l'évaluation de la sédation selon Taylor. L'inconvénient de ce protocole, est qu'il ne prend pas en compte l'attitude de l'animal tranquilisé, ni les effets secondaires comme l'ataxie. De plus, la réponse à un stimulus visuel n'est pas évaluée. L'autre inconvénient, est l'absence de descriptifs qui caractérisent une réponse normale. Par contre, ce protocole reste facile à mettre en œuvre.

2. Evaluation de la sédation selon Hamm et al. (1991)

Hamm et al. en (1991), évaluent les réactions de l'animal face à des stimuli visuels et auditifs. Les méthodes d'application de ces différents stimuli sont expliquées dans le **tableau 3** ; et la notation des réponses qu'ils déclenchent est détaillée dans le **tableau 4**. L'attitude de l'animal tranquilisé est prise en compte par l'abaissement de la tête, qui est mesuré par la distance du sol à la lèvre inférieure. L'ataxie est le dernier paramètre retenu pour apprécier la sédation. Pour cela, on promène le cheval en lui faisant effectuer des demi-tours afin d'apprécier son équilibre. La notation de l'ataxie est exprimée dans le **tableau 5**.

Tableau 3 : Méthode d'application des différents stimuli d'après Hamm et al. (1991)

STIMULUS	METHODE D'APPLICATION
Visuel	Passage d'un sac blanc à proximité de la tête
Auditif	Eclatement d'un sac plastique à côté de l'animal

Tableau 4 : Notation de la réponse à différents stimuli d'après Hamm et al. (1991)

NOTE	REPONSE DE L'ANIMAL
0	Réponse immédiate, l'animal s'enfuit
1	Réponse atténuée
2	Légers mouvement de la tête ou des oreilles
3	Aucun mouvement

Tableau 5 : Notation du degré d'ataxie et du degré de sédation d'après Hamm et al. (1991)

NOTE	DEGRE D'ATAXIE	DEGRE DE SEDATION
0	Aucun signe locomoteur	Absente
1	Incoordination motrice légère	Pauvre à insatisfaisante
2	Incoordination motrice modérée	Moyenne à suffisante
3	Incoordination motrice significative	Bon à excellente

Le premier inconvénient de ce protocole est qu'il ne tient pas compte de la réaction au toucher qui pourtant est le critère majoritaire selon Taylor. Par contre, il ajoute de nouveaux paramètres liés à l'attitude de l'animal, comme l'abaissement de la tête et l'ataxie. La description de la notation de la réponse aux différents stimuli est plus précise que celle faite par Taylor, par contre les notations de l'ataxie et de la sédation sont assez subjectives. L'augmentation du nombre de paramètres d'évaluation fait que ce protocole est plus lourd à mettre en œuvre.

3. Evaluation de la sédation selon Clarke et al. (1991)

Clarke et al. (1991), utilisent un protocole testé sur 4 poneys et un cheval. Dans cette étude, le temps dont disposent les animaux pour s'acclimater à l'environnement n'est pas précisé, de même que la période nécessaire à établir les seuils de référence. Ils prennent en compte, comme paramètre d'évaluation de la sédation, les réactions de l'animal face à des stimuli tactiles, visuels et auditif. La façon dont ils sont appliqués sur l'animal, est détaillée dans le **tableau 6**. La notation de la réponse à ces stimuli est présentée dans le **tableau 7**. Comme dans le protocole de Hamm, l'abaissement de la tête est retenu comme un paramètre d'appréciation de la sédation.

Pour cela, ils mesurent la distance du sol au menton avant la sédation, font une marque sur le travail et la prennent comme référence. Au cours de la sédation, la distance mesurée est rapportée à la référence pour en déduire un pourcentage d'abaissement de la tête.

L'ataxie est aussi pour Clarke un paramètre fiable pour apprécier la sédation et la façon dont elle est notée est explicitée dans le **tableau 8**.

Tableau 6 : Méthode d'application des différents stimuli d'après Clarke et al. (1991)

STIMULUS	METHODE D'APPLICATION
Tactile 1	Pression avec un stylo sur la bande coronaire d'un antérieur
Tactile 2	Pression avec un stylo sur la bande coronaire d'un postérieur
Tactile 3	On chatouille l'intérieur du cartilage de l'oreille
Visuel	On laisse tomber un tissu devant la tête du cheval
Auditif	On frappe des mains devant le cheval

Tableau 7 : Notation de la réponse à différents stimuli d'après Clarke et al. (1991)

NOTE	STIMULATION TACTILE	STIMULATION VISUELLE ET AUDITIVE
3	La réponse est marquée et rapide (mouvement d'un membre ou coup de tête). L'anticipation de l'animal à la manipulation rend le test difficile à accomplir.	L'animal donne souvent un coup de tête et s'éloigne violemment du stimulus.
2	La réponse est obtenue lentement à la suite d'un stimulus plus intense.	Réponse précise et déterminée, mais l'animal ne tente pas de s'éloigner
1	La réponse est difficile à obtenir et elle est seulement provoquée par une stimulation prolongée.	L'animal ne donne qu'une réponse modérée.
0	Aucune réponse	Aucune réponse

Les notes des réponses au toucher sont additionnées pour donner la note globale de toucher sur neuf. Les notes en réponses aux stimuli visuels et auditifs sont additionnées pour donner la note globale audio-visuelle sur six. Plus la note finale est faible et meilleure est la sédation, contrairement aux échelles de notation de Taylor et de Hamm.

Tableau 8 : Evaluation du degré d'ataxie d'après Clarke et al. (1991)

NOTE	DEGRE D'ATAXIE	ATTITUDE DE L'ANIMAL
0	Nulle	L'animal ne présente aucune modification de l'équilibre.
1	Légère	L'animal est stable mais il présente quelques tremblements.
2	Modérée	L'animal tremble et s'appuie sur les murs de son box.
3	Profonde	L'animal tremble, vacille, fléchit les antérieurs ou croise les postérieurs.

L'évaluation de la réponse à l'environnement est la plus complète car elle intègre les trois stimuli tactiles, auditifs et visuels, avec prédominance pour la réponse au toucher.

Cette évaluation tient compte aussi de l'attitude de l'animal, en notant l'abaissement de la tête et l'ataxie. Ce protocole est donc plus complet, car il prend en compte un plus grand nombre de facteurs pour décrire la sédation. La notation de la réponse aux stimuli et à l'ataxie est plus précises et plus objectives. Par contre, ce protocole est difficile à reproduire compte tenu du temps et du personnel qu'il exige.

4. Evaluation de la sédation selon England et al. (1992)

England et al. en (1992), établissent un protocole légèrement différent de celui de Clarke sur la façon d'appliquer le stimulus tactile. Au lieu de stimuler les antérieurs et les postérieurs comme Clarke et al. (1991), ils appliquent une pression au stylo sur la bande coronaire à l'intérieur et à l'extérieur des antérieurs. Cela supprime le risque pour l'opérateur de manipuler les postérieurs qui peuvent être hyperesthésiques sous l'effet de la sédation.

5. Comparaison des différents protocoles d'évaluation de la sédation

La comparaison des différents protocoles qui évaluent la sédation est résumée dans le **tableau 9**. Les critères retenus pour comparer les protocoles sont le nombre de paramètres qui décrivent la sédation, la façon de noter ces paramètres et la facilité à reproduire le protocole en clinique.

Tableau 9 : Comparaison des différents protocoles d'évaluation de la sédation

AUTEURS	TAYLOR ET AL. (1990)	HAMM ET AL. (1991)	CLARKE ET AL. (1991) ENGLAND ET AL. (1992)
Nombre de paramètres de sédation	2 tactiles 1 visuel Aucun paramètre d'attitude	1 visuel 1 auditif Abaissement de la tête et l'ataxie	2 tactiles 1 auditif et 1 visuel Pourcentage d'abaissement de la tête et l'ataxie
Notation des paramètres de sédation	Très subjective	Précise pour les paramètres environnementaux mais subjectifs pour l'ataxie	Très précise pour les paramètres environnementaux et d'attitude
Capacité à reproduire le protocole	Facile	Moins facile	Difficile

D'autres protocoles comme celui de Kathy *et al.* en (1986), se fondent uniquement sur l'attitude de l'animal et sa facilité à le manipuler, ce qui permet d'évaluer l'ataxie dynamique qui n'a pas été prise en compte dans les protocoles détaillés précédemment. Mais son protocole ne tient pas compte de la réponse de l'animal à différents stimuli environnementaux. Le nombre de paramètres d'évaluation de la sédation semble donc insuffisant. De plus, la notation des réponses semble très subjective et le manque de détails dans le descriptif de mise en œuvre, rend difficile la reproduction de ce protocole en clinique. Jochle et Hamm en (1986) prennent en compte l'attitude de l'animal par la mesure de l'abaissement de la tête, l'abaissement de la lèvre inférieure et la facilité de manipulation.

Ils évaluent la capacité du cheval à sauter un obstacle. Comme paramètre environnemental, ils ne prennent en compte que la stimulation auditive, ce qui semble insuffisant pour décrire correctement la sédation.

Conclusion sur la sédation

La sédation diminue les réactions locomotrices et isole l'animal de son environnement, ce qui facilite la réalisation d'actes diagnostiques et thérapeutiques. L'utilisation de sédatifs en prémédication potentialise les effets des anesthésiques généraux, permettant de diminuer leur dose, ce qui limite les risques. L'animal répond mieux à la tranquillisation, lorsqu'il est induit dans un environnement calme.

Les interventions debout sont réalisables grâce à une contention physique et une contention chimique, assurée par l'association d'un sédatif et d'un analgésique. Cela diminue les risques liés à une anesthésie générale, limite le coût, le temps opératoire et le temps de récupération post chirurgicale. Les interventions debout sont toutefois, plus difficiles et plus dangereuses pour le chirurgien.

La sédation est contre indiquée si l'animal présente une affection neurologique non identifiée, des troubles cardiovasculaires ou une détresse respiratoire. Le vétérinaire est tenu de respecter les bonnes pratiques de prescription s'appliquant aux sédatifs, afin de dégager sa responsabilité en cas de contrôle positif au dopage.

Deux critères sont à retenir pour évaluer la sédation chez le cheval : l'attitude et la réponse aux stimuli environnementaux. L'attitude du cheval sédaté s'évalue par un abaissement de la tête, des paupières et de la lèvre inférieure. L'ataxie est à prendre en compte en raison des risques engendrés par une chute. L'autre critère pour évaluer la sédation est la diminution de la réponse aux stimulations tactiles principalement, mais aussi auditives et visuelles.

II. LES AGENTS DISPONIBLES ET LES ASSOCIATIONS

Les agents recherchés pour réaliser des chirurgies debout, doivent être avant tout sédatifs et analgésiques. Selon le type d'intervention, l'importance relative de la sédation par rapport à l'analgésie peut varier. Les agents doivent être si possibles réversibles et leurs effets modulables. Les effets secondaires des agents administrés, qui ne sont pas souhaités pour la chirurgie debout sont avant tout, un impact cardiorespiratoire néfaste mais aussi une myorelaxation et des effets cumulatifs. Nous aborderons chaque groupe d'agents en étudiant tout d'abord, l'aspect pharmacologique qui développera les effets recherchés, les effets non désirés et la pharmacocinétique ; puis nous développerons l'aspect clinique qui précisera les indications, les contre-indications, les précautions d'emploi et les doses recommandées. Enfin, les avantages et les inconvénients principaux de chaque groupe, seront classés par ordre d'importance dans un tableau récapitulatif. Les groupes d'agents qui trouvent une application dans la réalisation de chirurgies debout sont les neuroleptiques, les benzodiazépines, les alpha-2 agonistes et les opioïdes.

A. Les neuroleptiques

Un seul neuroleptique est utilisé chez le cheval, il s'agit de l'acépromazine (CALMIVET ND, VETRANQUIL ND) qui fait partie de la famille des phénothiazines.

1. Etude pharmacologique

a. Sédation

La sédation est obtenue principalement par une inhibition centrale de la transmission dopaminergique. L'effet est dose-dépendant, jusqu'à un plateau où des doses plus importantes n'augmentent plus la sédation, mais prolongent sa durée d'action et augmentent les effets secondaires (Walsh (2003) ; Muir (1991)). La réduction de l'activité locomotrice est dose-dépendante et lorsqu'on augmente la dose, une immobilité, une rigidité et des tremblements musculaires apparaissent (Muir (1991)).

b. Effets cardiovasculaires

L'acépromazine est un antagoniste des récepteurs adrénergiques α_1 , ce qui provoque une vasodilatation pouvant entraîner une hypotension associée à une tachycardie réflexe. Cette activité est en partie dose-dépendante (Muir (1991) ; Walsh (2003) ; Lerche *et al.* (1992)).

L'acépromazine entraîne peu de modifications de la fonction cardiaque. Certains auteurs attribuent aux phénothiazines un effet antiarythmogène par une action « quinidine like » hypothétique, mais cette propriété n'a jamais été démontrée chez le cheval (Muir (1991) ; Le Blanc (1991)).

c. Effets respiratoires

L'acépromazine entraîne une faible dépression des centres respiratoires bulbaires. La fréquence respiratoire diminue, mais le volume courant augmente, ce qui maintient la fonction respiratoire. Les gaz sanguins et le pH sont très légèrement modifiés. Par contre sous acépromazine, la sensibilité au CO₂ du centre respiratoire diminue, ce qui peut majorer la dépression respiratoire, induite par les anesthésiques généraux (Muir (1991) ; Hubbell et Muir (1998)).

d. Prolapsus du pénis

Chez les mâles, un prolapsus du pénis peut apparaître, dû à une relaxation du muscle rétracteur du pénis, mais le mécanisme reste inconnu (Muir (1991)). L'effet et la durée sont dose-dépendants selon Le Blanc (1991) et Hubbell et Muir (1998), alors que Muir en (1991), pense que l'effet est imprévisible, indépendant de la dose et peut même apparaître après la sédation. Cet effet peut durer 4 à 6 heures, voir occasionnellement plus longtemps chez l'entier (Walsh (2003)). Par contre, tous s'accordent à dire que la paralysie du muscle rétracteur du pénis est trop rare pour en faire une contre indication chez les mâles. Le Blanc en 1991, rapporte une étude de Guerring datant de 1981, sur le priapisme lié à l'administration d'acépromazine, à la dose de 0,03 à 0,1 mg/kg chez 2000 chevaux mâles. La paralysie du pénis survient dans 0,5% des cas, uniquement chez des étalons et à la dose la plus forte. Il a été décrit des cas de paralysie du pénis chez des hongres, mais il est admis que la fréquence est plus élevée chez des entiers. Pour limiter les complications engendrées par un prolapsus pénien ; il faut avertir le propriétaire avant de tranquilliser l'animal, lui protéger le pénis pour limiter les blessures et employer des petites doses ou un autre sédatif chez les étalons de valeur

(Le Blanc (1991) ; Walsh (2003)).

e. Autres effets

L'acépromazine n'induit pas d'ataxie selon Walsh (2003) ou des manifestations très variables selon Muir (1991). Son utilisation peut modifier les résultats de certains examens complémentaires comme l'hématocrite et les protéines totales sanguines qui sont tous les deux diminués, par une hémodilution en réponse à l'hypotension et par la diminution de la contraction splénique (alpha1 dépendante) (Muir (1991); Hubbell et Muir (1998)). D'autre part, une hyperglycémie transitoire peut apparaître, suite à une libération d'adrénaline, en réponse à l'hypotension (Hubbell et Muir (1998)). Aux doses recommandées, les sécrétions et la motilité intestinales sont faiblement diminuées, mais cela n'a pas été étudié chez le cheval (Muir (1991)). Enfin, elle posséderait une action anti-ADH (vasopressine), mais cela n'a pas été non plus prouvé dans l'espèce équine (Muir (1991)).

f. Pharmacocinétique

Le pic d'action se produit entre 20 et 30 minutes après l'injection en IV et il est important de ne pas déranger le cheval pendant cette période, afin qu'il réponde le mieux possible à la sédation. C'est un produit qui a une action longue, variant de 6 à 10 heures, selon la dose et la voie d'administration (Walsh (2003)).

Les phénothiazines sont métabolisées dans le foie, avant d'être éliminées par les reins. Les principales voies métaboliques sont des hydroxylations et des glucuroconjugaisons. La demi-vie d'élimination de l'acépromazine est supérieure à 3 heures et ses métabolites peuvent être retrouvés dans l'urine 3 jours après l'administration selon Muir (1991) ou 4 jours selon Le Blanc (1991). L'élimination peut être plus longue chez le poulain du fait de son immaturité hépatique. Les phénothiazines stimulent les enzymes microsomiales et le cytochrome P450, ce qui peut influencer le métabolisme d'autres molécules administrées conjointement (Muir (1991)).

2. Etude clinique

a. Indications

Les effets sédatifs obtenus rendent cette molécule intéressante pour :

- Le transport grâce à sa longue durée d'action.
- La réalisation d'un examen clinique éventuellement suivi d'examens complémentaires non douloureux.
- La prémédication lors d'une anesthésie générale.

b. Posologie

Les doses recommandées varient selon la profondeur de la sédation désirée. Les doses d'acépromazine conseillées, par voie IV (intraveineuse) sont de 0,05 à 0,1mg/kg. Certains auteurs préconisent des dosages moins élevés, de 0,02 à 0,08 mg/kg selon Muir en (1991) ou de 0,001 à 0,03 mg/kg selon Walsh en (2003). On peut doubler la dose pour une utilisation par voie IM (intramusculaire) et pour une utilisation en PO (peros), une dose de 0,5mg/kg produit l'effet d'une dose de 0,1mg/kg par voie IV.

La profondeur et la durée de l'effet attendu sont variables selon l'individu. En effet, la réponse attendue est satisfaisante et prévisible dans 75% des cas selon Brownlow et Hutchins (1991) et dans 60 à 70% des cas selon Muir (1991).

c. Contre indications

D'après l'analyse des propriétés de l'acépromazine, il faudra éviter son utilisation lors :

- D'un déficit cardiovasculaire avec une hypotension ou une hypovolémie.
- D'un déficit neurologique non identifié.

d. Précautions d'emploi

Lorsque l'acépromazine est utilisée pour la sédation, il faudra faire attention :

- Au sexe de l'animal. Chez les entiers, elle peut induire une paralysie éventuelle du pénis, il est donc recommandé d'utiliser des doses plus faibles ou de changer d'agents sédatifs.
- En cas de stress préexistant, qui peut majorer l'hypotension induite par l'acépromazine. On réduira alors les doses dans ce cas.
- Au temps d'attente chez les chevaux de compétition. L'épreuve sera autorisée une semaine après l'administration d'acépromazine.
- A l'âge de l'animal. Un jeune cheval peut mettre plus de temps à éliminer le produit à cause de son immaturité hépatique.

En conclusion, l'acépromazine présente des avantages et des inconvénients qui sont résumés dans le **tableau 10**.

Tableau 10 : Avantages et inconvénients de l'acépromazine

AVANTAGES	INCONVENIENTS
1) Faible coût	1) Non analgésique
2) Effet sédatif dose dépendant	2) Non antagonisable
3) Peu d'effets cardiaques	3) Paralysie possible du pénis
4) Peu d'effets respiratoires	4) Hypotenseur
5) Peu d'effets ataxiques	5) Latence longue
	6) Effet plateau sur la sédation

B. Les benzodiazépines

La molécule la plus utilisée en clinique équine est le diazépam (VALIUM ND), le midazolam (HYPNOVEL ND) l'est plus rarement.

1. Etude pharmacologique

a. Sédation

Les benzodiazépines exercent une action GABA (Acide gamma amino butyrique) agoniste (neurotransmetteur inhibiteur du SNC) qui peut entraîner une faible sédation. Des réactions d'excitations, probablement liées à « une désorientation », sont parfois observées, aussi ces molécules ne sont jamais utilisées seules chez le cheval adulte.

b. Myorelaxation

Le diazépam, par son action GABA agoniste centrale, entraîne une myorelaxation. Cet effet GABA agoniste est sans doute corrélé à l'effet antiépileptique du diazépam.

Il est principalement utilisé en association avec la kétamine lors de l'induction d'anesthésie générale. Sinon, le diazépam peut être employé lors de crises convulsives chez le poulain, alors que chez l'adulte, les alpha-2 agonistes ou le GGE sont plus indiqués en première intention.

c. Effets secondaires

Les effets cardiorespiratoires engendrés par une administration de diazépam aux doses thérapeutiques sont négligeables, ce qui rend son utilisation sûre (Muir (1991)). Le principal effet secondaire qui peut être gênant, lors de chirurgie debout, est l'ataxie qui apparaît au-delà de la dose de 0,14 mg/kg et qui peut aller jusqu'au couchage de l'animal. Des réactions d'excitations paradoxales peuvent parfois apparaître.

d. Pharmacocinétique

Les benzodiazépines sont métabolisées dans le foie, avant d'être éliminées dans les urines. Leur demi-vie est variable, puisqu'elle se situe entre 6 et 22 heures, ce qui est supérieur à la durée des effets cliniques. Cela indique, que des doses répétées induisent un effet cumulatif (Muir (1991)).

2. Etude clinique

a. Indications

D'après les propriétés des benzodiazépines, il peut être intéressant de les utiliser :

- Lors de l'induction d'une anesthésie générale, associées à la kétamine.
- Lors de crises convulsives chez le poulain en première intention (Muir (1991) ; Hubbell et Muir (1998)).

b. Posologie

Le diazépam est principalement utilisé en association avec d'autres sédatifs pour renforcer la myorelaxation, à la dose de 0,02 à 0,1mg/kg par voie IV. Les posologies chez le poulain peuvent être largement augmentées lors de crises convulsives.

Les effets du diazépam peuvent être antagonisés par le flumazénil (ANEXATE ND). Son administration chez le chien et le chat entraîne une réversion rapide de la sédation et de la myorelaxation, mais l'utilisation clinique du flumazénil chez le cheval, n'a pas été encore étudiée.

c. Contre indication

L'ataxie est la seule contre indication à l'administration de diazépam.

d. Précautions d'emploi

L'effet cumulatif apparaît lors d'administrations trop rapprochées de diazépam, ce qui a pour conséquence une prolongation des effets. Lors de crises convulsives chez un cheval adulte, l'utilisation du diazépam est déconseillée, à cause des réactions paradoxales d'excitations qui peuvent apparaître. Les avantages et les inconvénients du diazépam sont résumés dans le **tableau 11**.

Tableau 11 : Avantages et inconvénients du diazépam

AVANTAGES	INCONVENIENTS
1) Myorelaxant	1) Excitation possible
2) Anticonvulsivant	2) Non analgésique
3) Peu d'effets cardiaques	3) Ataxie sévère
4) Peu d'effets respiratoires	4) Peu sédatif
5) Index thérapeutique large	

C. Les alpha-2 agonistes

Ce sont les molécules les plus utilisées en anesthésie équine car elles possèdent des propriétés sédatives, analgésiques et myorelaxantes. Les alpha-2 agonistes disponibles pour une utilisation chez le cheval sont : la xylazine, le détomidine, et la romifidine.

1. Etude pharmacologique

a. Sédation

La sédation est obtenue par la liaison aux récepteurs alpha-2 dans le système nerveux central, ce qui a pour effet de diminuer la libération de noradrénaline, principal neurotransmetteur du système orthosympathique. L'effet sédatif est dose-dépendant, jusqu'à l'atteinte d'un plateau, au-delà duquel, une augmentation de la dose induit une prolongation de la sédation, avec une augmentation des effets secondaires.

L'attitude de l'animal sous alpha-2 agonistes est typique et se manifeste par un abaissement de la tête, une fermeture des paupières, un abaissement de la lèvre inférieure et une relaxation du pénis. Rapidement le cheval devient instable, voir ataxique et se désintéresse de son environnement, mais il peut être réveillé par des stimuli, surtout tactiles et taper subitement, avec précision et sans retenue (England et Clarke (1996) ; Walsh (2003) ; Muir (1991) ; Hubbell et Muir (1998) ; England *et al.* (1992) ; Clarke *et al.* (1991)).

L'emploi de doses plus faibles d'alpha-2 agonistes, permet d'obtenir un effet anxiolytique comme avec les benzodiazépines, probablement par une modification de la transmission sérotoninergique (England et Clarke (1996)).

b. Analgésie

La liaison aux récepteurs alpha-2 centraux, entraîne une analgésie par un mécanisme qui n'est pas encore connu précisément (Muir (1991)). Les alpha-2 agonistes exercent une effet analgésique synergique avec les opioïdes, qui pourrait s'expliquer par la libération en commun, d'une protéine G qui hyperpolariserait les neurones impliqués dans la nociception, via l'ouverture de canaux au potassium (Hellyer *et al.* (2003)).

La relation dose-effet antalgique suit la même évolution que la sédation, sauf que la dose antalgique de départ est plus élevée et que le plateau est atteint plus rapidement (England et Clarke (1996) ; Walsh (2003)).

Les alpha-2 agonistes, notamment la xylazine, ont prouvé leur efficacité sur des douleurs superficielles, profondes et viscérales, induites expérimentalement, selon la méthode décrite par Pippi et Lumb en 1979. Kalpravidh *et al.* en 1984, en utilisant le même modèle, confirment les propriétés analgésiques superficielles et viscérales de la xylazine. Muir et Robertson en 1985, avec le même modèle, mais une évaluation différente, confirment les propriétés analgésiques viscérales de la xylazine. Hamm *et al.* en 1995, démontrent que la détomidine est un analgésique superficiel mais pas la romifidine. Moens en 2003, en reprenant le même modèle, confirme ces résultats pour la détomidine, mais montre que la romifidine possède aussi des effets antalgiques (Moens *et al.* (2003)). L'effet analgésique des alpha-2 agonistes est donc difficile à évaluer expérimentalement. Malgré des résultats expérimentaux variables, les alpha-2 agonistes ont démontré leurs propriétés analgésiques en clinique. Par exemple, la xylazine et la détomidine ont prouvé leur efficacité sur

des douleurs de coliques (Walsh 2003 ; Jochle *et al.* (1989)). Mais en clinique, l'effet analgésique des alpha-2 agonistes est parfois difficile à distinguer du manque de réponse aux stimuli douloureux, en relation avec la sédation (England et Clarke (1996) ; Walsh (2003)). De plus, ils peuvent procurer une analgésie régionale lorsqu'ils sont administrés par voie épidurale. L'analgésie est présente pendant plusieurs heures, avec une ataxie moins prononcée que par voie systémique.

c. Effet myorelaxant

Les alpha-2 agonistes procurent une myorelaxation qui s'accompagne d'une ataxie. En comparant avec la xylazine et la détomidine, England et al. en 1992, montrent que la romifidine procure moins d'ataxie. La dose myorelaxante est proche de la dose sédative.

Les alpha-2 agonistes présentent des effets secondaires importants, que le vétérinaire doit prendre en compte pour déterminer le dosage qu'il va utiliser, selon l'indication et de l'état de santé de l'animal. Les principaux effets secondaires engendrés sont la dépression cardiovasculaire et l'ataxie.

d. Effets cardiovasculaires

Ces effets ont clairement été décrits avec la xylazine que nous prendrons comme référence pour les détailler.

d.1. Effets périphériques

La xylazine se lie aux récepteurs alpha-2 périphériques, ce qui déclenche une vasoconstriction, entraînant une diminution de la perfusion tissulaire, délétère sur un tissu lésé, comme lors de coliques (Brownlow et Hutchins (1998)) ou lors de myosites (Freeman *et al.* (2002)). Cette vasoconstriction déclenche une hypertension d'installation rapide (2 à 10 minutes par voie IV), de durée variable (5 à 30 minutes) mais semblant dose-dépendante (Freeman *et al.* (2002)). Des pressions artérielles moyennes supérieures à 200 mmHg ont été observées avec l'emploi d'alpha-2 agonistes, mais sans incidences cliniques. Par contre, l'administration par voie intra musculaire, ne produit pas de phase hypertensive (England et Clarke (1996)).

En réponse à l'hypertension systémique, une bradycardie profonde s'installe en quelques minutes et se prolonge. Le mécanisme d'action précis est complexe et n'a pas encore été déterminé, mais les différentes études s'accordent pour dire que l'effet est dose-dépendant (England et Clarke (1996)). L'utilisation d'anticholinergiques, tels que l'atropine et le glycopyrrolate a été proposée, pour prévenir la bradycardie afin de maintenir le débit cardiaque. Cependant, ces produits bloquent le réflexe vagal protecteur, et l'hypertension systémique induite par les alpha-2 agonistes est majorée. Les conséquences cardiovasculaires de l'utilisation de l'atropine chez le cheval ne sont pas connues (England et Clarke (1996)), et compte tenu des effets dépresseurs classiques des anticholinergiques sur la motilité intestinale, leur utilisation est controversée (Walsh (2003)).

Parallèlement à la bradycardie, l'apparition de blocs de conduction est fréquente. Le bloc atrio-ventriculaire, notamment le BAV 2 est le plus courant, bien qu'il puisse y avoir un bloc sino-atrial, voire plus rarement l'existence de ces deux types de blocs sur le même animal. Les blocs de conduction apparaissent principalement lors des premières minutes qui suivent l'injection, lorsque la bradycardie est la plus importante. Ils disparaissent avec la remontée de la fréquence cardiaque (England et Clarke (1996)). L'emploi d'alpha-2 agoniste entraîne une chute significative du débit cardiaque, d'installation rapide et de façon durable. Freeman a démontré qu'une administration de romifidine, à la dose de 40 µg/kg, entraînait une diminution du débit cardiaque, de près de 40%

pendant 30 minutes. La diminution du débit cardiaque est principalement due à la bradycardie, car le volume d'éjection reste quasiment constant (Freeman *et al.* (2002)).

d.2. Effets centraux

La xylazine après avoir passé la barrière hémato-encéphalique, se lie aux récepteurs alpha-2 centraux. La conséquence est une diminution de la libération de noradrénaline à l'origine d'une baisse du tonus sympathique. L'effet engendré est une vasodilatation qui entraîne une hypotension qui suit l'hypertension systémique. Cette phase hypotensive dure pendant plus de 2 heures avec une administration de romifidine. (England et Clarke (1996) ; Walsh (2003) ; Muir (1991) ; Hubbell et Muir (1998)).

e. Effets respiratoires

Les alpha-2 agonistes dépriment le centre de la respiration, occasionnant une bradypnée et une diminution du volume courant.

L'effet est dose-dépendant et semble être le même pour tous les alpha-2 agonistes, bien qu'aucune étude ne les compare sur cet effet (England et Clarke (1996)). La bradypnée est l'effet le plus fréquemment observé, mais parfois pour des raisons inconnues, une hyperventilation peut apparaître, puis s'arrêter spontanément (Walsh (2003) ; England et Clarke (1996)).

Les pressions partielles artérielles en oxygène et en dioxyde de carbone varient faiblement sous l'influence des alpha-2 agonistes. Les études s'accordent pour dire que la dépression respiratoire causée, entraîne une légère diminution de la PaO₂ et une discrète augmentation de la PaCO₂. Par contre, selon les agents, les doses et les protocoles choisis, les résultats sont significatifs ou non (England et Clarke (1996)).

L'abaissement de la tête induit par la sédation aux alpha-2 agonistes, peut entraîner des signes d'obstruction des voies respiratoires hautes. Ces signes peuvent se manifester par des bruits de ronflements ou « snoring », résultant probablement d'un œdème de la muqueuse nasale par congestion, dû à l'abaissement de la tête. D'autre part, l'animal placé dans un travail, peut appuyer sa tête lourdement sur la porte, jusqu'à obstruction de la trachée.

Ceci peut être évité, en soutenant la tête de l'animal pendant la sédation (Walsh (2003) ; England et Clarke (1996)). L'obstruction des voies respiratoires hautes peut aussi être due à une relaxation du larynx et des nasaux (Muir (1991) ; Hubbell et Muir (1998)).

Les alpha-2 agonistes dépriment le réflexe de toux, ce qui augmente le risque de fausse déglutition. En conséquence, il faudra être vigilant lors de sondage gastrique ou lors du réveil d'une intervention chirurgicale sur les cornets nasaux ou le larynx (Muir (1991)).

f. Autres effets

Les alpha-2 agonistes augmentent la diurèse de façon différée, en moyenne 30 à 60 minutes après l'injection. Le mécanisme s'explique par un effet osmotique dû à la glycosurie qu'ils induisent, et par l'inhibition de la sécrétion de vasopressine (Muir (1991) ; England et Clarke (1996) ; Walsh (2003)).

Ces molécules aux doses recommandées, diminuent la motilité et les sécrétions gastro-intestinales de façon mineure mais parfois prolongée (England et Clarke(1996) ; Walsh (2003) ;

Hubbell et Muir (1998)). Lors de coliques, les bruits digestifs sont le plus souvent déjà diminués, donc on préférera employer des doses peu élevées qui ont une action courte et faible sur la motilité intestinale. Sur le plan pratique, la xylazine pour son action courte peut convenir alors que la détomidine est réservée lors de douleurs plus sévères, avec le risque d'un iléus en cas d'administrations répétées (Perrin (1999)).

Les alpha-2 agonistes augmentent la tonicité utérine par une action directe sur les récepteurs utérins, mais aucun avortement suite à leur utilisation n'a été décrit (England et Clarke (1996) ; Muir (1991)). L'utilisation de la détomidine par Lukkanen en 1997, chez des juments en fin de gestation, est sans effet apparent sur la mise bas (Walsh (2003)). Une relaxation du pénis est parfois observée ou très occasionnellement une érection, suivie d'une éjaculation sur certains entiers. L'effet n'est pas dose-dépendant et aucun cas de paralysie du pénis comme avec l'acépromazine, n'a été rapporté avec les alpha-2 agonistes (England et Clarke (1996)). Ces molécules induisent fréquemment une sudation (Muir (1991)).

Des réactions d'urticaires limitées et qui ne nécessitent pas de traitement ont été décrites après l'injection de détomidine ou de romifidine (England et Clarke (1996)). Dans la plupart des cas, la température corporelle chute après l'administration d'alpha-2 agonistes, mais à haute dose, l'effet inverse peut être observé (Muir (1991) ; England et Clarke (1996)).

Les alpha-2 agonistes induisent une hyperglycémie par une action directe sur le pancréas, en diminuant la sécrétion d'insuline (England *et al.* (1991) ; Walsh (2003) ; Hubbell et Muir (1998)). L'effet dure en moyenne 3 heures (Muir (1991)). L'hématocrite chute à cause d'une diminution de la contraction splénique et d'une hémodilution, en réponse à l'hypotension d'origine centrale, induite par les alpha-2 agonistes. La concentration en protéines totales diminue aussi par ce même mécanisme (Muir (1991)).

g. Pharmacocinétique

Les alpha-2 agonistes sont des agents très lipophiles, donc ils diffusent rapidement dans les tissus. L'effet maximum est atteint rapidement, en moyenne 3 à 5 minutes après une administration intraveineuse et 10 à 15 minutes par voie intramusculaire. La demi-vie de la xylazine, administrée par voie intraveineuse chez le cheval, est de l'ordre de 45 minutes alors que celles de la détomidine et de la romifidine sont supérieures. Les alpha-2 agonistes sont métabolisés dans le foie avant d'être éliminés par voie urinaire (Muir (1991)).

2. Etude clinique

a. Indications

Ces agents utilisés seuls, permettent de faciliter la réalisation de l'examen clinique sur un animal stressé ou algique (Hubbell et Muir (1998)). Ils sont souvent utilisés lors de colique pour examiner l'animal et d'autre part, pour évaluer sa réponse à l'analgésie viscérale procurée, ce qui aide à évaluer la gravité de la colique (Perrin (1999)).

Ils peuvent être utilisés pour aider à la pratique d'examens complémentaires douloureux, comme le sondage naso-oesophagien, l'endoscopie des voies respiratoires, le lavage broncho-alvéolaire ou la palpation trans-rectale (Hubbell et Muir (1998)).

Les alpha-2 agonistes associés aux opioïdes, exercent une action sédatrice et analgésique

puissantes qui sert à la réalisation de chirurgies debout (Hubbell et Muir (1998)).

Enfin ils sont utilisés de manière courante en prémédication d'une anesthésie générale, car ils améliorent l'induction et l'entretien (England et Clarke (1996)). Ils peuvent aussi être administrés, à dose faible (dixième de la dose sédatrice), en phase de réveil, afin d'éviter que le cheval ne se lève prématurément (Lerche *et al.* (1992)).

b. Utilisation

b.1. Doses recommandées

Le **tableau 12** présente les doses recommandées, pour la xylazine, la détomidine et la romifidine.

Tableau 12 : Relation dose- effet- durée pour la xylazine, la détomidine et la romifidine en iv d'après Walsh 2003

MOLECULES	NOM DEPOSE	DOSE EN MG/KG	EFFET	DUREE EN MN
Xylazine	Rompun	1	Sédation analgésie	30
Détomidine	Domosédan	0,01	Sédation légère	30
		0,02	Sédation et analgésie	60
		0,04	Sédation et analgésie profondes	120
Romifidine	Sedivet	0,04	Sédation légère	30
		0,08	Sédation et analgésie	60 à 90
		0,12	Sédation et analgésie profondes	>180

b.2. Préviation des effets

Les alpha-2 agonistes entraînent un effet sédatif plus prévisible que celui de l'acépromazine, ce qui en fait des agents plus fiables. Ils produisent une réponse attendue et satisfaisante dans 80% des cas (Muir (1991)).

b.3. Réversion des effets

Les alpha-2 agonistes présentent l'avantage, d'avoir des effets réversibles par l'utilisation d'antagonistes spécifiques des récepteurs alpha-2 adrénergiques. L'atipamézole (ANTISEDAN ND) possède une AMM pour les carnivores ; il peut, chez le cheval, à la dose de 60 à 120 µg/kg, par voie intraveineuse, entraîner une réversion des effets. Une « resédation » peut se produire, en fonction de la dose d'alpha-2 agoniste administrée, car la durée de vie de l'atipamézole est inférieure à celle de la détomidine. Son utilisation en pratique n'est donc pas recommandée, sauf dans le cas d'une ataxie sévère où le cheval risque de se coucher (Walsh (2003)).

c. Contres indications

Les contres indications à l'emploi des alpha-2 agonistes sont :

- la déshydratation, l'hypovolémie ou l'hypotension.
- l'insuffisance cardiaque.

- l'emploi de sulfamide en association par voie intraveineuse.
- l'association d'alpha-2 agonistes entre eux.
- le dernier tiers de gestation, même si les alpha-2 agonistes ne semblent pas abortifs.

d. Précautions d'emploi

Lorsqu'on utilise des alpha-2 agonistes, il convient d'être prudent en présence :

- d'un animal ataxique.
- d'un animal dans un état de stress intense, car la présence d'une haute concentration sanguine en catécholamines, risque d'augmenter l'amplitude des variations de la pression artérielle engendrées par les alpha-2 agonistes.
- d'un animal prédisposé à une obstruction respiratoire haute.
- d'un jeune animal, car les alpha-2 agonistes semblent être plus dépresseurs respiratoire chez ces sujets (Muir (1991)).

Le résumé des caractéristiques des alpha-2 agonistes est présenté dans le **tableau 13**.

Tableau 13 : Avantages et inconvénients des alpha-2 agonistes

AVANTAGES	INCONVENIENTS
1) Sédation dose-dépendante	1) Bradycardie et hypotension
2) Analgésie dose-dépendante	2) Dépression respiratoire
3) Myorelaxation	3) Ataxie
4) Antagonisables	4) Hyperesthésie des postérieurs
5) Latence faible.	5) Sédation et analgésie avec un effet plateau
6) Effets prévisibles	

D. Les opioïdes

1. Aspects pharmacologiques généraux

a. Définitions

Les opiacés sont les produits naturels dérivés de l'opium comme la morphine, la codéine, la thébaine. Le terme opioïde est le plus global, car il s'applique aux peptides opioïdes endogènes et exogènes, naturels ou synthétiques. Le mot endorphine, est le terme générique pour les trois familles de peptides opioïdes endogènes : les enképhalines, les dynorphines et les β endorphines.

Un effet synergique est une action simultanée de deux médicaments, se traduisant par un accroissement de leurs effets. Un effet synergique additif est une variété de synergie médicamenteuse où l'effet total équivaut à la somme des effets individuels de chaque substance. Un effet synergique potentialisateur ou renforçateur, représente le cas où l'effet total est supérieure à la somme des effets individuels de chaque substance (Kernbaum *et al.* (1998)). Lorsque les molécules A et B exercent un effet synergique par une liaison à un récepteur, on dit qu'ils sont agonistes pour cet effet. On distinguera deux notions : l'affinité qui est la capacité d'un ligand à se fixer à un récepteur et l'activité qui est l'effet produit par la liaison du ligand à son récepteur.

D'autre part, si on prend comme référence la molécule A possédant une activité de 1; la molécule B est qualifiée d'agoniste partiel, si son activité est inférieure à 1. Sinon, la molécule B est qualifiée d'antagoniste compétitif, si son activité est nulle (Brugère (2002 b)).

b. Organisation du système opioïdérique

b.1. Les récepteurs opioïdériques

Les interactions complexes de la morphine avec des médicaments aux propriétés à la fois agonistes et antagonistes comme la nalorphine, ont conduit Marin en 1977, à proposer l'existence de plusieurs classes de récepteurs aux opioïdes. Le clonage moléculaire plus récemment, a isolé trois grandes classes de récepteurs aux opioïdes : mu, delta et kappa (Reisine et Pasternak (1996)).

La morphine peut faire apparaître, soit un syndrome sédatif pouvant aller jusqu'à la narcose, soit au contraire exercer une action stimulante, qui peut atteindre le stade de convulsions. Les effets sédatifs dominent chez l'homme, le chien, le lapin, le cobaye et le rat. L'excitation se manifeste plutôt chez le cheval, le chat, les bovins, les ovins, les caprins et la souris. Il existe aussi des variations de sensibilité à la morphine, car la dose létale n'est pas la même selon les espèces. L'espèce la plus sensible est l'homme, suivi du cheval, alors que le Pika d'afghan est totalement insensible, à des doses de 0.5 g/kg (Brunaud (1986)).

Hellyer *et al.* en 2003 ont étudié par autoradiographie, la répartition des récepteurs mu et kappa dans le système nerveux central du chien et du cheval. Les résultats montrent que la distribution et la densité des récepteurs mu et kappa sont différentes entre ces deux espèces. Par exemple, dans le cortex frontal, le cheval possède majoritairement des récepteurs mu, alors que le chien exprime plutôt des récepteurs kappa. Cela pourrait donc expliquer, les variations de réponses comportementales à la morphine, entre ces deux espèces.

b.2. Les endorphines

b.2.1. Origine

Les endorphines sont des ligands naturels de récepteurs opioïdes. Elles appartiennent à trois familles différentes : les enképhalines, les béta endorphines et les dynorphines. Chaque famille est dérivée d'un polypeptide précurseur et répond à une répartition anatomique caractéristique (Levionnois (2003)). Les béta endorphines et les enképhalines sont les ligands naturels des récepteurs mu et delta tandis que les dynorphines se lient aux récepteurs kappa (Levionnois (2003) ; Cesselin (1986)).

b.2.2. Localisation

Les précurseurs sont localisés principalement dans l'hypothalamus et dans la médullosurrénale. Ils sont également retrouvés dans de nombreux autres organes comme le placenta, les organes génitaux, les poumons, les ganglions du système orthosympathique, les sinus carotidiens et le foie, mais en plus faible quantité. Les endomorphines sont concentrées dans les zones contrôlant le message nociceptif (Levionnois (2003) ; Cesselin (1986)).

b.2.3. Rôles

Ces systèmes opioïdes associant ligands et récepteurs, interviennent dans la modulation du message nociceptif au niveau central et périphérique.

Ils agissent par plusieurs mécanismes, tout d'abord en région pré-synaptique, ils réduisent l'entrée de calcium, nécessaire à la libération de neurotransmetteurs pro-algiques. En région post-synaptique, ils favorisent l'entrée de potassium, déclenchant une hyper polarisation qui bloque la transmission de l'influx nociceptif. Ils peuvent être aussi couplés à des enzymes d'inhibition de l'AMPC, ce qui empêche la transduction du message nociceptif. Enfin en région post-synaptique, ils inhibent l'activité de neurotransmetteurs comme le GABA ou l'acétylcholine, en réduisant l'affinité pour leurs récepteurs respectifs ou en inhibant le processus de transduction. Dans certains tissus, chaque classe de récepteur opioïdes possède son unité de transduction : canal potassique pour les agonistes mu, canal calcique pour les agonistes kappa et adényl cyclase pour les agonistes delta (Roques (1986) ; Levionnois (2003)).

Au niveau périphérique, les récepteurs aux opioïdes sont présents dans les terminaisons des fibres nociceptives A δ et C. Ils inhibent la libération de substances inflammatoires, notamment la substance P, qui déclenche une hyperalgie primaire (Levionnois (2003)). Au niveau médullaire, les récepteurs aux opioïdes sont concentrés dans la corne dorsale dans les couches I, II et V de la substance grise. Par leur action sur les canaux calciques, ils inhibent la libération de la substance P, au niveau pré-synaptique. Ils bloquent également au niveau post-synaptique, l'activité du glutamate, par l'intermédiaire de canaux potassiques (Levionnois (2003)). Enfin au niveau supra-médullaire, les récepteurs aux opioïdes se retrouvent dans les structures impliquées dans l'intégration de la nociception et dans les contrôles descendants qui modulent le message nociceptif. Ils inhibent l'activité du GABA, et favorisent la libération de monoamines (Levionnois (2003)).

b.2.4. Variations interspécifiques

Les endorphines, pourtant proches dans leurs séquences peptidiques dans les différentes espèces, n'ont pas la même activité. A titre d'exemple, la β endorphine du cheval a une activité plus puissante que celle de l'homme, sur un récepteur opioïde donné. Le système opioïdergique est donc présent chez tous les mammifères, mais il existe des différences dans la répartition et la concentration des récepteurs et d'autre part, dans l'activité des endorphines au sein des différents tissus. Ces découvertes permettent d'expliquer en partie, les différences interspécifiques de réponses à la morphine (Cesselin (1986)).

b.3. Propriétés pharmacologiques

b.3.1. Démarche expérimentale

La découverte des endorphines a permis de déterminer le rôle physiologique des différentes classes de récepteur opioïdes. La recherche s'est orientée ensuite vers la synthèse de molécules sélective à chaque classe de récepteur. Les agonistes et les antagonistes sélectif mu ont été obtenus, par une démarche moléculaire, confrontant les caractéristiques structurales des enképhalines, à celles des dérivés morphiniques synthétiques. En effet, l'aptitude d'une molécule à se lier à plusieurs récepteurs, nécessite une adaptabilité conformationnelle. Les conformations sélectives ont été trouvées, grâce à l'IRM et à des calculs de minimisation d'énergie de liaison (conformation la plus stable). Aujourd'hui, des logiciels de calculs d'énergie permettent de modéliser en temps réel et de façon réaliste les changements conformationnels (Rocques (1986)).

b.3.2. Récepteurs mu

Dans notre étude, nous nous limiterons aux trois classes de récepteurs mu, kappa et delta, tout en sachant qu'il existe des sous-types de récepteurs.

Les agonistes mu procurent une analgésie puissante, majoritairement au niveau supra-médullaire mais également possible au niveau médullaire. Ils possèdent aussi des propriétés sédatives mineures, aux doses thérapeutiques. Parmi les effets centraux moins recherchés, les agonistes mu chez le cheval déclenchent à fortes doses, une excitation et une stimulation locomotrice (Combie *et al.* (1981) ; Kamerling *et al.* (1988) ; Pascoe et Taylor (2003) ; Mama *et al.* (1992)). Ils entraînent aussi une euphorie, une dépression respiratoire et un myosis. Parmi les effets périphériques, ils entraînent une diminution du transit digestif, une relaxation utérine et une diminution de la diurèse. Enfin, de façon moins importante, ils stimulent la prise alimentaire, augmentent la libération de prolactine et d'hormone de croissance. Ces effets pharmacologiques sont déclenchés par des mécanismes directs au niveau des récepteurs mu et par des mécanismes indirects, en inhibant de la libération d'acétylcholine et de dopamine (Reisine et Pasternak (1996)).

b.3.3. Récepteurs kappa

Les agonistes kappa exercent une analgésie majoritairement au niveau médullaire, mais également possible au niveau supra-médullaire. Ils possèdent des propriétés de sédation avec moins de stimulation locomotrice que les agonistes mu, mais une ataxie plus prononcée (Kamerling *et al.* (1988) ; Mama *et al.* (1992)).

Ils produisent des effets dysphoriques et psychodysléptiques, c'est à dire une sensation de désorientation et/ou de dépersonnalisation. Ils entraînent aussi une dépression respiratoire, une diminution du transit digestif et un myosis, mais de façon moins importante qu'avec les agonistes

mu. Ils stimulent le centre de la faim et ont un effet diurétique. Par contre, ils n'entraînent pas de modifications hormonales (Reisine et Pasternak (1996)).

b.3.4. Récepteurs delta

Les conséquences de la stimulation des récepteurs delta ne sont pas bien connues. Chez l'animal, les agonistes sélectifs des récepteurs delta, induisent une analgésie médullaire et supra-médullaire, et stimulent l'appétit (Reisine et Pasternak (1996)). A l'heure actuelle, aucun agoniste delta n'est disponible.

Tableau 14 : Affinité et activité des différents opioïdes sur les différentes classes de récepteurs opioïdes d'après Reisine et Pasternak (1996)

GROUPE	MOLECULE	RECEPTEUR MU	RECEPTEUR DELTA	RECEPTEUR KAPPA
Agonistes mu	Morphine	+++	ND	+
	Fentanyl	+++		
	Buprénorphine	P	ND	--
Agonistes kappa	Butorphanol	P	ND	+++
	Nalbuphine	--	ND	++
Antagoniste	Naloxone	---	-	--
Opioides endogène	Enképhaline	++	+++	
	Béta endorphine	+++	+++	
	Dynorphine		++	+++

Légende du tableau 14 :

- + : agoniste
- - : antagoniste
- P : agoniste partiel : agoniste à faible dose et antagoniste à forte dose
- ND : résultats non disponibles.

Tableau 15 : Activité des différents récepteurs opioïdes d'après Reisine et Pasternak (1996).

EFFET	RECEPTEUR
Analgésie	mu, delta, kappa
Sédation	mu, kappa
Euphorie	mu
Psychodysléptiques	kappa
Dépression respiratoire	mu>kappa
Diminution du transit digestif	mu>kappa
Myosis	mu>kappa
Diurèse	kappa
Sécrétion de prolactine	mu
Sécrétion d'hormone de croissance	mu
Inhibition de la libération d'acétylcholine	mu
Inhibition de la libération de dopamine	mu

2. Les agonistes mu

a. La morphine

Il existe maintenant de nombreuses substances ayant des propriétés pharmacologiques semblables à celles de la morphine, mais elle demeure la référence pour les analgésiques (Reisine et Pasternak (1996)).

a.1. Etude pharmacologique

a.1.1. Origine

Elle est obtenue à partir de l'opium extrait des graines vertes du pavot. L'opium contient de nombreux alcaloïdes, mais seuls la morphine, la codéine et la papavérine sont utilisées. La morphine est quantitativement l'alcaloïde de l'opium le plus présent, car elle représente 10% de sa masse (Reisine et Pasternak (1996)).

a.1.2. Analgésie

La morphine provoque une analgésie en se liant aux récepteurs mu, situés au niveau périphérique, médullaire et supra-médullaire. Les mécanismes de l'analgésie sont similaires à ceux développés par les endorphines. L'effet est dose-dépendant et il n'existe pas d'effet plateau, mais la dose utilisable reste limitée par les effets secondaires (Reisine et Pasternak (1996)).

En conditions expérimentales chez le cheval, la morphine à 0,66mg/kg est un bon analgésique superficiel, ce qui signifie qu'elle augmente le seuil de tolérance à l'échauffement, produit par une lampe sur une zone de peau (modèle de Pippi et Lumb 1979). Les études montrent qu'elle est un meilleur analgésique superficiel que le butorphanol (agoniste kappa) à 0,022mg/kg (Kalpravidh *et al.* (1984 b)). Chez le cheval, une dose de 0,1 mg/kg par voie IV, procure une analgésie légère et on peut augmenter jusqu'à 0,6mg/kg, pour avoir une analgésie très puissante. Au-delà de ces doses, des effets secondaires, comme la stimulation locomotrice ou la dépression respiratoire apparaissent (Mircica *et al.* (2003)).

Afin d'augmenter l'effet analgésique de la morphine, sans avoir ses effets secondaires, on peut l'utiliser par d'autres voies d'administration. Par exemple, son administration en périurale permet une analgésie segmentaire durable et puissante, sans perte sensitive ou motrice, avec peu d'effet sur le système nerveux autonome, mais des effets systémiques peuvent quant même être présents. L'étendue de la région désensibilisée à la douleur est fonction de la dose de morphine administrée. Une autre alternative aux effets systémiques de la morphine, est son utilisation en intra-articulaire, pour ses propriétés analgésiques périphériques, cette voie d'administration reste encore peu répandue mais semble prometteuse (Levionnois (2003)).

a.1.3. Sédation et stimulation locomotrice

La morphine à la dose de 0,12mg/kg, reste faiblement sédatrice chez le cheval. Une stimulation locomotrice apparaît lors de l'augmentation des doses. Cet effet se manifeste par une agitation, des balancements du corps, des mouvements de tête et une marche incontrôlable dans le box. Cet effet est dose-dépendant, jusqu'à un plateau, à la dose de 2,4mg/kg, où la morphine, provoque une immobilité et une ataxie. Combie *et al.* (1981) ; Kamerling *et al.* (1988) ; Nolan *et al.* (1994) ; Pascoe et Taylor (2003) ont étudié la stimulation locomotrice induite par les agonistes mu. On a

longtemps pensé que le mécanisme était lié à une libération de dopamine, car l'acépromazine, antagoniste dopaminergique non sélectif, bloquait les effets locomoteurs des agonistes mu. Mais récemment, il a été montré que l'administration d'antagonistes dopaminergiques sélectifs et d'alfentanyl, un agoniste mu, provoque une excitation locomotrice, supérieure à celle induite par l'alfentanyl seul. De plus, les alpha-2 agonistes bloquent eux aussi les effets locomoteurs des agonistes mu (Pascoe et Taylor (2003)). La stimulation locomotrice est le principal effet secondaire de la morphine qui limite son utilisation chez le cheval (Mircica *et al.* (2003)).

a.1.4. Dépression respiratoire

Les agonistes mu entraînent une dépression centrale, au niveau des centres respiratoires du tronc cérébral et périphérique, au niveau des récepteurs carotidiens, en diminuant la sensibilité au CO₂. La stimulation hypoxique des chémorécepteurs carotidiens est conservée sous morphine, donc l'administration d'O₂ bloque ce réflexe protecteur et peut favoriser l'apparition d'apnées (Reisine et Pasternak (1996)). La dépression respiratoire est dose-dépendante et ne possède pas d'effet plateau (Romagnoli et Keats (1980) ; Klepper *et al.* (1986)).

Aux doses thérapeutiques, chez le cheval, les agonistes mu sont peu déprimeurs respiratoires (Muir (1991) ; Walsh (2003)). Mais chez un cheval déjà tranquilisé ou anesthésié, l'effet déprimeur respiratoire est à prendre en compte si on administre de la morphine (Muir (1991)). Les opioïdes aux doses thérapeutiques dépriment le réflexe de toux par une action directe sur les centres médullaires. Il n'y a cependant pas de relation obligatoire entre la dépression respiratoire et la suppression du réflexe de toux (Reisine et Pasternak (1996) ; Muir (1991)).

a.1.5. Dépression cardiovasculaire

La morphine, aux doses analgésiques, provoque chez l'homme une dépression cardiovasculaire légère qui se manifeste par une vasodilatation puis une hypotension systémique. Le mécanisme s'explique en partie, par une libération d'histamine. Les effets sur le myocarde ne sont pas marqués chez un individu normal, mais chez les patients atteints d'infarctus aigu du myocarde, l'hypotension engendrée par la morphine, peut être plus importante (Reisine et Pasternak (1996)). Chez le cheval, l'hypotension n'est pas rapportée comme un effet secondaire majeur. Il convient de rester prudent et on recommande une administration en intraveineuse lente (Levionnois (2003)).

a.1.6. Ralentissement du transit

La morphine diminue la motricité intestinale mais, employée aux doses thérapeutiques, elle n'augmente pas le risque d'iléus (Reisine et Pasternak (1996)). Lors d'anesthésie générale, l'utilisation de 0,12 mg/kg de morphine, n'augmente pas l'incidence d'iléus post-opératoire (Mircica *et al.* (2003)). De plus, lors de colique, les morphiniques sont utilisés en association avec des alpha-2 agonistes pour obtenir une analgésie majeure, malgré des répercussions sur la motricité intestinale (Perrin (1999)). Le ralentissement du transit ne constitue donc pas une contre indication à l'emploi de la morphine.

a.1.7. Tolérance

La tolérance de l'organisme à certains toxiques est la capacité de supporter des doses croissantes du produit considéré pour obtenir les mêmes effets ; le sujet demeurant sensible à un excès relatif. Si l'administration du produit est interrompue pendant un certain temps, il y a retour à la sensibilité initiale. Pour les opioïdes la tolérance s'accompagne d'une élévation des doses létales (Kernbaum *et al.* (1998)). La tolérance à la morphine peut être bloquée par des antagonistes des récepteurs

NMDA et par des inhibiteurs de l'enzyme de synthèse du monoxyde d'azote, sans suppression de l'analgésie. Par contre, ces agents sont inefficaces sur la tolérance aux agonistes kappa (Reisine et Pasternak (1996)).

a.1.8. Dépendance

La dépendance est l'ensemble des phénomènes psychiques et physiques qui rendent après un temps d'utilisation variable, certains médicaments indispensables à l'équilibre physiologique du patient. Psychodépendance et physico-dépendance ne sont pas toujours associées (Kernbaum *et al.* (1998)). Lors de l'arrêt brutal de la prise de ces médicaments, on observe un syndrome de sevrage. Après une utilisation répétée, pour prévenir ce syndrome, il faut diminuer les doses de 50% sur quelques jours (Kernbaum *et al.* (1998)). La dépendance peut être diminuée, par les mêmes traitements agissant sur la tolérance (Reisine et Pasternak (1996)). Ces effets sont peu étudiés chez le cheval, mais sont à considérer comme rares, dans le cadre des indications recommandées, aux dosages usuels.

a.1.9. Pharmacocinétique

La morphine administrée par voie IV, a une demi-vie plasmatique, de 2 à 4 heures. Son élimination est principalement hépatique et partiellement rénale. 90% de la dose initiale sera éliminée dans les premières 24 heures, puis, la cinétique d'élimination ralentie. La morphine reste détectable dans le sang pendant seulement 48 heures, par contre, elle reste dosable dans les urines, jusqu'à 6 jours après une injection intraveineuse, à la dose de 0,1mg/kg (Levionnois (2003)).

a.2. Etude clinique

La morphine est un analgésique puissant mais elle possède de nombreux effets secondaires comme l'hyperactivité locomotrice et la dépression respiratoire lorsqu'on augmente les doses. Pour ces raisons elle est donc rarement employée seule. Ses propriétés sédatives et analgésiques sont renforcées par l'association d'alpha-2 agonistes, afin de procurer une sédation-analgésie puissante, avec peu d'effets secondaires. Elle peut aussi être utilisée en péridurale, si l'indication le permet, avec peu d'effets secondaires. Elle possède une AMM en médecine humaine mais pas en médecine vétérinaire. A cause de son fort potentiel addictogène son usage est très contrôlé.

a.2.1. Indications

La morphine est utilisée principalement pour une :

- Analgésie per ou post-opératoire.
- Sédation-analgésie, en association avec les alpha-2 agonistes pour les interventions debout.
- Analgésie péridurale, associée à une sédation pour les interventions debout sur l'appareil uro-génital.
- Analgésie intra-articulaire en per ou post-opératoire, lors d'arthroscopie ou d'ostéosynthèse articulaire.

a.2.2. Contre-indications

Sur un animal excité, l'utilisation de morphine en voie intraveineuse est fortement déconseillée.

a.2.3. Précautions d'emploi

- Dans le dernier tiers de gestation et pendant l'allaitement, la morphine est déconseillée, en raison du risque de dépression respiratoire et de syndrome de sevrage chez le jeune.
- La dépression respiratoire est à prendre en compte sur un animal sédaté ou anesthésié. Le dosage devra donc être adapté.
- Il est recommandé de ne pas administrer de la morphine moins d'une semaine avant une course.
- Lors d'une utilisation en intraveineuse, il est recommandé injecter la morphine lentement.

b. La mépéridine ou péthidine

La mépéridine est un dérivé synthétique, agoniste mu qui présente les mêmes propriétés analgésiques et sédatives que la morphine. Elle possède de plus, un effet antispasmodique digestif, pouvant être intéressant dans le traitement des coliques.

Sa demi-vie, après une administration intraveineuse, est de l'ordre de 1 heure. La mépéridine est métabolisée dans le foie par conjugaison, avec la formation d'un métabolite actif : la normépéridine qui semblerait présenter une demi-vie plus longue. L'élimination de la mépéridine se fait par voie urinaire en 2 j (Alexander et Collet (1974)).

La dépression respiratoire est équivalente à celle induite par la morphine. De plus, elle peut entraîner des signes neurologiques à forte dose. On observe alors, une excitation, des tremblements, des convulsions et une hyperréactivité aux stimuli auditifs. Ces effets sont dus en grande partie à un métabolite : la normépéridine. Ils ont été décrits surtout lors de l'emploi de la mépéridine par voie intraveineuse (Reisine et Pasternak (1996) ; Alexander et Collet (1974)). De plus un effet histaminolibérateur supérieur à celui de la morphine, conduit à éviter la voie intraveineuse (Clutton (1987)).

L'indication majeure de la mépéridine chez le cheval, est l'analgésie à la dose de 0,5 à 1mg/kg. Elle est presque toujours associée à des sédatifs.

c. Le fentanyl

Le fentanyl est un dérivé synthétique, agoniste mu plus sélectif que la morphine. A dose équianalgésique, il provoque une dépression respiratoire plus courte que la morphine. Son effet stimulant locomoteur est rapide et bien reproductible à partir de 20 µg/kg, c'est pour cela qu'il est souvent utilisé dans les expériences étudiant cet effet. De fortes doses de fentanyl produisent une rigidité musculaire marquée, avec des stéréotypies et une ataxie (Combie *et al.* (1981), Mama *et al.* (1992)).

L'effet analgésique est obtenu à la dose 5 à 20µg/kg par voie IV, au-delà, les effets locomoteurs sont trop gênants. Plus récemment, des patchs de fentanyl trans-dermiques sont devenus disponibles et sont utilisés chez le cheval. Quelques rares cas d'intoxication sévères, du fait d'une augmentation inattendue du passage cutané ont été signalés. Les dérivés du fentanyl comme le sufentanyl et l'alfentanyl sont aussi des agonistes mu puissants (Reisine et Pasternak (1996)).

2. Les agonistes kappa

a. Le butorphanol

Le butorphanol est un dérivé opioïde synthétique qui possède une action agoniste kappa et agoniste partiel mu. Par ses propriétés pharmacologiques particulières et sa très bonne « maniabilité » chez le cheval, le butorphanol est à l'heure actuelle, l'antalgique de référence en clinique équine. Par contre, il ne possède pas d'AMM en France.

a.1. Etude pharmacologique

a.1.1. Analgésie

En terme de doses, l'activité analgésique du butorphanol est environ 20 fois plus importante que celle de la morphine. Elle est principalement due, à son activité agoniste kappa. L'effet est dose-dépendant et varie selon la nature et l'intensité du syndrome douloureux (Orlianges et Scicluna (1998)).

Le butorphanol, en conditions expérimentales est un analgésique viscéral, ce qui signifie qu'il augmente le seuil de réponse à un stimulus douloureux (inflation d'air) appliqué sur le caecum (modèle de Pippi et Lumb en 1979). Sur ce type de douleur, il semble plus efficace que la morphine, mais la comparaison pour cette indication avec la xylazine n'a pas donné de résultats significatifs. Donc l'analgésie viscérale obtenue avec l'emploi du butorphanol, complémente les propriétés analgésiques superficielles de la morphine (Kalpravidh *et al.* (1984 a et b)).

a.1.2. Sédation

Le butorphanol, aux doses thérapeutiques, induit par son activité agoniste kappa une sédation. A des doses plus élevées, il entraîne des effets dysphoriques (Reisine et Pasternak (1996)).

Il peut aussi déclencher une stimulation locomotrice spontanée, mais de plus faible intensité qu'avec les agonistes mu. Aucune relation claire n'a pu être établie entre la dose et cet effet, mais il semble qu'il se produise, préférentiellement aux plus faibles dosages. La stimulation locomotrice n'est pas dépendante de la voie d'administration choisie. Cette réaction comportementale est liée, à l'activité agoniste mu partielle du butorphanol qui s'exerce préférentiellement aux faibles doses (Nolan *et al.* (1994) ; Orlianges et Scicluna (1998)).

L'ataxie constitue l'effet locomoteur le plus souvent rapporté par les cliniciens. Elle est généralement peu prononcée et dans tous les cas transitoires, mais plus importants que lors de l'utilisation d'agonistes mu. Elle serait liée, à l'interaction du butorphanol avec les récepteurs kappa (Kamerling *et al.* (1988) ; Nolan *et al.* (1994) ; Orlianges Scicluna (1998)).

a.1.3. Effets cardiovasculaires

Aux doses recommandées, le butorphanol affecte peu le système cardio-vasculaire. Même chez des chevaux âgés, le butorphanol entraîne des effets cardio-vasculaires mineurs, comme une faible augmentation du rythme cardiaque ou une diminution discrète de la pression artérielle sanguine. Ces perturbations sont toujours transitoires et sans incidences cliniques. (Robertson et Muir (1981), Orlianges et Scicluna (1998)).

a.1.4. Effets respiratoires

Le butorphanol possède un très faible potentiel dépresseur respiratoire aux doses thérapeutiques ce qui en fait un agent sûr. De plus, il a été démontré chez les équidés qu'il possédait un effet antitussif 15 à 20 fois supérieur à celui de la codéine, après une administration sous-cutanée (Robertson et Muir (1981), Orlianges et Scicluna (1998)).

a.1.5. Effets digestifs

Le butorphanol à dose équianalgésique avec la morphine, exerce peu ou pas d'effets sur le flux biliaire et possède moins de un dixième de l'activité de la morphine sur la motilité intestinale. Administré toutes les 4 heures à dose élevée (0,5 mg/kg), il ne perturbe pas de façon significative la durée du transit (Orlianges et Scicluna (1998)). Une étude a montré que le butorphanol, administré en perfusion au débit de 24 µg/kg/h avait moins d'effets sur le transit intestinal, que l'administration intraveineuse d'un bolus de 0,2 mg/kg. Son administration en perfusion peut donc être un moyen de contrôler des douleurs viscérales sévères en post-opératoires, sur des périodes longues, sans avoir d'effets sur le transit digestif (Sellon *et al.* (2001)).

a.1.6. Pharmacocinétique

Aucune étude de pharmacocinétique du butorphanol, n'est disponible à ce jour, chez le cheval. Après une administration intraveineuse, sa demi-vie est de l'ordre de 2 heures et il est éliminé par le rein à 90%, sous la forme d'hydroxybutorphanol. D'autre part, il traverse facilement la barrière placentaire et passe aussi dans le lait (Orlianges et Scicluna (1998)).

a.2. Etude clinique

Les propriétés analgésiques du butorphanol ont été vérifiées en clinique équine et il est à l'heure actuelle, la référence des antalgiques dans cette espèce. Il possède en plus des propriétés sédatives qui peuvent être renforcées par l'association avec des alpha-2 agonistes, afin d'obtenir une sédation-analgésie puissante, permettant la réalisation de chirurgies debout. Il présente l'avantage, par rapport aux agonistes mu, d'entraîner très peu d'effets secondaires, mise à part une ataxie.

a.2.1. Indications

Le butorphanol, compte tenu de ses propriétés pharmacologiques, peut être utilisé pour :

- une prémédication lors d'anesthésie générale.
- une analgésie en per ou en post-opératoire, par voie intraveineuse ou en perfusion pour une action plus prolongée.
- une sédation-analgésie lors d'interventions debout, en association avec les alpha-2 agonistes.

a.2.2. Posologie

La posologie du butorphanol utilisé à titre expérimental ou thérapeutique, varie de 0,05 à 0,5mg/kg. L'administration se fait par voie intraveineuse ou intramusculaire. La prise en charge des douleurs modérées à sévères, lors d'entorse, de fracture ou de colique par exemple, intervient 5 à 15 minutes après une injection de butorphanol par voie IV et dure en moyenne 60 à 90 minutes. Le soulagement des douleurs moins sévères, lors de sutures ou de marquage par exemple, sont soulagés pendant au moins 3 à 4 heures (Orlianges et Scicluna (1998) ; Kalpravidh *et al.* (1984) a et

b)).

a.2.3. Précautions d'emploi

Le butorphanol doit être utilisé avec précaution :

- Lors du dernier tiers de gestation ou pendant l'allaitement.
- En l'absence de données pharmacocinétiques, il est recommandé de ne pas l'administrer moins d'une semaine avant une course.
- Chez un cheval ataxique. La dose sera alors diminuée.

b. La nalbuphine

La nalbuphine est un dérivé opioïde de synthèse ayant une activité agoniste kappa et antagoniste mu. Elle est utilisée en médecine humaine, depuis plusieurs années et commence à être employée en milieu hospitalier vétérinaire, mais reste encore méconnue des praticiens. L'inconvénient est qu'elle ne dispose pas d'AMM en médecine vétérinaire et donc, reste encore peu employée en équine. Son coût d'utilisation en équine, revient plus cher que celui de la morphine mais moins cher que celui du butorphanol.

Très peu d'études expérimentales ou cliniques ont étudié la nalbuphine, dans l'espèce équine et seule Taylor et al. (1990) ont évalué la sédation obtenue chez le cheval, en administrant l'association détomidine-nalbuphine. Les données pharmacologiques et cliniques concernant la nalbuphine, proviennent donc essentiellement d'études humaines.

b.1. Etude pharmacologique

b.1.1. Analgésie

La nalbuphine est un opioïde dont la puissance analgésique est équivalente à la morphine. L'analgésie est dose-dépendante jusqu'à l'atteinte d'un plateau au-delà duquel l'augmentation de la dose n'induit plus d'augmentation de l'analgésie (Romagnoli et Keats (1980)).

b.1.2. Sédation

La sédation obtenue est dose-dépendante et équivalente à celle induite par le butorphanol. Chez l'homme, lorsqu'on augmente les doses, on peut voir apparaître des effets dysphoriques mais qui ne sont pas gênants (Reisine et Pasternak (1996)).

Comme le butorphanol, on peut supposer qu'elle induit une certaine ataxie chez le cheval, mais cela n'a pas été encore démontré. La stimulation locomotrice est un effet secondaire qui n'a jamais été rapporté chez l'homme, en utilisant la nalbuphine aux doses usuelles. Elle a été employée, en association avec de la morphine, pour antagoniser partiellement cet effet, grâce à son activité antagoniste mu (Gunion *et al.* (2004)).

b.1.3. Effets cardiovasculaires

A la dose de 0,3 mg/kg, la nalbuphine n'entraîne pas de modification des paramètres cardiovasculaires. Chez des patients humains atteints de maladies coronariennes ou d'infarctus du myocarde stabilisés, la nalbuphine contrairement au butorphanol ou à la morphine, ne modifie pas

les paramètres cardiovasculaires (Lake *et al.* (1982)).

b.1.4. Effets respiratoires

L'action agoniste kappa est responsable d'une dépression respiratoire qui est dose-dépendante, jusqu'à l'atteinte d'un plateau (Romagonli et Keats (1980) ; Gunion *et al.* (2004)). A dose équi-analgésique de 0,14 mg/kg, chez des patients humains conscients, la nalbuphine est autant dépresseur respiratoire que la morphine. Au-delà de 0,3 mg/kg, l'effet dépresseur respiratoire plafonne avec la nalbuphine (Romagnoli et Keats (1980)). Chez des patients anesthésiés, l'augmentation des doses de morphine, ne fait que renforcer la dépression respiratoire, alors que l'accentuation des doses en nalbuphine, entraîne une stagnation de la dépression respiratoire (Klepper *et al.* 1986)). En cas d'utilisation de la nalbuphine lors du travail de l'accouchement, une dépression respiratoire, même retardée, apparaît chez le nouveau-né, du fait qu'elle passe la barrière placentaire. Il semblerait que l'effet dépresseur sur la fonction respiratoire du nouveau-né, ne plafonne pas comme chez l'adulte. Il est donc recommandé, de ne pas dépasser 20 mg par patiente (Gunion *et al.* (2004)).

b.1.5 Effets digestifs

La nalbuphine aux doses thérapeutiques ne modifie pas les sécrétions et la motilité intestinale chez l'homme (Reisine et Pasternak (1996)).

b.1.6. Tolérance et dépendance

Elle entraîne une dépendance physico-psychique et une tolérance au cours de traitements prolongés, mais de façon moins grave qu'avec les agonistes mu, notamment la morphine. Aussi, l'utilisation de la nalbuphine, en association avec la morphine permet de diminuer la tolérance et la dépendance aux effets agonistes mu, mais cette association n'est pas encore utilisée en pratique courante. Le risque d'utilisation abusive de la nalbuphine (indication détournée de l'analgésie) est limité, en raison des importantes propriétés antagonistes mu et de son effet dysphorique lié à son activité agoniste kappa. (Gunion *et al.* (2004) ; Reisine et Pasternak (1996)).

b.1.7. Autres effets

Les effets indésirables les plus fréquents suite à l'utilisation de la nalbuphine chez l'homme sont : des vertiges, des nausées, des vomissements, des sueurs, une sécheresse de la bouche et des céphalées (Gunion *et al.* (2004)).

b.1.8. Pharmacocinétique

La posologie de la nalbuphine est de 10 à 20 mg par adulte. Administrée par voie IV, elle agit en 2 à 3 minutes et en moins de 15 minutes par voie intramusculaire ou sous-cutanée. La durée d'action varie entre 3 et 6 heures selon le type de douleur. Chez l'enfant de plus de 18 mois à 15 ans, la posologie est de 0,2 mg/kg (IV, IM, SC) et la durée des effets est de l'ordre de 3 à 4 heures. La demi-vie plasmatique chez l'adulte est de 2 à 3 heures, alors qu'elle est seulement de 1 heure, chez l'enfant de 18 mois à 15 ans. La nalbuphine traverse facilement la barrière foeto-placentaire et passe aussi dans le lait. La demi-vie plasmatique est rallongée à 4 heures chez le nouveau-né, compte tenu de son immaturité hépatique. L'élimination est essentiellement urinaire et partiellement fécale. Elle s'effectue sous une forme inchangée, conjuguée et sous forme de métabolites. Chez le cheval, on ne dispose d'aucune donnée pharmacocinétique sur la nalbuphine, donc il est difficile de

donner un délai d'attente minimum pour faire une compétition.

b.2. Etude clinique

La nalbuphine, comme le butorphanol est intéressante dans le traitement des douleurs viscérales mais son effet analgésique plafonne, ce qui peut la rendre insuffisante pour le traitement de douleurs sévères. Son effet dépresseur respiratoire est équivalent à celui de la morphine, mais il plafonne aussi, lorsqu'on augmente les doses. Elle est l'analgésique conseillé, en cas de patient ayant une affection cardiovasculaire et n'exerce quasiment aucune activité sur l'appareil digestif. Elle induit une tolérance et une dépendance qui sont moins importantes que lors de l'utilisation de la morphine.

b.2.1. Indications

Compte tenu de son profil pharmacologique proche de celui du butorphanol, ses indications chez le cheval sont supposées être les mêmes. En humaine, la nalbuphine a surtout été utilisée pour soulager la douleur du travail lors de l'accouchement. En effet, elle possède un effet dépresseur respiratoire limité, ce qui diminue les risques chez le nouveau né. Elle est employée aussi pour antagoniser partiellement les effets secondaires des agonistes mu (dépression respiratoire, tolérance, dépendance, nausées, vomissements, rétention urinaire, prurit ...), tout en conservant une analgésie, par une activité agoniste mu résiduelle et son activité agoniste kappa. Avec cette association, une dépression respiratoire minime persiste, due à l'action agoniste kappa de la nalbuphine (Gunion *et al.* (20024)).

b.2.2. Posologie

Chez le cheval, on l'utilise à la dose de 0,1 à 0,3 mg/kg pour soulager les douleurs viscérales, en se fondant sur les posologies humaines car aucune étude vétérinaire n'a réellement établi la relation entre la dose et l'effet analgésique de la nalbuphine. Brunson et Majors en 1987, ont comparé chez le cheval, l'efficacité d'associer la xylazine avec de la morphine, de la nalbuphine ou du butorphanol, afin de soulager une douleur dentaire, induite par le passage d'un courant électrique. Les résultats montrent que les trois associations sont équivalentes en analgésie (Brunson et Majors (1987)). Aucune étude clinique chez le cheval, à ce jour, n'a comparé les propriétés analgésiques de la nalbuphine avec celles de la morphine ou du butorphanol. Taylor et al. dans leur étude de sédation, sans stimulation douloureuse, utilisent la nalbuphine à la dose de 0,3 mg/kg en association avec la détomidine, car leurs sujets sont des poneys chez les lesquels la posologie doit être augmentée.

b.2.3. Contre indications

- L'allaitement est contre indiqué en cas de traitement chronique, car la nalbuphine passe dans le lait et peut entraîner une dépression respiratoire et un syndrome de sevrage chez le jeune.

b.2.4. Précaution d'emploi

- L'utilisation de façon prolongée, peut induire une tolérance et une dépendance à l'arrêt du traitement.
- Les études sur l'animal n'ont pas montré d'effets tératogènes, mais en l'absence de données suffisamment pertinentes en cliniques, il est déconseillé d'utiliser la nalbuphine pendant la gestation.

En conclusion, le **tableau 16** compare les effets recherchés et les effets indésirables de la

morphine, du butorphanol et de la nalbuphine.

Tableau 16 : Comparaison des caractéristiques des différents opioïdes

	MORPHINE	BUTORPHANOL	NALBUPHINE
Classe pharmacologique	Agoniste mu	Agoniste kappa et agoniste partiel mu	Agoniste kappa et antagoniste mu
Sédation	Modérée avec parfois excitation	Modérée	Modérée chez l'homme Non étudiée chez le cheval
Analgésie	Douleurs superficielles Effets dose-dépendant	Douleurs viscérales et profondes Effet dose-dépendant	Douleurs viscérales et profondes chez l'homme Effet plafond
Effets locomoteurs	Stimulation majeure Plafonnement aux doses toxiques	Stimulation mineure Ataxie	Non étudiés chez le cheval
Effets cardiovasculaires	Dépression mineure	Peu d'effets	Peu d'effets chez l'homme
Effets respiratoires	Dépression aux doses élevées et sous anesthésie générale Effet dose-dépendant	Dépression aux doses élevées	Dépression aux doses élevées chez l'homme Effet plafond
Effets digestifs	Diminution du transit et des sécrétions aux doses élevées	Peu d'effets même aux doses élevées	Peu d'effet chez l'homme
Dépendance et tolérance chez l'homme	Elevées	Modérées	Modérées
Situation législative	AMM humaine mais pas d'AMM vétérinaire Usage contrôlé	AMM cheval aux Etats-Unis et en Europe mais non disponible en France	AMM humaine mais pas d'AMM vétérinaire Usage non contrôlé
Doses recommandées	0,1 à 0,6mg/kg	0,05 à 0,5mg/kg	0,1 à 0,3mg/kg

E. Les associations

Le but d'une association de principes actifs est triple. Elle permet d'une part, d'utiliser une complémentarité des effets. D'autre part, un effet recherché, peut être augmenté par une action synergique. Enfin, en associant les agents, on peut diminuer leurs doses, ce qui limite les effets indésirables. De nombreuses combinaisons ont été décrites et nous développerons uniquement celles qui ont fait leurs preuves, lors d'interventions debout et donc la liste des combinaisons présentées, ne se veut pas exhaustive. Le choix du protocole sera guidé par la valence analgésique, la valence sédatrice, les effets secondaires attendus et l'expérience du vétérinaire.

1. Association de l'acépromazine avec les opioïdes

L'association d'un neuroleptique comme l'acépromazine et d'un antalgique opioïdes, désigne la neuroleptanalgie. L'intérêt repose sur l'analgésie apportée par l'opioïde et la synergie des effets sédatifs des deux produits. Les répercussions cardiorespiratoires sont de plus minimes. La sédation reste la principale limite de ce protocole. L'association acépromazine-nalbuphine procure une sédation plus faible que celle obtenue avec l'association détomidine-nalbuphine (Taylor *et al.* (1990)). La neuroleptanalgie garde un intérêt historique chez le cheval, car c'est l'association la plus ancienne mais aujourd'hui, elle est peu utilisée en raison de l'avènement des alpha-2 agonistes (Walsh (2003) ; Muir (1991)).

2. Association de l'acépromazine avec les alpha-2 agonistes

L'intérêt de cette association réside dans l'apport d'une analgésie avec l'alpha-2 agoniste et l'obtention d'une synergie des effets sédatifs. L'analgésie reste toutefois limitée et les risques cardiovasculaires peuvent être augmentés à cause des effets hypotenseurs cumulatifs des deux agents (Walsh (2003) ; Muir (1991)).

3. Association des alpha-2 agonistes avec les opioïdes

L'association d'un sédatif comme un alpha-2 agoniste et d'un antalgique opioïde désigne la sédation-analgésie. L'intérêt de cette combinaison repose sur la synergie des effets sédatifs et analgésiques des deux agents.

De plus, certains effets secondaires sont limités par la diminution du dosage des deux produits, notamment les répercussions cardiovasculaires des alpha-2 agonistes. L'hyperesthésie de la région postérieure, liée à l'emploi des alpha-2 agonistes, est d'autre part diminuée. Enfin, l'hyperlocomotion consécutive à l'utilisation des opioïdes, surtout les agonistes mu, est elle aussi limitée. Le dernier intérêt de cette association, réside dans son entière réversibilité, en utilisant l'atipamezole pour les alpha-2 agonistes et la naloxone pour les opioïdes (Clarke *et al.* (1991) ; Taylor *et al.* (1990) ; Walsh (2003)).

La limite de cette combinaison, repose sur la potentialisation de certains effets secondaires, notamment la dépression respiratoire et l'ataxie. Les alpha-2 agonistes potentialisent la dépression respiratoire consécutive à l'emploi d'opioïdes, surtout les agonistes mu, mais cet effet a peu d'incidences sur un animal dépourvu de maladies respiratoires. De plus, l'ataxie peut être augmentée, surtout lorsque les agonistes kappa sont utilisés dans l'association (Clarke *et al.* (1991)).

Malgré ces limites, l'association des alpha-2 agonistes avec les opioïdes, est la plus utilisée aujourd'hui, pour la réalisation d'interventions debout.

Tableau 17 : Quelques suggestions d'associations pouvant être utilisées en intraveineux, sans vocation d'être exhaustif, d'après Walsh 2003

PHENOTHIAZINE	ALPHA-2 AGONISTE	OPIOIDES	COMMENTAIRES
Acépromazine 0,03mg/kg	Xylazine 0,5mg/kg		Sédation puissante Analgésie limitée
	Détomidine 0,01-0,015mg/kg		
	Romifidine 0,04-0,08mg/kg		
Acépromazine 0,05mg/kg		Butorphanol 0,02-0,04mg/kg	Sédation limitée Analgésie limitée
	Xylazine 0,5-1mg/kg	Butorphanol 0,02mg/kg	Sédation puissante Analgésie puissante
	Détomidine 0,01-0,015mg/kg		
	Romifidine 0,04-0,08mg/kg		
Acépromazine 0,03mg/kg	Détomidine 0,01mg/kg	Butorphanol 0,02mg/kg	Sédation excellente Analgésie excellente
	Romifidine 0,01mg/kg	Morphine 0,1-0,12mg/kg	Longue durée d'action

Conclusion sur les agents sédatifs et analgésiques

L'acépromazine est un sédatif peu onéreux qui entraîne peu d'effets cardiorespiratoires. La sédation est dose-dépendante et de longue durée. En revanche, elle est dépourvue de propriétés analgésiques, non antagonisable et peut entraîner, comme effets secondaires, une paralysie du pénis et une hypotension.

Le valium est un myorelaxant et un anticonvulsivant qui possède très peu d'effets cardiorespiratoires. Il peut déclencher toute fois, des réactions d'excitation, une ataxie et ne possède aucune propriété analgésique. Ses propriétés myorelaxantes servent essentiellement, en association avec la kétamine, pour l'induction d'anesthésie générale. Sinon, il peut être utilisé pour traiter des convulsions chez le jeune.

Les alpha-2 agonistes comme la xylazine, la détomidine et la romifidine, associent des propriétés sédatives, analgésiques, et myorelaxantes. De plus, ils sont antagonisables et possèdent une latence d'action rapide. En conséquence, ils sont actuellement les plus utilisés en clinique équine. Ils entraînent toutefois des effets secondaires importants comme une bradycardie, une hypotension, une dépression respiratoire, une ataxie et une hyperesthésie des postérieurs.

Les opioïdes sont des analgésiques puissants pouvant aussi induire une sédation. Les agonistes mu comme la morphine sont rarement administrés seuls, car ils induisent une hyperlocomotion et une dépression respiratoire, lorsque les doses sont augmentées. Les agonistes kappa, comme le butorphanol et la nalbuphine, sont des antalgiques efficaces qui entraînent moins d'effets secondaires chez le cheval. Le butorphanol est l'antalgique de référence en équine mais il ne possède pas d'AMM en France et coûte cher. La nalbuphine qui n'a pas d'AMM en vétérinaire est intéressante, car selon les études humaines, elle entraîne peu d'effets secondaires et coûte moins cher que le butorphanol.

Aucune des familles présentées, ne peut donc être utilisée seule, pour la réalisation d'interventions debout. Les effets recherchés dans ce contexte, sont la sédation et l'analgésie. L'association des alpha-2 agonistes avec des opioïdes, procure une sédation-analgésie puissante. Elle est la plus utilisée pour la réalisation d'interventions debout. La morphine et surtout le butorphanol sont les opioïdes les plus utilisés dans cette association. La nalbuphine n'a pas encore été étudiée, en association avec un alpha-2 agoniste pour cette indication. C'est l'objet de notre étude expérimentale qui s'intéresse, plus particulièrement, au suivi de la sédation.

DEUXIEME PARTIE : ETUDE **EXPERIMENTALE**

INTRODUCTION

Pour la réalisation de chirurgies debout, les vétérinaires ont souvent recours à la sédation-analgésie. L'association d'un alpha-2 agoniste et d'un opioïde est la plus employée, car elle entraîne une synergie des effets sédatifs et analgésiques. Plusieurs alpha-2 agonistes peuvent être utilisés, comme la xylazine, la détomidine, ou la romifidine, avec comme critère de choix la durée d'action, plus courte avec la xylazine et les préférences personnelles, liées à l'expérience clinique. En revanche, les opioïdes agonistes mu, comme la morphine, sont assez impopulaires en équine, à cause de la stimulation locomotrice qu'ils peuvent induire. Ce sont donc les agonistes kappa les plus couramment utilisés et principalement le butorphanol. Cet opioïde synthétique est la référence des antalgiques en médecine équine, grâce à sa souplesse d'utilisation et son excellente tolérance chez le cheval. Le principal inconvénient du butorphanol est qu'il n'est pas disponible en France. La nalbuphine, également un agoniste kappa, peut servir d'alternative, car elle possède une AMM en médecine humaine, ce qui la rend plus facilement disponible. Les principales données sur la nalbuphine, proviennent de la médecine humaine et une seule étude concernant son utilisation chez le cheval a été, à notre connaissance, publiée : Taylor *et al.* (1990). Face à ce constat, et pour répondre à la demande des vétérinaires équins, nous avons cherché à évaluer l'intérêt de cette molécule dans un contexte de sédation-analgésie. L'objectif de cette étude est de tester les effets sédatifs et cardiorespiratoires de l'association romifidine-nalbuphine, sur un échantillon restreint de chevaux, sur lesquels on pratique des actes diagnostiques ou thérapeutiques invasifs. Les résultats seront donc interprétés de façon qualitative, sachant qu'une étude ultérieure plus quantitative est prévue.

I. MATERIELS ET METHODES

Ces manipulations se font hors AMM, car elles utilisent un protocole à base de nalbuphine. Les animaux utilisés sont des chevaux de travaux pratiques, appartenant à la clinique équine de l'ENVA qui sont en bonne santé, et ne reçoivent aucun traitement. Les actes sont réalisés dans la salle prévue pour les chirurgies debout, en plaçant l'animal dans un travail. Les chevaux de travaux pratiques connaissent bien cette salle, donc une période d'acclimatation n'a pas été nécessaire. On définit d'autre part, la partie du corps sur laquelle porte l'intervention, à savoir : la tête, les membres antérieurs, les membres postérieurs ou le thorax/abdomen. Les interventions qui sont réalisées sont des sinusosynthèses, des épidurales, des soins dentaires, des endoscopies, des traitements de plaies sur les antérieurs et la pose de plâtre.

Les résultats préliminaires permettent de valider les doses en intraveineuse de 44 µg/kg de romifidine (Sédivet NDV) et de 0,1 mg/kg de nalbuphine (Nalbuphine Renaudin). Les deux molécules sont injectées dans la même seringue.

Le suivi comportemental est réalisé en notant tout d'abord le tempérament de chaque cheval, avant l'injection du mélange, comme le résume le **tableau 18**.

Tableau 18 : Notation du tempérament des chevaux avant l'induction

NOTE	TEMPERAMENT
1	Facile
2	Un peu difficile
3	Très difficile
4	Violent

On note ensuite l'heure à laquelle l'injection est faite et le délai nécessaire à l'apparition des premiers signes de sédation. Au cours des 4 à 10 minutes suivant l'injection, l'ataxie est évaluée de façon statique, puis on test en fin d'expérience la capacité des animaux à marcher. La notation de l'ataxie est décrite dans le **tableau 19**.

Tableau 19 : Notation de l'ataxie

NOTE	DESCRIPTION DE L'ATAXIE
0	Animal immobile, ne semblant pas sédaté
1	Animal stable, légèrement chancelant Difficultés mineures pour marcher
2	Animal chancelant, prend appui sur le travail Membres postérieurs croisés ou fléchis
3	Animal s'effondrant ou trébuchant

Durant cette même période, la qualité de la sédation est notée selon les critères détaillés dans le **tableau 20**.

Tableau 20 : Qualité de la sédation (ataxie exclue)

NOTE	DESCRIPTION DE LA SEDATION
0	Impossible de terminer le traitement sans une sédation supplémentaire
1	Contention physique indispensable (tord-nez ou tenue d'un antérieur) ; fréquents déplacements de l'animal, danger possible pour l'animal ou le praticien
2	Coopération raisonnable ; contention physique pas nécessaire
3	Coopération accompagnée d'une faible résistance
4	Aucune résistance au traitement

Enfin, la sédation est évaluée en notant la réponse à différents stimuli, selon une méthode détaillée dans le **tableau 21**.

Tableau 21 : Méthode de notation de la réponse aux différents stimuli

NOTE	TYPE DE REPONSE
0	Aucune réaction
1	Réaction minimale
2	Réaction modérée
3	Réaction marquée

La stimulation visuelle est faite de la même façon que l'on teste le réflexe de clignement à la menace. La stimulation auditive est réalisée en claquant des mains à proximité de l'animal. Enfin, la stimulation tactile se fait par palpation du pli du grasset. L'évaluation de la réponse à ces stimuli est répétée à différents intervalles de temps.

Une surveillance cardiorespiratoire est également mise en place, à différents intervalles de temps au cours de l'intervention. Un ECG est installé de façon continue, afin de relever la fréquence et le rythme cardiaque. Aussi la fréquence respiratoire est mesurée visuellement aux mêmes moments.

Enfin, les effets secondaires éventuels sont caractérisés et le moment où ils surviennent est relevé.

II. RESULTATS

Les animaux pèsent en moyenne 505 kg +/- 25 kg, avec des variations de 469 kg à 600 kg. Leur âge moyen n'a pas été établi. La répartition des sexes est de quatre mâles (hongres) pour trois femelles.

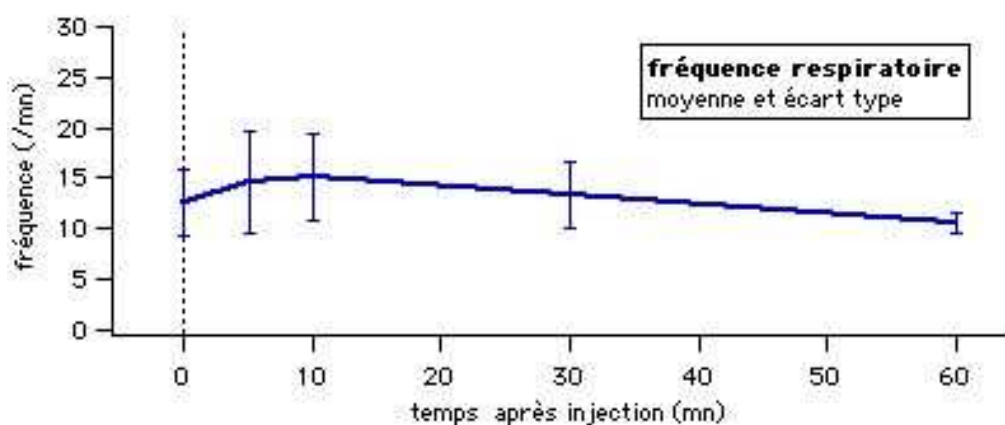
A. Analyse des paramètres cardiorespiratoires

Nous interpréterons les résultats de façon qualitative. Les données du suivi cardio-respiratoire sont résumées dans les **tableaux 22** et **23**. On en déduit les **figures 1** et **2** qui représentent respectivement, les courbes reliant les moyennes des fréquences respiratoires et cardiaques en fonction du temps après l'injection. L'écart type est symbolisé par un segment parallèle à l'axe des fréquences ayant pour milieu la moyenne.

Tableau 22 : Fréquence respiratoire (battements par minute) en fonction du temps

TEMPS (MN)	NUMERO DES CHEVAUX								Moyenne	Ecart type
	1	2	3	4	5	6	7	8		
0	8	12	12	16	10	16	10	16	12.5	3.1
5	12	22	10	20	14	18	12	8	14.5	5
10	14	18	12	20	14	16	20	7	15.1	4.3
30	12	18	-	16	14	14	12	8	13.4	3.2
60	10	12	-	-	10	10	12	10	10.7	1

Figure 1 : Moyenne et écart type de la fréquence respiratoire (bpm) en fonction du temps après l'injection (mn)



L'analyse du **tableau 22** et de la **figure 1**, montre une discrète augmentation de la fréquence respiratoire (16%), au cours des 10 premières minutes, qui revient à la normale en fin d'expérience (60 minutes).

Seuls deux animaux sur huit présentent une diminution de la fréquence respiratoire, pendant les 10 premières minutes. Parmi eux, l'un présente une diminution nette (50 %) de sa fréquence respiratoire tandis que l'autre manifeste une faible baisse (17%) de sa fréquence respiratoire. Dans l'intervalle de 10 à 60 minutes, sept chevaux sur huit, ont une fréquence respiratoire qui décroît lentement, pour atteindre une valeur proche du seuil de référence.

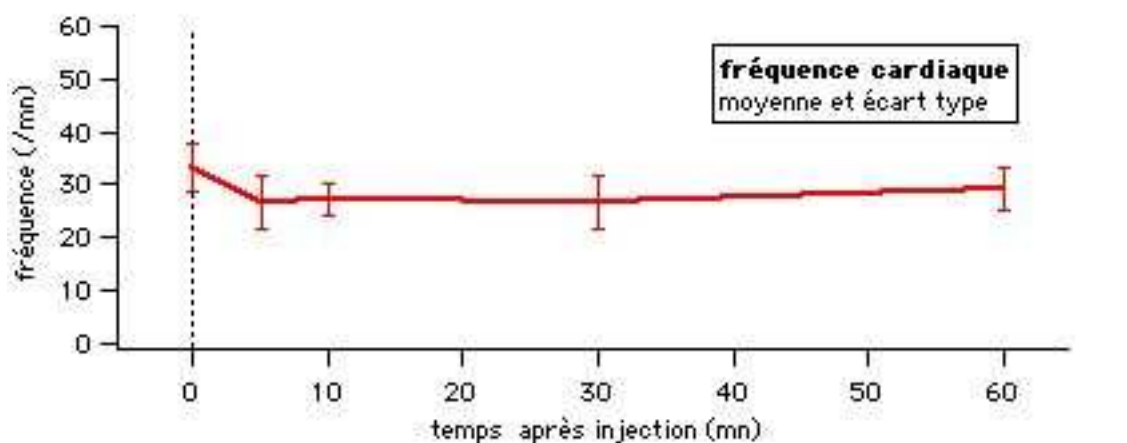
L'utilisation du protocole romifidine-nalbuphine, entraîne donc dans la majorité des cas, une discrète augmentation de la fréquence respiratoire pendant les dix premières minutes, suivie d'un lent retour à la normale.

Tableau 23 : Fréquence cardiaque (battements par minute) des huit chevaux en fonction du temps

TEMPS (MN)	NUMERO DES CHEVAUX								Moyenne	Ecart type
	1	2	3	4	5	6	7	8		
0	25	32	30*	31	36	40	36	36	33.2	4.7
5	20	32	26*	28	24*	20*	32	32	26.7	5.11
10	24*°	30	22	28	30*	24*	28	30	27	3.2
30	18	28	-	26	28*	24*	32	32	26.8	4.9
60	24	28	-	-	31	26	32	34	29.1	3.8

* : BAV II, ° : extrasystole

Figure 2 : Moyenne et écart type de la fréquence cardiaque (bpm) en fonction du temps après l'injection (mn)



L'analyse du **tableau 23** et de la **figure 2** met en évidence que la fréquence cardiaque diminue rapidement (chute d'environ 20% à 5 minute), puis une lente augmentation qui ne permet pas d'atteindre les valeurs initiales à 60 minutes.

La bradycardie immédiate concerne sept animaux sur huit, l'animal n° 2 manifestant les plus faibles variations de fréquence cardiaque. Dans l'intervalle de 5 à 30 minutes, la distribution est

homogène, puisque aucun animal ne présente de fortes variations. Dans l'intervalle de 30 à 60 minutes, quatre chevaux sur six ont une fréquence cardiaque qui augmente et deux sur six ont une fréquence cardiaque qui reste constante. Pour les deux animaux restants, on ne dispose pas de données, au cours de cette période. L'association romifidine-nalbuphine entraîne donc une diminution nette et immédiate de la fréquence cardiaque, qui ne s'estompe pas complètement au bout de 60 minutes.

L'analyse des ECG, montre que 50 % des animaux présentent des troubles du rythme. Parmi ces troubles, ce sont les BAV II qui se révèlent être les plus fréquents, car ils se manifestent chez 50% des animaux. Un seul animal a montré des extrasystoles au cours des 10 minutes après l'injection. 75 % des BAV II ont lieu, au cours des 10 premières minutes, avec une majorité dans les 5 minutes suivant l'injection. Ce sont les chevaux n° 3, 5 et 6, présentant les plus fortes chutes de fréquence cardiaque, qui développent des blocs atrio-ventriculaires. L'apparition de blocs semble corrélée à une plus forte bradycardie.

B. Analyse de paramètres de sédation

Les chevaux, avant l'injection, ont dans l'ensemble, un tempérament calme, puisque six animaux sur huit ont une note de 1/4 et deux sur huit ont été évalué à 2/4 (voir tableau 18).

La latence pour voir apparaître les premiers signes de sédation est courte (1 minute et 20 secondes en moyenne). La sédation notée 4 à 10 minutes après l'injection, est jugée satisfaisante, puisque sept animaux sur huit présentent une sédation notée comme excellente et un seul animal a une sédation qualifiée de bonne. Un tord-nez a été utilisé, en préventif, sur un seul animal, bien qu'il présentait une sédation qualifiée excellente, afin de protéger le matériel d'endoscopie.

Le degré d'ataxie, 4 à 10 minutes après l'injection, est en moyenne de 1, c'est à dire que l'animal est stable mais légèrement chancelant, avec des difficultés mineures pour marcher (voir tableau 19). Les animaux sont distribués en trois groupes, avec deux animaux sur huit qui présentent une note de 0 ; quatre animaux sur huit ont une note de 1 et deux animaux sur huit ont été évalués à 2. Pour ces deux derniers animaux, l'ataxie engendrée par l'injection, n'a pas gêné la réalisation des interventions. Tous les chevaux, en fin d'intervention, sont capables de marcher correctement.

Afin d'étudier l'isolement de l'animal envers son environnement, on note ses réponses à différents stimuli auditifs, tactiles et visuels. Les résultats des notations de la réponse à une stimulation auditive (claquement de main) en fonction du temps, sont regroupés dans le **tableau 24**. La distribution des notes, autour de la médiane, à chaque temps, est représentée par des percentiles : 10%, 25%, 75% et 90%. La **figure 3** représente, d'une part la courbe des moyennes des notes aux stimulations auditives en fonction du temps ; et d'autre part, la courbe des médianes, en fonction du temps, avec la distribution symbolisée par un « diagramme en boîte ».

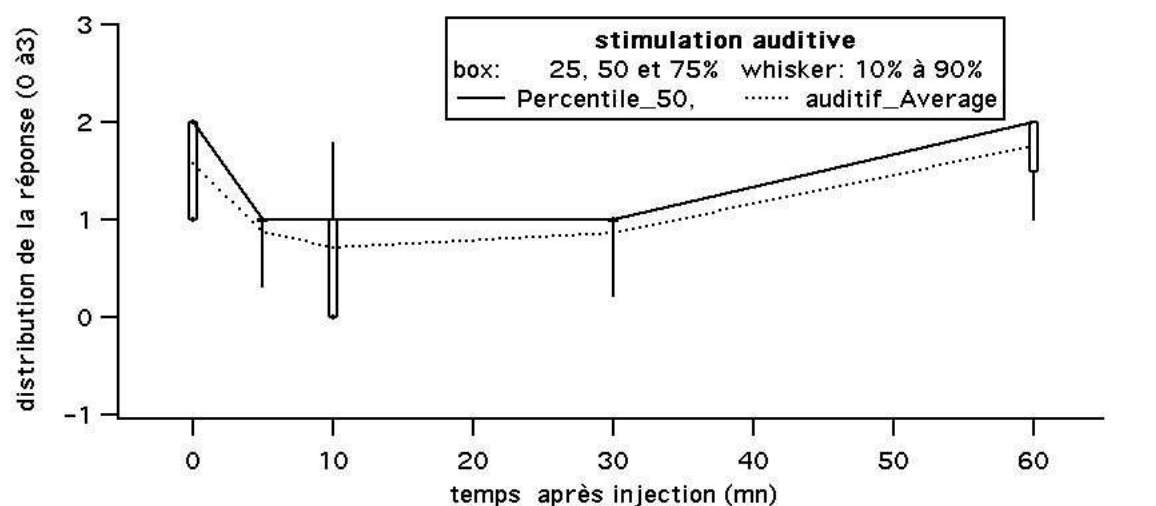
Tableau 24 : Notation de la réponse au stimulus auditif en fonction du temps

TP S	NUMERO DES CHEVAUX								M	E	PERCENTILES					N
	1	2	3	4	5	6	7	8			10 %	25 %	50 %	75 %	90 %	
0	2	2	1	2	2	2	1	-	1,6	0,5	1	1	2	2	2	7
5	1	0	1	1	1	1	1	1	0,9	0,3	0,3	1	1	1	1,8	8
10	0	0	-	1	1	2	0	1	0,7	0,7	0	0	1	1	1,8	7
30	0	1	-	1	1	1	1	1	0,8	0,3	0,2	1	1	1	1	7
60	-	-	-	-	2	2	1	2	1,7	0,5	1	1,5	2	2	-	4

Légende du tableau :

- TPS : temps en minutes entre l'injection et la mesure
- M : moyenne
- E : écart type
- N : nombre de données

Figure 3 : Moyenne et distribution autour de la médiane, des notes de réponse à la stimulation auditive, en fonction du temps.



L'analyse de la **figure 3** et du **tableau 24**, montre une baisse de la réponse à la stimulation auditive, 5 minutes après l'injection. La réponse reste ensuite constante dans l'intervalle de 5 à 30 minutes, puis elle revient au niveau initial à 60 minutes.

Cinq animaux sur sept ont une note de réponse à la stimulation auditive, qui diminue de 1, les 5 minutes suivant l'injection. Deux animaux sur sept ont une réponse qui reste identique au niveau initial, 5 minutes après l'injection. A ce moment, sept animaux sur huit ont une réaction minimale à la stimulation auditive (note égale à 1). Pendant l'intervalle de 5 à 10 minutes, six chevaux sur sept ont une note qui reste constante ou qui diminue, ce qui indique que l'intensité de la sédation, augmente encore. A 10 minutes après l'injection, la moyenne des notes est de 0,7, ce qui est la valeur la plus basse, avec trois chevaux sur sept qui ne manifestent aucune réaction à la stimulation auditive. Donc la sédation atteindrait son maximum à cet instant, selon le paramètre auditif. Le cheval n°6, est le seul qui a une note de réponse au claquement de main qui augmente de 1, entre 5

et 10 minutes. Cet animal présente une légère sudation à la base des oreilles, ce qui peut être, un des effets secondaires de la romifidine ou une manifestation d'hyperesthésie auditive. Dans l'intervalle de 10 à 30 minutes, six chevaux sur sept ont une note qui reste identique ou qui augmente, ce qui indique que la sédation diminue. Le cheval n°6 répond de façon opposée au reste du lot, puisque sa note diminue pendant cet intervalle de temps. Sur cet animal, on a utilisé un tord-nez en précaution, donc ses notes de sédation sont difficilement interprétables. A 30 minutes, la distribution des notes est très proche de celle à 5 minutes. A 60 minutes, trois animaux sur quatre ont une note de 2, avec une moyenne et une distribution des notes proche de celles avant l'injection. Ces résultats indiquent que la sédation semble durer moins de 60 minutes.

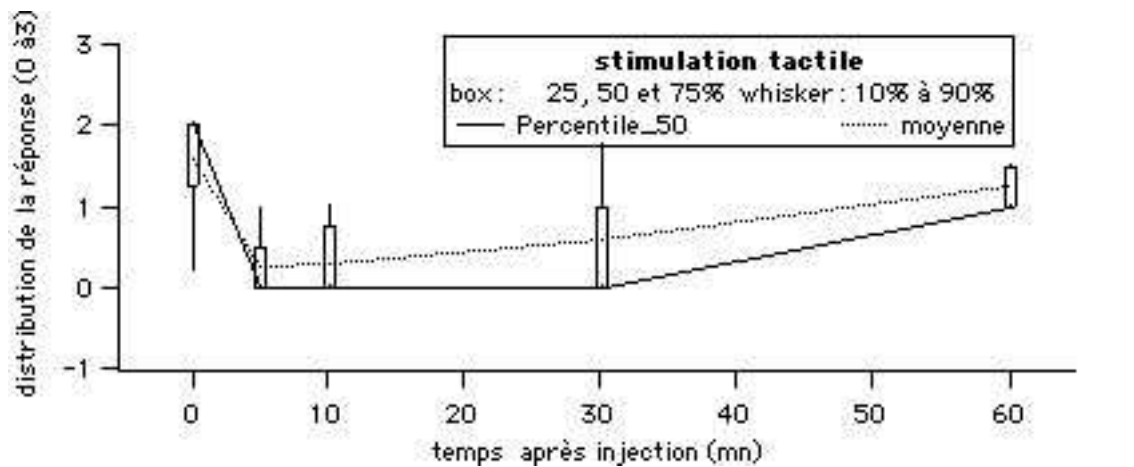
La réponse à la stimulation tactile est détaillée dans le **tableau 25**. Ce tableau montre que six animaux sur sept, ont leur note de réponse à la stimulation tactile qui diminue de 1, au cours des 5 minutes suivant l'injection. A 5 minutes, la moyenne des notes est de 0,2, ce qui est le minimum. En effet, six chevaux sur huit n'ont aucune réaction, quand on leur pince le pli du grasset et tous ont une note inférieure ou égale à 1. Dans l'intervalle de 5 à 30 minutes la quasi-totalité des animaux conservent une note constante, donc le plateau de la sédation semble être atteint, mais la sédation reste de qualité excellente, puisque la moyenne des notes est de 0,6, avec une majorité qui ne manifeste aucune réponse. Entre 30 et 60 minutes après l'injection, trois animaux sur quatre ont une réponse à la stimulation tactile qui augmente, confirmant que la sédation diminue après 30 minutes. 60 minutes après l'injection, la réponse est encore inférieure à celle de départ, mais il est difficile de conclure, car on ne dispose que de quatre données à 60 minutes contre sept au départ. La moyenne est toujours supérieure à la médiane, au cours de l'expérience de stimulation tactile, car la moyenne prend en compte les valeurs extrêmes du cheval n° 5.

Tableau 25 : Notation de la réponse au stimulus tactile en fonction du temps

TP S	NUMERO DES CHEVAUX								M	T	PERCENTILES					N
	1	2	3	4	5	6	7	8			10 %	25 %	50 %	75 %	90 %	
0	2	2	1	2	2	2	0	-	1,6	0,8	0,2	1,2	2	2	2	7
5	0	0	0	0	1	0	0	1	0,2	0,5	0	0	0	0,5	1	8
10	0	0	-	0	1	0	0	1	0,3	0,5	0	0	0	0,7	1	7
30	1	1	-	0	2	0	0	0	0,6	0,8	0	0	0	1	1,8	7
60	-	-	-	-	2	1	1	1	1,2	0,5	1	1	1	1,5	-	4

L'analyse du tracé de la **figure 4**, montre une similitude avec celui de la réponse à une stimulation auditive. En effet, la réponse à la stimulation tactile diminue 5 minutes après l'injection, puis se stabilise jusqu'à 30 minutes et remonte à un niveau, légèrement en dessous de celui de départ, à 60 minutes.

Figure 4 : Moyenne et distribution autour de la médiane, des notes de réponse à la stimulation tactiles, en fonction du temps.



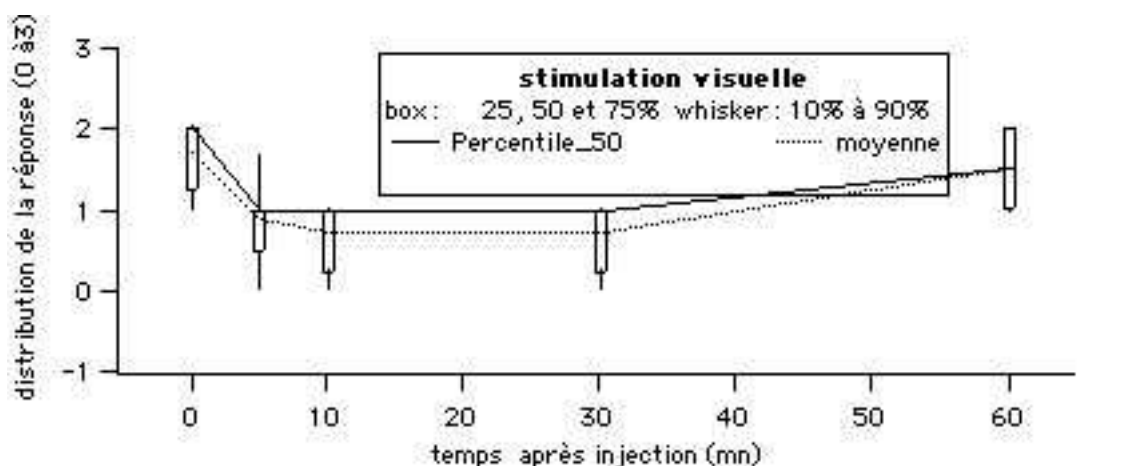
L'analyse des données de la **figure 5** et du **tableau 26**, montre que la réponse à la stimulation visuelle, varie au cours du temps de la même manière, que la réponse aux stimulations auditives et tactiles.

D'après le tableau 26, cinq animaux sur sept ont une réponse au stimulus visuel qui diminue 5 minutes après l'injection, dont deux animaux qui ont une diminution de 2 unités. A 5 minutes, sept animaux sur huit ont une réponse minimale (note égale à 1). Dans l'intervalle de 5 à 30 minutes, la réponse reste majoritairement constante, avec la totalité des animaux qui ont une note inférieure ou égale à 1. Dans la période de 30 à 60 minutes, tous les animaux ont une réponse qui est constante ou qui augmente. A 60 minutes, la moyenne et la distribution sont proches de celles de départ, avec des notes toutes supérieures ou égales à 1.

Tableau 26 : notation de la réponse au stimulus visuel en fonction du temps

TP S	NUMERO DES CHEVAUX								M	T	PERCENTILES					N
	1	2	3	4	5	6	7	8			10 %	25 %	50 %	75 %	90 %	
0	2	2	1	2	2	2	1	-	1,7	0,5	1	1,2	2	2	2	7
5	0	0	1	1	1	1	1	2	0,9	0,6	0	0,5	1	1	1,7	8
10	0	0	-	1	1	1	1	1	0,7	0,5	0	0,2	1	1	1	7
30	0	0	-	1	1	1	1	1	0,7	0,5	0	0,2	1	1	1	7
60	-	-	-	-	-	1	1	2	1,5	0,6	1	1	1,5	2	-	4

Figure 5 : Moyenne et distribution autour de la médiane, des notes de réponse à la stimulation visuelle, en fonction du temps.



En regroupant les résultats des réponses aux trois types de stimulations, on peut évaluer de façon plus spécifique la sédation. Celle-ci est obtenue rapidement après l'injection, de l'ordre de 5 minutes. L'effet est maximum entre 5 et 10 minutes après l'injection. La sédation atteint un plateau entre 5 et 30 minutes et dure environ 60 minutes. Avant l'injection, la moyenne des notes aux trois types de stimulations, se situe entre 1,6 et 1,7 et la médiane est égale à 2. Dans l'intervalle de 5 à 30 minutes, la moyenne des notes est toujours inférieure à 1 et la médiane est de 0 ou 1. L'association romifidine-nalbuphine entraîne donc une sédation jugée bonne à excellente pendant plus de 30 minutes.

C. Analyse des effets secondaires

L'effet secondaire observé le plus fréquemment est un prolapsus pénien, car il est présent chez deux mâles sur quatre. De plus, une sudation est relevée chez trois animaux sur sept et située principalement à la base des oreilles. Des sifflements légers en fin d'inspiration sont entendus, chez deux animaux sur sept.

Un animal sur sept montre des ronflements légers, en fin d'expiration. Les bruits digestifs sont diminués à gauche, chez un animal sur sept. On peut donc dire que seuls des effets secondaires de faible intensité ont été observés.

D. Bilan des résultats

L'association romifidine-nalbuphine semble avoir peu d'effets respiratoires. En effet, la fréquence respiratoire augmente légèrement durant les dix minutes suivant l'injection, puis revient lentement à la normale au bout de 60 minutes. Par contre, une bradycardie importante s'installe 5 minutes après l'injection et dure près de 30 minutes. A la fin de l'expérience, la fréquence cardiaque reste toujours en dessous de la valeur de départ. Des blocs atrio-ventriculaires apparaissent en début d'expérience, lorsque la fréquence cardiaque diminue. Les chevaux de l'expérience ont un tempérament calme ce qui augmente l'efficacité de la sédation. La sédation est évaluée sur l'attitude du cheval, entre 4 et 10 minutes après l'injection. Les résultats montrent qu'elle est jugée bonne à excellente. La qualité de la sédation est appréciée d'autre part, sur l'ataxie. Enfin, la sédation est caractérisée par la diminution des réponses de l'animal à différents stimuli. Les réponses auditives, tactiles et visuelles sont superposables dans le temps. Les résultats mettent en évidence que la

latence d'action est de 5 minutes, que l'effet maximum est atteint entre 5 et 10 minutes et que l'effet plafonne entre 10 et 30 minutes. La sédation semble durer un peu moins de 60 minutes.

III. DISCUSSION

L'association des alpha-2 agonistes avec les opioïdes est connue pour procurer une sédation-analgésie profonde. Cette combinaison a montré, lors de son utilisation pour les chirurgies debout, sa sécurité et son efficacité. Les deux agents composant cette association, ont une action synergique sur la sédation et l'analgésie, ce qui permet de réduire leurs doses et donc leurs effets secondaires (Muir (1991) ; Taylor (1985) ; Walsh (2003)).

A. Fréquence respiratoire

Au cours de notre étude, la fréquence respiratoire augmente légèrement au cours des 10 premières minutes, puis retourne lentement à la normale au bout d'une heure. La romifidine, à cette dose, est très faiblement déprimeur respiratoire (England et Clarke (1996)). Aussi, il a été rapporté en clinique, une sévère polypnée initiale et transitoire, avec l'emploi d'alpha-2 agonistes, sans lien apparent avec la dose. Mais l'effet le plus fréquent est une bradypnée (Walsh (2003)). La nalbuphine est aussi faiblement déprimeur respiratoire à ces doses, de plus cet effet plafonne lorsqu'on augmente les doses, ce qui représente une sécurité supplémentaire (Romagnoli et Keats (1980)).

En administrant 10µg/kg de détomidine et 0,3mg/kg de nalbuphine à chez des poneys, les résultats ne montrent pas de diminution significative de la fréquence respiratoire. Dans cette même étude, les gaz sanguins et le pH ne sont pas affectés, ce qui confirme que cette association exerce un effet déprimeur respiratoire minime (Taylor *et al.* (1990)).

Dans notre expérience, l'augmentation initiale et légère de la fréquence respiratoire, pourrait être attribué à la romifidine, car cela n'a jamais été décrit avec la nalbuphine en humaine ou dans l'étude de Taylor. Après, la fréquence respiratoire diminue faiblement ce qui confirme l'étude de Taylor. L'association romifidine-nalbuphine ne semble donc pas, poser de problème de dépression respiratoire, mais il nous manque les analyses des gaz sanguins pour conclure sur cet effet.

B. Paramètres cardiaques

1. Fréquence cardiaque

Dans notre étude, la fréquence cardiaque diminue de près de 20% au cours des 5 premières minutes. La bradycardie dure pendant 30 minutes, avant de remonter doucement jusqu'à atteindre une valeur en dessous de celle de référence, en fin d'expérience. Les alpha-2 agonistes à ces doses, déclenchent une bradycardie d'installation immédiate qui se prolonge pendant une heure (England et Clarke (1996)). La nalbuphine à 0,3 mg/kg, modifie très peu les paramètres cardiovasculaires chez des patients humains (Lake *et al.* (1982)).

Dans l'étude de Taylor sur l'association détomidine-nalbuphine, la fréquence cardiaque chute juste après l'injection de détomidine puis remonte jusqu'à la normale au bout de 25 minutes. La nalbuphine, injectée 5 minutes après la détomidine, ne semble pas modifier la pente ascendante de la fréquence cardiaque. La diminution de la fréquence cardiaque dans notre étude, semble donc liée à la romifidine.

2. Les blocs cardiaques

Au cours de notre étude, des blocs cardiaques apparaissent dans les 5 minutes suivant l'injection, chez la moitié des chevaux. Ce sont majoritairement des blocs atrio-ventriculaires de deuxième degré, avec un animal qui a présenté des extra-systoles ventriculaires. Les BAV II sont fréquents et associés à la bradycardie induite par les alpha-2 agonistes (England et Clarke (1996)). Par contre, la nalbuphine n'est pas décrite comme entraînant des troubles du rythme, dans les études humaines (Lake *et al.* (1982)).

L'étude de Taylor, montre que la totalité des poneys, présentent des BAV II dans les 5 minutes suivant l'injection de détomidine. Après l'injection de nalbuphine, l'incidence des blocs diminue, s'accompagnant d'un retour à la normale de la fréquence cardiaque. Dans cette étude, des poneys ont développé des blocs sino-atriaux qui sont fréquents avec l'emploi d'alpha-2 agonistes. Notre étude confirme que les BAV II, semblent liés à la romifidine et qu'ils n'ont pas eu de répercussions cliniques.

Les effets cardiaques sont donc à attribuer majoritairement à la romifidine. Les mesures de pressions artérielles réalisées dans l'étude de Taylor confirment la faible influence de la nalbuphine sur les paramètres cardiovasculaires.

C. La sédation

Les résultats mettent en évidence un délai de 5 minutes entre l'injection et une sédation jugée efficace. L'effet maximum est atteint entre 5 et 10 minutes et qui se maintient entre 10 et 30 minutes. L'effet semble durer un peu moins de 60 minutes. La sédation obtenue est qualifiée de satisfaisante, à la vue de la diminution des notes de réponse aux différents stimuli. D'autre part, les actes ont pu être réalisés dans des conditions satisfaisantes pour l'opérateur ; et aucune contention chimique supplémentaire n'a été nécessaire. L'étude de Taylor, qui se déroule sur des poneys qui ne subissent aucune intervention, donne les mêmes résultats en termes de durée et d'effet.

Nos résultats montrent que l'ataxie n'a pas gêné la réalisation des actes et qu'elle reste faible ce qui est en accord avec les résultats de Taylor. De plus, en fin d'expérience, tous les chevaux sont capables de marcher normalement. Cependant, l'ataxie n'a été évaluée qu'au cours des 10 minutes suivant l'injection et de façon statique, il se peut donc qu'elle ait été sous-estimée.

Aucune excitation n'est apparue après l'injection du mélange au cours de l'expérience. En effet, une excitation peut se produire avec l'emploi du butorphanol à faible dose, à cause de son action agoniste partiel mu. L'association avec des alpha-2 agonistes permet de bloquer cet effet. La nalbuphine, supposée avoir une action antagoniste mu, ne devrait pas entraîner d'excitation. L'étude de Taylor confirme cette hypothèse. L'association romifidine-nalbuphine a donc peu de chance d'engendrer une excitation.

L'emploi des alpha-2 agonistes seuls peut induire une hyperesthésie tactile de la région postérieure. La sédation puissante obtenue en associant des opioïdes, permet de bloquer cet effet. Les résultats de notre étude sur la stimulation tactile, confirment cette donnée.

CONCLUSION

L'objectif de l'étude était de tester les effets sédatifs et cardiorespiratoires de l'association romifidine-nalbuphine, sur un échantillon restreint de chevaux, dans un contexte de chirurgie debout.

L'association romifidine (44 μ g/kg) et nalbuphine (0,1 mg/kg) a permis la réalisation de l'ensemble des actes prévus sur les sept chevaux utilisés.

Peu de modifications de la fréquence respiratoire ont été observées. La dépression cardiaque manifestée par une bradycardie et des blocs atrio-ventriculaire, est due à la romifidine et n'a pas entraîné de complications. La sédation est satisfaisante, car la latence est rapide, l'effet maximal est obtenu entre 5 et 10 minutes et se stabilise jusqu'à 30 minutes et dure un peu moins de 60 minutes. L'ataxie reste faible sur la période d'évaluation. L'analgésie n'a pas été quantifiée, si ce n'est par le peu de réaction des animaux aux stimulations chirurgicales.

Cette étude montre que l'association romifidine-nalbuphine produit une sédation-analgésie qui permet la réalisation de chirurgie debout avec peu d'effets secondaires. Ce protocole semble fiable et sécurisant, mais une étude plus quantitative, sur un échantillon plus important, permettra de confirmer ou non cette hypothèse.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- ALEXANDER.F, COLLETT. R.A (1974). Pethidine in the horse. *Res. Vet. Sci.* **17**, 136-137.
- BENET L.Z, KROETZ D.L, SHEINER L.B. (1996). Pharmacocinétique: absorption, distribution et élimination des médicaments. In : GOODMAN'S et GILMAN'S, editors. *Bases pharmacologiques de l'utilisation des médicaments*. 9 th ed. New York: Mcgraw-hill book company, 3-28.
- BOUREAU V, GAULTIER E. (2002). La phobie du transport chez le cheval: approche par l'éthologie clinique, sémiologie. *Prat. Vet. Equine.* **34** (135), 13-17.
- BROWNLOW M.A, HUTCHINS D.R. (1991). Indications for chemical restraint and general anesthesia. In. *Equine medicine and surgery*. 4th ed. 81-87. Golata California: American Veterinary Publicatory Inc.
- BRUGERE H. (2002 a). *Pharmacologie*. (tome1). Polycopié Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort, Unité Pédagogique de Physiologie et Thérapeutique. 170p.
- BRUGERE H. (2002 b). *Pharmacologie*. (tome2). Polycopié Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort, Unité Pédagogique de Physiologie et Thérapeutique. 137p.
- BRUNAUD M. (1986). Effets pharmacologiques de la morphine et des morphiniques chez les animaux domestiques. *Rec. Méd. Vet.* **162** (12), 1421-1428.
- BRUNSON D.B, MAJORS L.J. (1987). Comparative analgesia of xylazine, xylazine/morphine, xylazine/butorphanol and xylazine/nalbuphine in the horse, using a dental dolorimetry. *Am. J. Vet. Res.* **48** (7), 1087-1091.
- BRUYAS J.F, CORDE R. (2001). Contrôles antidopage : éviter les pièges et les poursuites. In : *compte rendu du congrès de l'AVEF*, Pau 2001.
- CESSELIN F. (1986). Les endorphines. *Rec. Méd. Vét.* **162** (12), 1311-1319.
- CLARKE K.W, ENGLAND G.C.W, GOOSSENS L. (1991). Sedative and cardiovascular effects of romifidine, alone and in combination with butorphanol, in the horse. *J. Vet. Anesth.* **18**, 25-29.
- CLUTTON. R.E. (1987). Unexpected responses following intravenous pethidine in two horses. *Eq. Vet. J.* **19** (1), 72-73.
- COMBIE J, SHULTS T, NUGENT E.C, DOUGHERTY J, TOBIN T. (1981). Pharmacology of narcotic analgesics in horse: selective blockage of narcotic-induced locomotor activity. *Am. J. Vet. Res.* **42** (5), 716-721.
- ENGLAND G.C.W, CLARKE K.W. (1996). Alpha adrenoreceptor agonist in the horse-a review. *Br. Vet. J.* **152**, 641-653.
- ENGLAND G.C.W, CLARKE K.W, GOOSSENS L. (1992). A comparison of three alpha 2-adrenoreceptor agonists (romifidine, detomidine and xylazine) in horse. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* **15**, 194-201.
- FREEMAN S.L, BOWEN M.I, BETTSHART-WOLFENSBERGER R, ALIBHAI H.I.K,

- ENGLAND G.C.W. (2002). Cardiovascular effects of romifidine in standing horse. *Res. Vet. Science*. **72**, 123-129.
- GADOT M, BONNAIRE Y. (2000). Les aspects réglementaires. *Prat. Vet. Equine*. **32**, 119-122.
- GAULTIER E, FALEWEE C, PAGEAT P. (2004). Conduite à tenir et pièges à éviter dans la mise en place du suivi des phobies chez le cheval. *In : compte rendu du congrès AVEF*. Pau, 21, 22, 23 octobre 2004. 482-488.
- GUNION M.W, MARCHIONNE A.M, CORRY ANDERSON T.M. (2004). Use a mixed agonist-antagonist nalbuphine in opioide based analgesia. *Acute pain*. **6**, 29-39.
- HAMM D, TURCHI P, JOCHLE W. (1995). Sedative and analgesic effects of detomidine and romifidine in horse. *J. Vet. Anesth*. **18**, 25-29.
- HELLYER P.W, BAI L, SUPON J, QUAIL C, WAGNER A.E, MAMA K.R *et al.* (2003). Comparison of opioid and alpha-2 adrenergic receptor binding in horse and dog brain using radioligand autoradiography. *Vet. Anes. Analg*. **30**, 172-182.
- HUBBELL J.A.E, MUIR W.W. (1998). Standing chemical restraint. *In: Equine internal medicine*. 187-192. Philadelphia: W. B. Saunders.
- JOCHLE W, HAMM D. (1986). Sedation and analgesia with Domosedan (detomidine hydrochloride) in horses : dose response studies efficacy and its duration. *Acta. Vet. Scand*. **84**, 69-84.
- JOCHLE W *et al.* (1989). Comparison of detomidine, butorphanol, flunixin meglumine and xylazine in clinical cases of equine colic. *Compend. Cont. Educ. Prat. Vet*. **11**, 111-116.
- KAMERLING S, WECKMAN T, DONAHOE J, TOBIN T. (1988). Dose related effects of the kappa agonist U-50,48H on behaviour, nociception and autonomic response in the horse. *Equine vet. J.* **20** (2), 114-118.
- KALPRAVIDH M, LUMB W.V, WRIGHT M, HEALTH R.B. (1984a). Analgesic effects of butorphanol in horses: dose-response studies. *Am. J. Vet. Res.* **45** (2), 211-216.
- KALPRAVIDH M, LUMB W.V, WRIGHT M, HEALTH R.B. (1984b). Effects of butorphanol, flunixin, levorphanol, morphine and xylazine in ponies. *Am. J. Vet. Res.* **45** (2), 217-223.
- KATHY W, CLARKE K.W, TAYLOR P.M. (1986). Detomidine a new sedative for horse. *Eq. Vet. J.* **18** (5), 366-370.
- KERNBAUM S, COSTA J.M, KAMOUN P *et al.* (1998). Dictionnaire de médecine. 6th ed. Paris: Flammarion Medecine Science, 1030p.
- KLEPPER I.D, ROSEN M, VICKERS M.D, MAPLESON W.W. (1986). Respiratory fonction following nalbuphine and morphine in anesthetized man. *Br. J. Anesth*. **58**, 625-629.
- LAKE C.L, DUCKWORTH E.N, DIFASZIO C.A, DURBIN C.G, MAGRUDER M.R.(1982). Cardiovascular effects of nalbuphine in patients with coronary or valvular heart disease. *Anesthesiology* **57**, 498-503.

- LE BLANC P.H. (1991). Chemical restraint for surgery in the standing horse. *Vet. Clinics. Of N. A. : Eq. Pract. .* **7** (3), 521-533.
- LERCHE E, BLAIS D, CUVELLIEZ S. (1992). Revue des protocoles de base d'anesthésie générale chez le cheval. *Le point vétérinaire.* **24** (143), 25-29.
- LEVIONNOIS O. (2003). *La morphine au cœur de l'analgésie équine: les voies intra-articulaires et épidurales.* Thèse Méd. Vet, Nantes, n°076, 96p.
- MAMA K.R, PASCOE P.J, STEFFEY E.P. (1992). Evaluation of the interaction of mu and kappa opioïde agonists on locomotor behaviour in the horse. *Can. J. Vet. Res.* **57**, 106-109.
- MIRCICA E, CLUTTON R.E, KYLES K.W. (2003). Problems associated with peroperative morphine in horse: a retrospective case analyse. *Vet. Anes. Analg.* **30**, 147-155.
- MOENS Y, LANZ F, DOHERR M.G, SHATZMANN U. (2003). Comparison of the antinociceptive effects xylazine, detomidine and romifidine on experimental pain in horses. *Vet. Anes. Analg.* **30**(3), 183-190.
- MUIR W.W. (1991). Standing chemical restraint in horses. *In: Equine anesthesia, monitoring and emergency therapie.* 247-280. Saint Louis: Mosby Year Book.
- MUIR W.W, ROBERTSON J.T. (1985). Visceral analgesia: effects of xylazine, butorphanol, meperidine and pentazocine in horses. *Am. J. Vet. Res.* **46** (10), 2081-2084.
- NOLAN A.M, BESLEY W, REID J, GRAY G. (1994). The effects of butorphanol on locomotor activity in ponies: a preliminary study. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* **17**, 323-326.
- ORLIANGES E, SCICLUNA C. (1998). Le butorphanol: principales propriétés et indications. *Prat. Vet. Equine.* **30** (118), 45-49.
- PASCOE J.P, TAYLOR P.M. (2003). Effects of dopamine antagonists on alfentanil-induced locomotor activity in horses. *Vet. Anes. Analg.* **30**, 165-171.
- PERRIN R. (1999). La douleur en pathologie digestive. *Prat. Vet. Equine: numéro spécial coliques.* **31**, 25-36.
- PIPPI N.L, LUMB W.V. (1979). Objective tests of analgesic drugs in ponies. *Am. J. Vet. Res.* **40** (8), 1082-1085.
- REISINE T, PASTERNAK G. (1996). Analgésiques opioïdes et leurs antagonistes. *In : GOODMAN'S et GILMAN'S, editors. Bases pharmacologiques de l'utilisation des médicaments.* 9th ed. New York: Mcgraw-hill book company, 529-559.
- ROBERTSON J.T, MUIR W.W. (1981). Cardiopulmonary effects of butorphanol tartrate in horses. *Am. J. Vet. Res.* **42** (1), 41-44.
- ROMAGNOLI A, KEATS A.S. (1980). Ceiling effect for respiratory depression by nalbuphine. *Clin. Pharmacol. Ther.* **27** (4), 478-485.

- ROQUES B.P. (1986). Pharmacologie des différentes classes de récepteurs opioïdes cérébraux. *Rec. Méd. Vét.* **162** (12), 1321-1331.
- SELLON D.C, MONROE V.L, ROBERTS M.C, PAPICH M.G. (2001). Pharmacokinetics and adverse effects of butorphanol administered by single intravenous or continuous intravenous infusion in horses. *Am. J. Vet. Res.* **62** (2), 183-189.
- TAYLOR P.M. (1985). Chemical restraint of standing horse. *Equine vet. J.* **17** (4), 269-273.
- TAYLOR P.M, RYMASZEWSKA H, YOUNG S.S. (1990). Evaluation of combinations of nalbuphine with acepromazine for sedation in ponies. *J. Ass. Vet. Anesth.* **17**, 38-41.
- WALSH C.M. (2003). Tranquillisation pour la chirurgie debout. *Prat. Vet. Equine : numéro spécial anesthésie.* **35**, 25-32.

L'ASSOCIATION ROMIFIDINE-NALBUPHINE DANS LA CHIRURGIE DEBOUT CHEZ LE CHEVAL : EVALUATION DE LA SEDATION

REYNAUD Fabrice

Résumé :

L'objet de cette étude est d'évaluer l'efficacité d'un analgésique peu utilisé chez le cheval – la nalbuphine – en association avec un sédatif pour réaliser des chirurgies debout. La sédation diminue les réactions locomotrices et isole l'animal de son environnement. Elle est évaluée par l'attitude et la réponse de l'animal à des stimuli tactiles, auditifs et visuels. Actuellement, les agents disponibles sont les alpha-2 agonistes qui possèdent des propriétés sédatives, analgésiques et myorelaxantes cependant ils entraînent une dépression cardiorespiratoire et une ataxie. Les opioïdes présentent des propriétés analgésiques. Les plus utilisés sont la morphine et le butorphanol, antalgique de référence en équine car il est efficace et bien toléré mais ne possède pas d'AMM en France. La nalbuphine pourrait être une alternative au butorphanol, car elle possède une AMM humaine et coûte moins chère. Pour des interventions chirurgicales debout, l'association alpha-2 agonistes-opioides est la plus utilisée, car elle exerce une sédation-analgésie en synergie et entraîne peu d'effets secondaires. L'association romifidine-nalbuphine a été testée, lors d'actes invasifs, chez huit chevaux. Les résultats montrent que la sédation est rapide, durable et de qualité satisfaisante. La dépression cardiorespiratoire observée est majoritairement due à la romifidine et n'entraîne pas de complications. Ce protocole semble donc fiable mais une étude quantitative serait souhaitable pour confirmer ces résultats préliminaires encourageants.

Mots clés : Cheval, Equidé, Anesthésie, Sédatif, Analgésique, Alpha-2 agoniste, Opioïde, Romifidine, Nalbuphine,

Jury :

Président : Pr.

Directeur : Dr Christophe DESBOIS

Assesseur : Pr Hélène COMBRISSE

Adresse de l'auteur :

M. REYNAUD Fabrice

11 rue Delalain

94700 Maisons Alfort

COMBINATION OF ROMIFIDINE-NALBUPHINE FOR STANDING OPERATIONS: STUDY OF SEDATION

REYNAUD Fabrice

Summary :

The main objective of this research is to evaluate the efficiency of an analgesic agent never used on horses – Nalbuphine – with a sedative agent to operate them while they are standing up. Sedation minimises movements and isolates the animal from its environment. It is measured by attitude and sensorial stimuli reactions. Today agents are available, such as alpha-2 antagonist agents which have great sedative, analgesic and muscle-relaxing properties, however they trigger cardio-respiratory effects and ataxia. The opioid agents have analgesic capacities. The most popular with horses are the Morphine and the Butorphanol, the ultimate benchmark as it doesn't have many side effects, although it is against the law in France. The Nalbuphine could be an alternative to Butorphanol, as it's legal for humans and cheaper. For standing operations, the alpha-2 agonist-opioides combination is the most frequently used, as it allows sedation and analgesia to work in perfect synergy, with very few side effects. A new Romifidine-Nalbuphine combination has been tested on 8 horses, during an invasive procedure. Results show a quick, durable and satisfying sedation. The cardio-respiratory reaction is mainly due to the romifidine however it's minor. This experiment seems reliable however a bigger quantitative survey needs to be carried out to confirm those first encouraging results.

Keywords : Equine, Horse, Anesthesiology, Sedative, Analgesic, Alpha-2 agonist, Opioides, Nalbuphine, Romifidine.

Jury:

President : Pr.

Director : Dr. Christophe DESBOIS

Assessor : Pr. Hélène COMBRISSE

Author's address :

REYNAUD Fabrice

11 rue Delalain

94700 Maisons Alfort