

**VETAGRO SUP
CAMPUS VETERINAIRE DE LYON**

Année 2012 - Thèse n° 65

***DETERMINATION D'UN RYTHME DE PERFUSION DE
XYLAZINE POUR INDUIRE UNE SEDATION CHEZ LE
CHEVAL.
EFFET DE L'ADMINISTRATION CONCOMITANTE DE
BUTORPHANOL.***

THESE

Présentée à l'UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON I
(Médecine - Pharmacie)
et soutenue publiquement le 30 novembre 2012
pour obtenir le grade de Docteur Vétérinaire

par

Typhaine GAUDEFROY
Née les 28 décembre 1985
à AMIENS (80)



VetAgro Sup



DEPARTEMENT ET CORPS ENSEIGNANT DE VETAGRO SUP CAMPUS VETERINAIRE DE LYON
DIRECTEUR : STEPHANE MARTINOT

NOM	Prénom	Grade	Unité Pédagogique
ALOGNINOUBA	Théodore	Professeur 1ere cl	Pathologie du bétail
ALVES-DE-OLIVEIRA	Laurent	Maître de conférences hors cl	Gestion des élevages
ARCANGIOLI	Marie-Anne	Maître de conférences cl normale	Pathologie du bétail
ARTOIS	Marc	Professeur 1ere cl	Santé Publique et Vétérinaire
BECKER	Claire	Maître de conférences cl normale	Pathologie du bétail
BELLI	Patrick	Maître de conférences associé	Pathologie morphologique et clinique
BELLUCO	Sara	Maître de conférences cl normale	Pathologie morphologique et clinique
BENAMOU-SMITH	Agnès	Maître de conférences cl normale	Equine
BENOIT	Etienne	Professeur 1ere cl	Biologie fonctionnelle
BERNY	Philippe	Professeur 1ere cl	Biologie fonctionnelle
BONNET-GARIN	Jeanne-Marie	Professeur 2eme cl	Biologie fonctionnelle
BOULOCHER	Caroline	Maître de conférences cl normale	Anatomie Chirurgie (ACSAI)
BOURDOISEAU	Gilles	Professeur 1ere cl	Santé Publique et Vétérinaire
BOURGOIN	Gilles	Maître de conférences cl normale	Santé Publique et Vétérinaire
BRUYERE	Pierre	Maître de conférences Contractuel	Biotechnologies et pathologie de la reproduction
BUFF	Samuel	Maître de conférences cl normale	Biotechnologies et pathologie de la reproduction
BURONFOSSE	Thierry	Maître de conférences hors cl	Biologie fonctionnelle
CACHON	Thibaut	Maître de conférences Contractuel	Anatomie Chirurgie (ACSAI)
CADORE	Jean-Luc	Professeur 1ere cl	Pathologie médicale des animaux de compagnie
CALLAIT-CARDINAL	Marie-Pierre	Maître de conférences cl normale	Santé Publique et Vétérinaire
CAROZZO	Claude	Maître de conférences cl normale	Anatomie Chirurgie (ACSAI)
CHABANNE	Luc	Professeur 1ere cl	Pathologie médicale des animaux de compagnie
CHALVET-MONFRAY	Karine	Maître de conférences hors cl	Biologie fonctionnelle
COMMUN	Loic	Maître de conférences cl normale	Gestion des élevages
DELIQUETTE-MULLER	Marie-Laure	Professeur 2eme cl	Biologie fonctionnelle
DEMONT	Pierre	Professeur 2eme cl	Santé Publique et Vétérinaire
DESJARDINS PESSON	Isabelle	Maître de conférences Contractuel	Equine
DJELOUADJI	Zorée	Maître de conférences stagiaire	Santé Publique et Vétérinaire
ESCRIOU	Catherine	Maître de conférences cl normale	Pathologie médicale des animaux de compagnie
FAU	Didier	Professeur 1ere cl	Anatomie Chirurgie (ACSAI)
FOURNEL	Corinne	Professeur 1ere cl	Pathologie morphologique et clinique
FRANCK	Michel	Professeur 1ere cl	Gestion des élevages
FRIKHA	Mohamed-Ridha	Maître de conférences cl normale	Pathologie du bétail
GANGL	Monika	Maître de conférences Contractuel	Equine
GARNIER	François	Professeur 1ere cl	Biologie fonctionnelle
GENEVOIS	Jean-Pierre	Professeur cl ex	Anatomie Chirurgie (ACSAI)
GILOT-FROMONT	Emmanuelle	Professeur 2eme cl	Biologie Fonctionnelle
GONTHIER	Alain	Maître de conférences cl normale	Santé Publique et Vétérinaire
GRAIN	Françoise	Professeur 2eme cl	Gestion des élevages
GRANCHER	Denis	Maître de conférences hors cl	Gestion des élevages
GREZEL	Delphine	Maître de conférences cl normale	Santé Publique et Vétérinaire
GUERIN	Pierre	Professeur 2eme cl	Biotechnologies et pathologie de la reproduction
GUERIN-FAUBLEE	Véronique	Maître de conférences hors cl	Biologie fonctionnelle
HUGONNARD	Marine	Maître de conférences cl normale	Pathologie médicale des animaux de compagnie

DEPARTEMENT ET CORPS ENSEIGNANT DE VETAGRO SUP CAMPUS VETERINAIRE DE LYON
DIRECTEUR : STEPHANE MARTINOT

NOM	Prénom	Grade	Unité Pédagogique
JUNOT	Stéphane	Maître de conférences cl normale	Anatomie Chirurgie (ACSAI)
KECK	Gérard	Professeur 1ere cl	Biologie fonctionnelle
KODJO	Angeli	Professeur 2eme cl	Santé Publique et Vétérinaire
LACHERETZ	Antoine	Professeur 1ere cl	Santé Publique et Vétérinaire
LAMBERT	Véronique	Maître de conférences cl normale	Gestion des élevages
LE-GRAND	Dominique	Maître de conférences hors cl	Pathologie du bétail
LEBLOND	Agnes	Professeur 2eme cl	Santé Publique et Vétérinaire
LEFRANC-POHL	Anne-Cécile	Maître de conférences cl normale	Biotechnologies et pathologie de la reproduction
LEPAGE	Olivier	Professeur 1ere cl	Equine
LOUZIER	Vanessa	Maître de conférences cl normale	Biologie Fonctionnelle
MARCHAL	Thierry	Maître de conférences hors cl	Pathologie morphologique et clinique
MIALET	Sylvie	Inspecteur de la santé publique vétérinaire (ISPV) faisant fonction de MC	Santé Publique et Vétérinaire
MOUNIER	Luc	Maître de conférences cl normale	Gestion des élevages
PEPIN	Michel	Professeur 1ere cl	Santé Publique et Vétérinaire
PIN	Didier	Maître de conférences cl normale	Pathologie morphologique et clinique
PONCE	Frédérique	Maître de conférences cl normale	Pathologie médicale des animaux de compagnie
PORTIER	Karine	Maître de conférences cl normale	Anatomie Chirurgie (ACSAI)
PROUILLAC	Caroline	Maître de conférences cl normale	Biologie fonctionnelle
REMY	Denise	Professeur 2eme cl	Anatomie Chirurgie (ACSAI)
ROGER	Thierry	Professeur 1ere cl	Anatomie Chirurgie (ACSAI)
SABATIER	Philippe	Professeur 2eme cl	Biologie fonctionnelle
SAWAYA	Serge	Maître de conférences cl normale	Anatomie Chirurgie (ACSAI)
SERGEANT	Delphine	Maître de conférences cl normale	Santé Publique et Vétérinaire
THIEBAULT	Jean-Jacques	Maître de conférences hors cl	Biologie fonctionnelle
VIGUIER	Eric	Professeur 1ere cl	Anatomie Chirurgie (ACSAI)
VIRIEUX-WATRELOT	Dorothee	Maître de conférences Contractuel	Pathologie morphologique et clinique
ZENNER	Lionel	Professeur 2eme cl	Santé Publique et Vétérinaire

A Monsieur le Professeur Jean-David STEPHANE

Qui nous fait l'honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse.

Hommage respectueux.

A Madame le Docteur Karine PORTIER,

Maître de conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon qui m'a fait
l'honneur de diriger et de corriger ce travail.

Sincères remerciements.

A Madame le Docteur Caroline PROUILLAC

Pour avoir accepté de participer à notre jury de thèse,

Sincères remerciements.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES FIGURES	10
INTRODUCTION	11
PREMIERE PARTIE.....	13
SYNTHESE BILIOGRAPHIQUE : La sédation du cheval debout, et données sur la xylazine et le butorphanol.....	13
I.La sédation du cheval debout : intérêt de l'étude	13
II.La xylazine : premier alpha2 agoniste utilisé chez le cheval.....	16
A. Etude pharmaceutique	16
1. Historique et classification : une molécule ancienne restant largement utilisée !.....	16
2. Structure.....	18
3. Propriétés physico-chimiques.....	18
B. Etude pharmacocinétique : quel devenir pour la xylazine dans l'organisme ?	19
C. Etude pharmacodynamique : pour bien utiliser une molécule, il faut en connaître les effets sur l'organisme.	20
D. Applications cliniques : pourquoi utiliser la xylazine en pratique ?	22
E. La xylazine : un agent sédatif.....	23
F. La xylazine : un agent analgésique	24
G. La xylazine : une molécule aux effets indésirable nombreux.....	25
1. Sur le rythme et la fréquence cardiaques : une molécule bradycardisante et génératrice de blocs cardiaques.....	25
2. Sur la pression artérielle : une molécule hyper puis hypotensive.	26
3. Sur le débit cardiaque	27
4. Sur l'appareil respiratoire : une molécule dépressive	27
5. Sur les gaz du sang artériel : une diminution de la [O2] et une augmentation de la [CO2].....	28
6. Sur la diurèse : une molécule diurétique	28
7. Les nombreux autres effets secondaires à l'administration de xylazine	29
H. Utilisation clinique de la xylazine chez le cheval.....	30
1. Comme agent seul : une courte durée d'action.....	30
2. Combinée avec d'autres agents : une combinaison fréquente avec les opioïdes	30

III.Le butorphanol.....	31
A. Propriétés générales.....	31
1. Pharmacie chimique.....	31
2 Pharmacologie.....	32
a. <i>Mode d'action</i>	32
b. <i>Pharmacocinétique : quel devenir pour le butorphanol dans l'organisme ?</i>	32
3. Classification : caractéristiques des agonistes, antagonistes et agonistes-antagonistes.	33
B. Utilisation clinique.....	34
C. Effets secondaires à l'injection de butorphanol IV chez le cheval.....	35
D. Intérêts de l'association avec la xylazine : une sécurité augmentée	36
DEUXIEME PARTIE.....	37
ETUDE EXPERIMENTALE : établissement du protocole	37
I.Objectifs.....	37
II.Matériel et méthodes	38
A. Molécules.....	38
B. Population d'étude	38
1. Animaux expérimentaux.....	38
2. Répartition/acclimatation	40
C. Mise en œuvre de l'étude	40
1. Principe	40
2. Déroulement.....	41
3. Assignation des chevaux à un groupe	45
4. Préparation des seringues	45
a) <i>Groupe A (sans butorphanol)</i>	45
b) <i>Groupe B (avec butorphanol)</i>	46
D. Relevé des données	46
III Analyse statistiques et résultats :.....	49
A) Analyse statistique	49
B) Résultats.....	50
1. CRI de xylazine	51
2. Dose utilisée durant la première heure	52
3. Temps precedent le premier bolus	53
4. Temps de réveil	54
5. Nombre de mictions	56

TROISIEME PARTIE : DISCUSSION	59
I Analyse du protocole d'étude	59
A Population d'étude	59
B. Plan expérimental.....	60
1. Choix des doses	60
2. Temps entre chaque manipulation	61
3. Environnement de l'expérimentation	61
II Analyse des résultats.....	62
Annexes	67

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Classification des sédatifs analgésiques	17
Figure 2 : Structure chimique de la xylazine	18
Figure 3 : Mode d'action des alpha2-agonistes au niveau cellulaire (R. CASTAGNO)	20
Figure 4 : Schéma récapitulatif du mécanisme d'action des alpha2-agonistes	21
Figure 5 : Structure chimique du butorphanol	31
Figure 6 : Définition des 3 paliers antalgiques par l'OMS	35
Figure 7 : Caractéristiques des chevaux inclus dans l'étude	39
Figure 8 : Représentation de l'échelle pré graduée installée dans chaque box, permettant de mesurer la hauteur de tête de chaque cheval (Dessin A. Boissard)	43
Figure 9 : En dessous de 50% de la position de tête initiale, un bolus de xylazine sera injecté (Dessin A.Boissard)	44
Figure 10 : Assignation des chevaux à un groupe	45
Figure 11 : Document d'accompagnement de chaque cheval	47
Figure 12 : Tableau regroupant les données exploitées statistiquement : débit de dose de xylazine (CRI), temps écoulé avant e premier bolus de xylazine, temps nécessaire au réveil de l'animal, nombre de mictions durant le test et débit de dose de xylazine durant la première heure.....	50
Figure 13 : Rythme de perfusion de xylazine pour induire la sédation d'un cheval debout, avec (xylbut)ou non (xylseule) administration concomitante de butorphanol, en mg/kg/h.	51
Figure 14 : Dose de xylazine utilisée pour induire la sédation chez un cheval debout durant, associée (xylbut) ou non(xylseule) à du butorphanol, en mg/kg.	52
Figure 15 : Heure d'administration du premier bolus de xylazine, avec (xylbut) ou sans (xylseule) administration concomitante d'une CRI de butorphanol, en min.	53
Figure 16 : Temps nécessaire à un réveil complet (retour à HH 100%) suite à une sédation de 2h à l'aide de xylazine seule (xylseule) ou associée à du butorphanol(xylbut), en min.	55
Figure 17 : Nombre de mictions réalisées par chaque cheval durant les phases de sédation et de réveil d'une sédation à la xylazine, associée (xylbut)ou non (xylseule) à une CRI de butorphanol.....	56
Figure 18 : Annexe 1 - Préparation des seringues de butorphanol	69
Figure 19 : Ensemble des données du groupe X (sans butorphanol).....	70
Figure 20 : Ensemble des données du groupe XB (avec butorphanol)	71

INTRODUCTION

En raison du risque élevé de l'anesthésie générale équine (0,24 à 1,9% de mortalité globale (JOHNSTON et al. 2002, BIDWELL et al. 2007)), de nombreuses procédures chirurgicales devraient être réalisées sur des chevaux debout et sédatisés aussi souvent que possible. Toutefois, certains chevaux sédatisés soumis à des procédures de diagnostic ou d'interventions chirurgicales ne peuvent pas tolérer des stimuli auditifs, tactiles ou douloureux sans montrer un comportement défensif ou agressif, pouvant même ainsi rendre l'intervention impossible voire dangereuse pour le praticien, le cheval et son entourage. Ces situations plus que fréquentes soulignent l'importance de la mise en œuvre d'un protocole de sédation longue durée fiable.

La **xylazine** est un alpha-2 agoniste faisant partie des sédatifs les plus couramment utilisés dans la gestion clinique des chevaux depuis son autorisation de mise sur le marché à la fin des années 60. De nombreuses études ont été réalisées dans le but d'établir les caractéristiques de la sédation et les effets secondaires obtenus par un **bolus** de xylazine chez le cheval. Or pour une sédation dite de longue durée (supérieure à 30 min) elle doit être administrée à plusieurs reprises, ce qui multiplie les risques liés à la molécule (**dépression cardiovasculaire, ataxie, hyperesthésie**). En revanche, aucune étude ne présente les caractéristiques de la sédation obtenue par une **perfusion** de xylazine sur **une longue durée** : le fait de ne pas avoir à répéter les bolus devrait réduire le travail du praticien en minimisant les manipulations et nous laisse espérer une diminution des effets secondaires connus pour être dose dépendants, notamment au niveau cardio vasculaire (YAMASHITA et al 2000).

Le problème principal des chevaux sédatisés avec des alpha2-agonistes est qu'ils peuvent réagir de façon soudaine aux stimulations, principalement au toucher (ENGLAND et al, 1992). Cette réaction, souvent inattendue peut devenir dangereuse tant pour le cheval que pour le manipulateur. En utilisation courante, l'utilisation conjointe d'un alpha2 agoniste et d'un opioïde est souvent rencontrée, alliant ainsi sédation et analgésie poussée. Le butorphanol, plus simple d'utilisation et plus aisé dans ses conditions d'obtention et de stockage est ainsi largement utilisé. La combinaison d'un opioïde à un alpha2-agoniste pourrait ainsi réduire certaines réactions soudaines et donc renforcer la sécurité de la sédation, tout en potentialisant les effets sédatifs et analgésiques (ENGLAND et al 1992, SCHATZMAN et al 2001, CORLETTTO et al 2005, DeROSSI et al, 2009). De plus à notre connaissance, il n'existe aucune étude en aveugle et randomisée sur les effets partagés de la xylazine et du butorphanol dans la sédation du cheval.

Un tel protocole de sédation serait donc susceptible d'apporter de nombreux avantages par rapport à une sédation par bolus : une **adaptation de la durée** de la sédation à la chirurgie, une **adaptation de la profondeur** de la sédation à la stimulation chirurgicale, une diminution des doses nécessaires mais aussi effets secondaires.

L'objectif spécifique de cette étude est l'élaboration de schémas posologiques pour une perfusion de xylazine (également appelée CRI pour constant rate infusion) avec et sans l'ajout de butorphanol dans le but de fournir une sédation profonde, constante et régulière. Dix chevaux adultes sont inclus dans cette étude menée en aveugle, de façon croisée et randomisée.

Nous émettons l'hypothèse que les besoins en CRI de xylazine pour la sédation debout chez les chevaux seront réduits par l'ajout d'une CRI de butorphanol

PREMIERE PARTIE

SYNTHESE BILIOGRAPHIQUE : La sédation du cheval debout, et données sur la xylazine et le butorphanol

Cette première partie présente l'intérêt d'une étude sur la sédation du cheval et résume les connaissances actuelles sur la xylazine et le butorphanol.

I. La sédation du cheval debout : intérêt de l'étude

Le fait de coucher un cheval provoque des modifications physiologiques qui vont de la dépression respiratoire et cardio-vasculaire à l'immunodépression. Ainsi en comparaison avec l'homme et les petits animaux, l'anesthésie générale du cheval est associée à un risque médical non négligeable, même pour un individu en bonne santé. Le taux de mortalité globale varie ainsi de 0,24 à 1,9% (JOHNSTON et al. 2002, BIDWELL et al. 2007) alors qu'il n'est que de 0,17 à 0,24% chez les petits animaux – chats et chiens (BRODBELT et al. 2008) et <0,002% chez l'humain (GIBBS & RODOREDA, 2005). Ce taux pouvant même être majoré lors de situations pathologiques : par exemple une jument gestante a un risque 6,4 fois plus élevé ! Au-delà du risque de mortalité, une anesthésie générale sur un animal dépassant la plupart du temps les 500kg présente un grand risque de complications : cardiorespiratoire (hypoventilation, obstruction, hypoxémie, hypercapnie, œdème pulmonaire, hypo ou hypertension, arythmies), risques à l'induction (blessure, apnée, fausse route...) et surtout les complications au réveil, principalement les myopathies et neuropathies mais également les iléus lors de la reprise du transit digestif. Il ne faut pas non plus négliger l'aspect matériel : une anesthésie générale nécessite des locaux et du matériel coûteux pour le praticien, limitant ainsi ses possibilités chirurgicales. Or certains actes chirurgicaux dits compliqués, classiquement réalisés sous anesthésie générale, sont néanmoins réalisables sur l'animal debout, ce qui élimine ainsi de nombreux risques liés au couchage.

Ces actes sont nombreux : du plus simple (soins dentaires, aide à l'examen clinique, radiographies...) au plus poussé (fibroscopie, desmotomie patellaire, sutures cutanées, exérèse de métacarpe rudimentaire, ténectomie de la bride carpienne voire même cœlioscopie).

Il apparait donc comme indispensable pour un vétérinaire équin de maîtriser les techniques de sédation. Son but consiste en effet de baisser le seuil de vigilance de l'animal et d'inhiber toute réaction aux stimuli extérieurs. Elle permet ainsi l'immobilisation de l'animal et le rend indifférent à son environnement.

Un des produits largement utilisés en médecine vétérinaire est la xylazine, le chef de file de la famille des alpha-2 agonistes depuis sa mise sur le marché français en 1969, et par conséquent plus que couramment utilisé dans les protocoles de sédation. Or les études publiées dans le but de connaître les caractéristiques et effets secondaires de cette molécule chez le cheval ne décrivent que l'emploi de bolus ce qui met en évidence une double problématique

- D'une part à propos de la qualité de la sédation : peu après l'injection l'effet sédatif maximal se révèle souvent supérieur à l'effet recherché, augmentant ainsi les effets secondaires de la molécule mais également le risque de chute de l'animal ; en revanche plus on s'éloigne du pic d'action plus la sédation diminue, rendant ainsi l'acte pratiqué dangereux pour l'animal et le praticien. La fenêtre d'action optimale est donc réduite !
- D'autre part de nombreux actes pratiqués sous sédation ont une durée supérieure à 30 minutes, une sédation longue durée nécessite donc la répétition de l'administration de bolus. Or cette pratique ne fait que multiplier les effets secondaires pourtant nombreux liés à la molécule (ataxie, dépression cardiovasculaire mais également respiratoire, hyperesthésie). L'utilité d'une étude établissant un protocole de perfusion longue durée parait donc évidente : un tel protocole permettrait d'adapter le niveau de sédation aux stimuli pratiqués, mais également d'adapter la durée de la sédation à celle de l'acte et enfin une diminution des effets secondaires, notamment cardiovasculaires (Bettschart-Wolfensberger et al. 1999)

Le butorphanol est un analgésique de la famille des opioïdes permettant de potentialiser les effets sédatifs de la xylazine et ainsi permettant la diminution de la dose employée, il montre également des effets secondaires plus faibles que ceux de la xylazine. Son association avec la xylazine dans notre protocole a objectif d'envisager la diminution des doses de xylazine employées et ainsi l'obtention d'une sédation plus sûre. Inversement l'ajout d'un alpha-2 agoniste à l'utilisation du butorphanol permet une action en synergie contre la douleur. Il a été rapporté que l'emploi synergique de ces deux molécules permet un effet analgésique augmenté. (England et al. 1992; Schatzman et al. 2001; Corletto et al. 2005; DeRossi et al. 2009). Le sujet de cet étude est donc l'établissement d'un rythme de perfusion de xylazine dans le but d'induire une sédation chez le cheval, mais également l'étude de l'administration conjointe de butorphanol afin d'obtenir une sédation la plus adaptée à l'acte réalisée, la plus constante et présentant des effets secondaires minimisés, ce que les protocoles actuels de sédation en permettent pas d'obtenir.

II. La xylazine : premier alpha2 agoniste utilisé chez le cheval

La xylazine est une molécule appartenant à la famille des substances agonistes des récepteurs alpha-2-adrénergiques, molécules faisant partie de la classe pharmacologique des sédatifs analgésiques. La xylazine étant une molécule très ancienne, la bibliographie liée à cette molécule est vaste et riche.

A. Etude pharmaceutique

1. Historique et classification : une molécule ancienne restant largement utilisée !

Les adrénorécepteurs furent initialement classés en récepteurs alpha et bêta en 1948 par Ahlquist. Cette classification, basée sur une étude d'agonistes naturels et synthétiques dans une gamme de tissus isolés fut remplacée par une seconde classification, plus détaillée :

- les adrénorécepteurs bêta ont été divisés en **bêta₁** et **bêta₂** sur la base de l'activité agoniste bêta sur la bronchodilatation, la vasodépression et la stimulation cardiaque (LANDS et al, 1977).
- Les adrénorécepteurs alpha furent séparés en les alpha₂ **pré synaptiques** et alpha₁ **post synaptiques** (TIMMERMANS et VanZWIETEN 1982).

Cette division entre les alpha₁ et alpha₂ adrénorécepteurs est désormais faite selon leur sensibilité spécifique aux agents agonistes et antagonistes. La xylazine est ainsi considérée comme un agoniste des récepteurs alpha₂.(SCHEININ et MacDONALD 1989).

	Non spécifiques	Alpha 1	Alpha 2
Agonistes	Adrénaline noradrénaline	Phényléphrine méthoxamine	Clonidine Xylazine Détomidine romifidine
Antagonistes		prazosine	Atipamezole Yohimbine idazoxan

Figure 1 : Classification des sédatifs analgésiques

Malgré le fait que ces molécules soient réputées pour agir spécifiquement sur leurs récepteurs, cette spécificité n'est en fait pas absolue car lorsque leur dose augmente certains effets peuvent apparaître via les autres récepteurs alpha. Ainsi, degré de sédation et d'analgésie sont liés non seulement à la **dose**, mais aussi à la **sélectivité et l'affinité** de ces molécules pour les récepteurs alpha 1 et 2. Par conséquent plus l'alpha2-agoniste est sélectif (plus grande affinité pour les récepteurs alpha2), plus les doses nécessaires sont petites pour obtenir un degré de sédation équivalent (=doses équipotentes). Un classement des alpha2-agonistes selon leur affinité pour les récepteurs alpha2/ alpha1 a été établi : Médétomidine (1620/1) > Romifidine (340/1) > Détomidine (260/1) > xylazine (160/1) (MUIR, 1991).

Nous observons que la xylazine, molécule objet de notre étude possède une affinité intermédiaire au sein de la famille des alpha2 agonistes.

La xylazine commercialisée en 1962 par Bayer en Allemagne pour ses propriétés antihypertensives (GREENE et THURMON 1988). Durant les études cliniques chez l'homme la xylazine a révélé des effets déprimeurs du système nerveux central, ce qui a ouvert son utilisation dans le domaine vétérinaire pour ses propriétés sédatives, analgésiques et relaxantes. Développée initialement pour le bétail, la xylazine a rapidement montré l'intérêt de son utilisation pour le cheval pour devenir le chef de file des sédatifs analgésiques.

2. Structure

Les alpha-2-agonistes sont des molécules de la famille des imidazolines. La structure de la xylazine dérive du xylène et sa formule chimique est 2-(2,6-diméthylphénylamino)-4H-5,6-dihydro-1,3-thiazine hydrochloride.

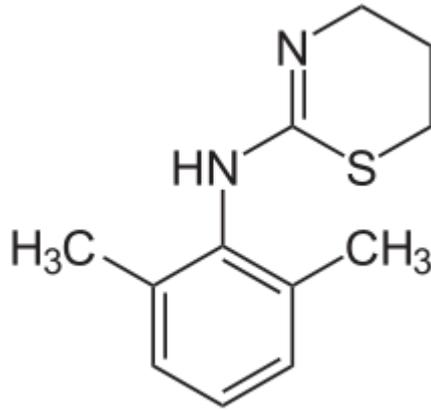


Figure 2 : Structure chimique de la xylazine

3. Propriétés physico-chimiques

La xylazine est soluble dans les solvants organiques sous forme non ionisée. Ceci explique qu'elle soit capable de traverser facilement l'espace épidual et ainsi provoquer des effets systémiques lorsqu'elle est administrée par voie épurale (TAYLOR P.M. 1985). Elle franchit aussi la barrière hémato-méningée, ce qui permet son action sur le système nerveux central.

Sur le plan chimique, c'est une base faible, les sels habituels sont des chlorhydrates.

B. Etude pharmacocinétique : quel devenir pour la xylazine dans l'organisme ?

Dans la plupart des espèces, le début de la sédation et de l'analgésie est rapide suite à l'administration parentérale de xylazine. Chez le cheval, le pic de sédation et d'analgésie intervient au bout de 5 min, persiste durant les 30 min suivantes et disparaît dans les 30 min suivant l'injection à 1.1mg/kg IV (MOENS et al 2003, KERR et al 1972, HOFFMAN 1974 ; ENGLAND et al 1992). A plus faible dose (0.4mg/kg IV) le pic de sédation intervient en 10 min puis disparaît durant les 20 min suivantes (BUENO et al 1999). Ces faibles durées d'actions, souvent inadaptées à la durée des interventions classiques (même une intervention simple et dite rapide comme une suture possède souvent une durée supérieure à 30 minutes) encouragent l'intérêt d'une étude permettant de proposer des solutions pour une sédation de longue durée, plus adaptée aux besoins en pratique.

La plupart des études cliniques montrent que les effets sédatifs et analgésiques de la xylazine sont comparables dans la durée et ne soutiennent pas la pensée conventionnelle disant que l'effet analgésique serait plus court que l'effet sédatif. De plus, la xylazine a été reportée comme étant plus efficace qu'à la fois les opioïdes agonistes (meperidine, methadone, morphine ou fentanyl), les agonistes-antagonistes (butorphanol ou levorphanol) et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (flunixin) dans le soulagement de la douleur somatique et viscérale chez le cheval (PIPPI et al 1979, KALPRAVIDH et al 1984). Cette analgésie non négligeable fait de la xylazine une molécule d'intérêt dans la sédation du cheval, puisqu'en pratique courante les actes nécessitant une sédation sont de façon quasi systématique des actes générateurs de douleur.

L'administration intraveineuse de xylazine induit une courte période d'hypertension et de bradycardie réflexe, suivie par une diminution de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle de plus longue durée. Dans la plupart des espèces la fréquence cardiaque diminue de 30 à 50% et la pression artérielle de 20 à 30% (MUIR et al 1979, KERR et al 1972, KLIDE et al 1975, HASKINS et al 1975). La phase hypertensive initiale est causée par l'activation des récepteurs α_2 post synaptiques, qui produit la contraction des muscles lisses vasculaires et donc une vasoconstriction. L'élaboration d'un protocole donc l'objectif principal est la diminution des effets secondaires de la molécule prend ainsi tout son sens.

Chez les chevaux, l'administration d'une faible dose de xylazine (0.4mg/kg IV) produit moins de changements dramatiques au niveau de la pression artérielle, de la fréquence cardiaque et du débit cardiaque (BUENO et al 1999).

C. Etude pharmacodynamique : pour bien utiliser une molécule, il faut en connaître les effets sur l'organisme.

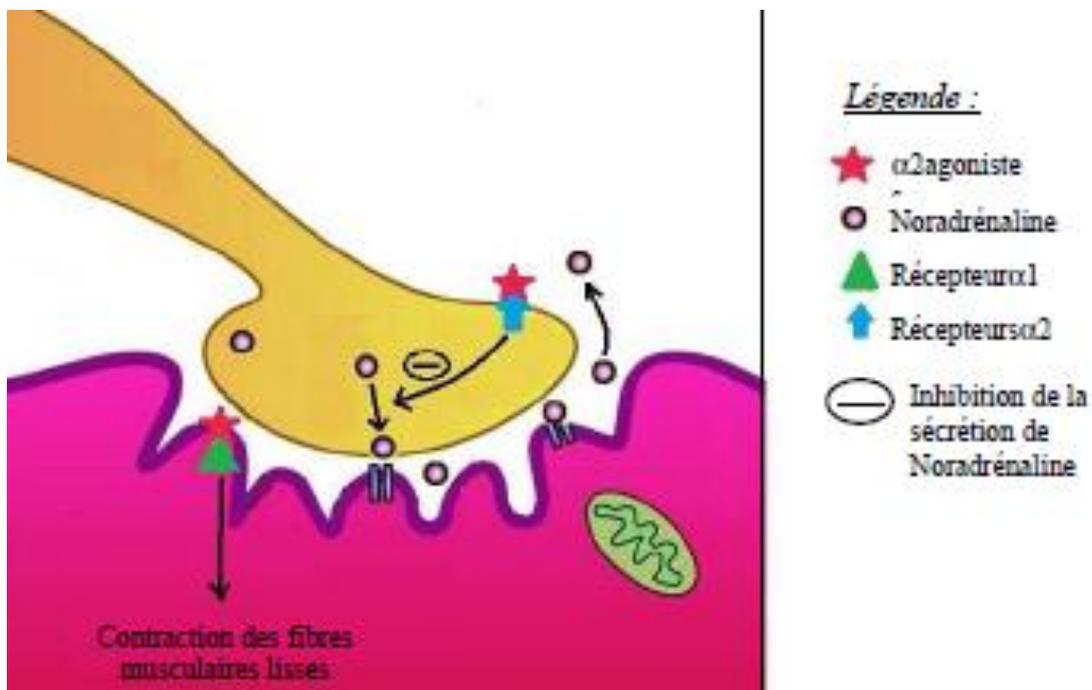


Figure 3 : Mode d'action des alpha2-agonistes au niveau cellulaire (R. CASTAGNO)

La transmission noradrénergique au sein du système nerveux sympathique est la cible des alpha2-agonistes. Deux types de récepteurs sont la cible des alpha2-agonistes : les alpha1 et les alpha2. Ceux-ci sont localisés dans le système nerveux central ainsi que la majorité des tissus périphériques.

Les récepteurs alpha2 sont présynaptiques. Ce sont des autorécepteurs qui assurent une régulation inhibitrice de la libération de noradrénaline au niveau de la synapse.

L'activation par un alpha2-agoniste empêche ainsi la libération de noradrénaline. Au niveau central, il en résulte la sédation, l'analgésie et la myorelaxation souhaitées.

Par conséquent, en cas de stress, d'excitation ou de douleur préexistants à la sédation, la libération massive de catécholamines endogènes va interférer avec l'effet des alpha2-agonistes et rendre le patient réfractaire à la sédation.

Il est donc nécessaire que la sédation soit réalisée dans le calme et le silence, des éléments à prendre en considération dans l'établissement d'un protocole.

Simultanément, l'activation des récepteurs alpha2 va provoquer une diminution du tonus sympathique et donc une bradycardie et une diminution de la pression artérielle.

L'activation des récepteurs alpha1, se trouvant majoritairement sur les cellules innervées par le système sympathique, entraîne la contraction des fibres musculaires lisses de l'organe concerné.

Il en résulte une vasoconstriction qui entraîne une augmentation transitoire de la pression artérielle. Cette phase est rapidement suivie d'une diminution plus prolongée de la pression par action centrale.

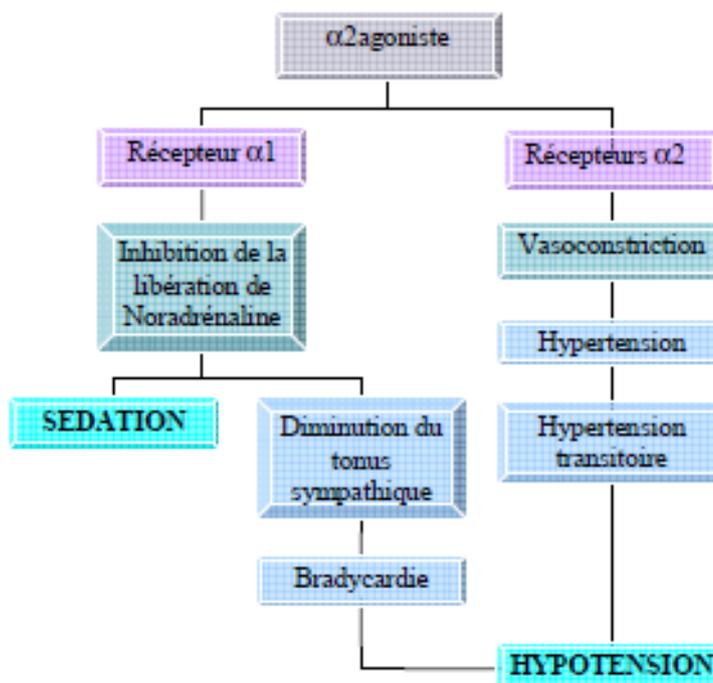


Figure 4 : Schéma récapitulatif du mécanisme d'action des alpha2-agonistes

Ainsi, degré de sédation et d'analgésie est lié non seulement à la dose, mais aussi à la sélectivité et l'affinité de ces molécules pour les récepteurs alpha 1 et 2. Ainsi, plus l'alpha2 agoniste est sélectif (plus grande affinité pour les récepteurs alpha2), plus les doses nécessaires sont petites pour obtenir un degré de sédation équivalent (=doses équipotentes). Un classement des alpha2-agonistes selon leur affinité pour les récepteurs alpha2/ alpha1 a été établi: détomidine (260/1)> xylazine (160/1), la romifidine ayant une affinité intermédiaire (Muir, 1991). La xylazine aura une vasoconstriction plus importante qu'avec la détomidine.

D. Applications cliniques : pourquoi utiliser la xylazine en pratique ?

Dans la pratique vétérinaire il y a un grand nombre d'indications cliniques pour les agonistes alpha₂ adrénergiques. Ils sont pour autant utilisés principalement pour la sédation, l'analgésie et la prémédication. Chez l'homme les alpha₂ agonistes entraînent une sédation dose-dépendante provoquant une altération de la vigilance (SCHEININ et al 1987) mais de faibles doses de certains alpha₂ agonistes ont montré un effet anxiolytique aux propriétés similaires de celles des benzodiazépines (MacDONALD et al 1989) probablement dues à une modification similaire de la voie de la sérotonine (SCHEININ et MacDONALD 1989). Ces propriétés peuvent se révéler intéressantes dans la gestion des animaux difficiles et/ou apeurés. Il est important de noter que l'analgésie et la sédation agissent via des voies séparées (NILSFORS et al 1989) démontrant ainsi que des doses plus élevées d'alpha₂ agonistes sont nécessaires pour obtenir une analgésie que celles nécessaires pour une sédation même si il reste souvent difficile de distinguer les effets sédatifs de ceux liés à l'analgésie.

Une synergie marquée a été reportée à la suite de l'administration d'alpha₂ agonistes avec des opioïdes, ce qui nous intéresse pour cette étude (KLEIN 1975, SHORT 1992). Ce travail suggère un synergisme plutôt qu'une addition des effets des deux molécules. La gestion peropératoire peut également être améliorée lorsque qu'une combinaison utilisant les alpha₂ agonistes est utilisée pour l'anesthésie. En effet un réveil rapide de l'anesthésie est possible en reversant la sédation grâce à l'utilisation d'alpha₂ antagonistes, à condition de ne pas nécessiter de l'effet sédatif et analgésique post opératoires des alpha₂ agonistes.

Cela veut dire que l'utilisation conjointe d'un opioïde aux effets analgésiques majeurs permet de s'affranchir du besoin de l'effet analgésique de la xylazine et donc la possible réversion de la sédation en cas d'accident lié à l'anesthésie. L'ajout d'un opioïde à la xylazine dans notre étude présente donc un intérêt non négligeable sur le plan théorique.

En pratique de plusieurs produits à base de xylazine sont disponibles avec autorisation en France : Paxman® (Virbac), Rompun® (Bayer) et Sedaxylan® (Ceva)

E. La xylazine : un agent sédatif

Les effets sédatifs des α_2 agonistes chez le cheval ont été démontrés par CLARKE et HALL (1969) en utilisant la xylazine. Les manifestations comportementales sont similaires quel que soit l' α_2 agoniste administré : phase d'appréhension initiale suivie d'une descente de la tête associée à des paupières et une lèvre inférieure tombantes. La descente de la tête étant caractéristique de la molécule, elle sera utilisée dans notre étude pour évaluer le degré de sédation. Les chevaux deviennent rapidement ataxiques, chez le mâle une relaxation du pénis est parfois observée. Cette ataxie pouvant être marquée et ainsi associée à un risque de chute non négligeable est le cœur de cible de notre étude, en suggérant que l'utilisation d'une perfusion à rythme constant et non de bolus puisse permettre de réduire ces risques d'ataxie aux conséquences potentiellement graves.

Il y a généralement une diminution de l'attention au milieu extérieur, même si on constate parfois une réponse à certains stimuli tels que le bruit ou le toucher. Concernant la xylazine, l'effet maximal est obtenu en 5 minutes et dure de 15 à 60 minutes après une administration intraveineuse, selon la dose choisie. Selon TRONICKE et VOCKE (1970) la sédation est bonne à excellente dans plus de 90% des cas bien que pour les 10% des chevaux restant une contention chimique ou physique est nécessaire.

Il faut cependant savoir que même si les chevaux ayant reçu des α_2 agonistes peuvent sembler correctement sédatisés, ils peuvent réagir à certains stimuli (CLARKE et HALL 1969, VOETGLI 1988, ENGLAND et al 1992), en particulier le toucher (TRONICKE et VOCKE 1970) ce qui est une information importante à prendre en compte lors de l'utilisation de xylazine en pratique, notamment vis-à-vis de la sécurité des personnes manipulant les chevaux.

F. La xylazine : un agent analgésique

La plupart des études suggèrent que la durée de l'analgésie et la sédation sont comparables. L'appréciation de la douleur chez l'animal n'étant pas une tâche facile, elle consiste souvent en l'établissement de scores subjectifs à partir de modèles expérimentaux (JACQUES C., CADORE J.L. et al, 2003) Différents types de douleurs sont testés : douleur superficielle ou douleur viscérale. L'efficacité des analgésiques sur la douleur superficielle est le plus souvent testée à partir de dispositif permettant de déclencher une douleur dentaire (BRUNSON, 1987) tandis que le modèle de l'analgésie viscérale est classiquement celui qui reproduit un cas de colique tympanique par insufflation dans un ballon placé dans le caecum grâce à une canule de typhlostomie (Muir et Robertson, 1985 ; Kalpravidh *et al.*, 1984). L'analgésie viscérale de la xylazine est décrite par Muir et Robertson (1985) comme excellente et persistante (jusqu'à 90 minutes d'analgésie) à la dose de 1,1 mg/kg en IV. La xylazine s'avère être un meilleur analgésique viscérale que le butorphanol, pourtant efficace et procurant une analgésie de 60 minutes environ, cependant il est possible que cet effet soit lié à une diminution de la motilité intestinale. Kalpravidh *et al.* (1984) confirme l'efficacité de la xylazine sur la douleur viscérale, mais en testant également la douleur superficielle. Il démontre que la xylazine est plus efficace, non seulement que le butorphanol, mais également plus efficace que d'autres analgésiques comme la morphine, le levorphanol, ou encore la flunixin et que ce soit pour une analgésie superficielle ou viscérale. Or notre étude a pour but d'établir un protocole de sédation des chevaux pour faciliter les actes. La plupart des interventions évoquées étant sources de douleur, l'utilisation d'une molécule telle que la xylazine ayant une capacité analgésique importante se révèle un choix judicieux dans cette étude.

G. La xylazine : une molécule aux effets indésirable nombreux

1. Sur le rythme et la fréquence cardiaques : une molécule bradycardisante et génératrice de blocs cardiaques

L'administration de xylazine chez le cheval produit, même à faible dose une bradycardie profonde (CLARKE et al 1969, KERR et al 1972). La fréquence cardiaque diminue rapidement, le plus souvent dans la minute qui suit l'administration intraveineuse.

Les mécanismes complexes qui expliquent le mode d'action des α_2 agonistes ont été de nombreuses fois discutés mais il ressort que ces effets seraient dose-dépendants. Même si la diminution de la fréquence cardiaque semble similaire pour l'ensemble des α_2 agonistes utilisés chez le cheval, la xylazine (1mg/kg) a l'effet le plus faible et le plus court lorsque l'on compare cette molécules à des doses de sédation équivalentes à la détomidine (20 μ g/kg) et la romifidine (80 μ g/kg) (CLARKE 1988, ENGLAND et al 1992). La bradycardie est communément accompagnée d'un bloc, le plus souvent atrio-ventriculaire même si on peut rencontrer des blocs sino-atriaux, voire les deux formes chez un même animal (McCASHIN et GABEL 1975, CLARKE 1988, VOETGLI 1988). Chez la plupart des animaux, après l'administration de tous les α_2 agonistes, le bloc cardiaque est plus intense dans les quelques premières minutes après l'injection, puis la fréquence cardiaque ré-augmente petit à petit et le bloc disparaît. (CLARKE 1988). La bradycardie et le bloc cardiaque persistent moins longtemps après l'administration de xylazine par rapport aux autres α_2 agonistes comme la romifidine (ENGLAND et al 1992) avec un effet dose-dépendant rapporté (GASTHUYS et al 1990). La xylazine semble donc être une molécule plus sûre que les autres α_2 agonistes. L'origine de ces arythmies a été fortement remise en cause dans la étant donné le fait qu'à la fois des blocs de second degré atrio-ventriculaires et dans une moindre mesure les blocs sino-atriaux peuvent apparaître chez le cheval sain (SMETZER et al 1969, FREGIN 1982). Bien qu'un prétraitement à l'atropine puisse prévenir l'apparition de blocs de second degré causés par l'administration de xylazine (KERR et al 1972), son utilisation avant l'administration d'un α_2 agoniste reste controversée (HALL et CLARKE 1991). En effet l'administration d'un anticholinergique peut entraîner d'importantes augmentations de la pression artérielle en bloquant le mécanisme réflexe compensatoire du réflexe vagal sino-atrial ce qui a été observé lors d'administration d'atropine précédent celle de romifidine chez le cheval (YOUNG et al 1994).

Un effet secondaire de plus dû à l'administration α_2 agoniste est l'augmentation potentielle de la sensibilité cardiaque aux arythmies dues à l'adrénaline qui a été mis en évidence suite à l'administration de xylazine chez le chien (MUIR et al 1975) et même si les résultats chez le cheval n'ont pas été concluants (MUIR 1981, STEFFEY et al 1975), une étude a suggéré que des arythmies étaient responsables de la mort d'animaux anesthésiés suite à une prémédication à la détomidine (SAARINEN 1986).

2. Sur la pression artérielle : une molécule hyper puis hypotensive.

L'administration intraveineuse de xylazine chez le cheval entraîne une hypertension transitoire initiale (dépendant de la dose administrée) suivie d'une hypotension prolongée mais faible. (GARNER et al 1971) Cet effet est constaté avec les autres α_2 agonistes cependant il y a eu quelques rapports contradictoires disant que ce dernier pouvait être davantage dû à la méthodologie qu'à de réelles incidences pharmacologiques (SHORT et al 1984, POULSEN NAUTRUP 1988).

L'hypertension survient très rapidement, le plus souvent dans les 2 à 10 minutes suivant l'administration (POULSEN NAUTRUP 1988) et des pressions artérielles jusqu'à 200mmHg ont été rapportées. VOETGLI (1988) a montré pour la romifidine, que la période de pic hypertensif était lié à la dose ; en effet de relative faibles doses (30 μ g/kg) produisent un pic d'hypertension en moins d'une minute alors que des doses plus élevées (120g/kg) n'entraînent pas d'effet hypertenseur maximal avant les 20 minutes suivant l'administration. Des effets dose-dépendants similaires ont été démontré pour les autres α_2 agonistes et donc pour la xylazine. De plus la durée de cette hypertension semble être liée à la dose d' α_2 agoniste administrée. Nous avons dit qu'une période d'hypotension suivait cette phase d'hypertension. Contrairement à cette dernière, l'hypotension se produit même à faible dose, en revanche la durée de cette hypotension est inconnue, elle n'a pas été établie même pour de faibles doses car les études cessent lorsque la sédation se dissipe. Il pourrait être intéressant de montrer dans quelle mesure une longue hypertension induite par une forte dose d' α_2 agoniste est suivie d'une hypotension prolongée. Quelques études comparent les variations de la pression artérielle induites par différents α_2 agonistes (WAGNER 1991) montrant que les effets produits par les α_2 agoniste semblent similaires.

3. Sur le débit cardiaque

L'administration intraveineuse de xylazine chez le cheval produit une diminution significative du débit cardiaque, pouvant atteindre 40% (KERR et al 1972, MUIR et al 1979).

Cette baisse intervient rapidement après l'administration et est suivie par un lent retour à la normale (CLARKE et al 1969, WAGNER et al 1991), néanmoins KERR et al (1972) ont enregistré des débits cardiaques toujours en dessous des valeurs de base 60min après l'administration de xylazine. BRYANT (1992) a démontré lors de ses recherches comparatives entre la xylazine et la médétomidine concernant le débit cardiaque, que le point de diminution maximale du débit cardiaque coïncide avec la phase d'hypertension maximale lorsque la différence entre les pressions artérielles systolique et diastolique est également élevée. La diminution du débit cardiaque est probablement le résultat de la bradycardie, la diminution de la pression de remplissage ventriculaire et de celle du volume d'éjection systolique ; ce qui suggère une médiation périphérique de l'hypertension (BRYANT 1992). WAGNER et al (1991) montre que cette mise en évidence de BRYANT réalisée sur la médétomidine est également constatée pour la xylazine.

4. Sur l'appareil respiratoire : une molécule dépressive

Tous les α_2 agonistes causent une dépression respiratoire (JONES et YOUNG 1991), même si aucun travail ne compare cet effet suivant les différents agents. L'analyse de données provenant d'études individuelles montre cependant que les effets semblent similaires quel que soit l' α_2 agoniste administré.

Selon GARNER et al (1971), la xylazine cause initialement une respiration rapide et superficielle qui évolue progressivement en respiration lente et profonde. KERR et al (1972) suggèrent que la xylazine ne produit aucun effet significatif sur la fréquence respiratoire, lors que McCASHIN et GABEL (1975) montrent une diminution significative de cette dernière. On peut également rapporter une occasionnelle obstruction des voies respiratoires supérieures, lorsque le cheval porte la tête très basse durant la sédation. Toute sédation utilisant la xylazine devra donc se faire avec un accès facile à une sonde d'intubation en cas d'obstruction sévère.

Ces chevaux ont montré un bruit inspiratoire provenant des voies respiratoires supérieures comparable à un ronflement (« snoring ») pouvant être relié à une relaxation laryngée (REITMEYER et al 1986), bien qu'il puisse probablement provenir du méat nasal (CLARKE 1988). Cet effet est noté suite à l'administration de la plupart des α_2 agoniste en général, mais suite à l'administration de xylazine en particulier (HALL et CLARKE 1983, CLARKE 1988, BRYANT 1992)

5. Sur les gaz du sang artériel : une diminution de la [O₂] et une augmentation de la [CO₂]

Les concentrations des gaz du sang artériel peuvent être altérées suite à l'administration d' α_2 agonistes. L'ampleur de ces variations diffère selon les études, bien qu'on puisse relier l'effet à la dose d' α_2 agoniste administrée quel que soit la méthodologie des études.

MUIR et al (1979) montrent que, même si la xylazine cause une légère diminution de la concentration en O₂ artériel et une augmentation de la concentration en CO₂, ces changements ne sont pas statistiquement significatifs. Des résultats similaires ont été mis en évidence par GARNER et al (1971) et KERR et al (1972). Peu d'études ont comparé ces effets selon l' α_2 agoniste utilisé. CLARKE (1988) compare les effets de la xylazine avec deux doses différentes de détomidine, sans trouver de différence significative sur les concentrations en O₂ et en CO₂.

Ainsi nous pouvons négliger les effets de la xylazine sur les gaz du sang.

6. Sur la diurèse : une molécule diurétique

(ENGLAND et al 1992) parle d'une diurèse osmotique résultant d'une concentration sanguine élevée en glucose mais également de l'inhibition de l'ADH. Thurmon observe une diminution de l'osmolarité et de la densité urinaire inversement proportionnelle à l'augmentation du débit urinaire. Ce paramètre est important à prendre en compte selon le sujet sédaté, par exemple chez un sujet déshydraté sans administration possible de fluides. Cette augmentation de la diurèse est également à prendre en compte d'un côté plus pratique, en effet un risque de glissade non négligeable pouvant être associé chez un cheval émettant un grand volume d'urine associé à une ataxie.

7. Les nombreux autres effets secondaires à l'administration de xylazine

De nombreux autres effets sont observés suite à l'administration d'alpha₂ agonistes, sans pour autant différer selon l'agent administré.

- hyperglycémie dose-dépendante (THURMON et al 1982) parfois associée à une glucosurie
- hypothermie
- augmentation de la pression utérine (SCHATZMANN et al 1984)
- transpiration
- trémulations musculaires
- ptyalisme
- ronflements ou ébrouements
- diminution de la motilité intestinale
- protrusion du pénis

La xylazine est donc une molécule présentant des effets délétères majeurs, mettant ainsi en évidence l'utilité de notre étude donc l'objectif principal est, via l'association avec le butorphanol, une réduction des doses employées et donc des effets secondaires associés.

H. Utilisation clinique de la xylazine chez le cheval

1. Comme agent seul : une courte durée d'action

Le choix de la xylazine comme agent de sédation doit se justifier selon la procédure clinique. En effet sa courte durée d'action représente un avantage pour certaines procédures, et souvent l'usage seul de cette molécule peut se révéler suffisant.

2. Combinée avec d'autres agents : une combinaison fréquente avec les opioïdes

Comme évoqué précédemment, les chevaux sédatisés à l'aide de xylazine peuvent brusquement réagir à des stimulations, notamment au toucher (CLARKE et HALL 1969, ENGLAND et al 1992), ce qui peut se révéler dangereux tant pour le vétérinaire que pour le cheval. La combinaison avec des opioïdes semble diminuer cette réaction (NOLAN et HALL 1984, TAYLOR 1985). Parmi les molécules opioïdes utilisées, le butorphanol semble être très efficace (ROBERTSON et MUIR 1983) et facile à utiliser, n'étant pas soumis aux règles d'utilisation strictes des autres agents opioïdes.

A la dose habituellement utilisée, le butorphanol n'a que de minimes effets cardiovasculaires (ROBERTSON et MUIR 1983), et combiné à un α_2 agoniste n'altère pas les paramètres cardiovasculaires au-delà des changements induits par ce dernier seul, mis à part une légère dépression respiratoire supplémentaire. Certains chevaux peuvent se mettre à avancer de façon compulsive et présenter de légères trémulations musculaires suite à la combinaison de ces deux molécules.

En conclusion, les α_2 agonistes sont des molécules communément utilisées en pratique équine pour leurs propriétés sédatives, analgésiques (seules ou combinées avec des agents opioïdes) et en prémédication. La xylazine appartient aux α_2 agonistes les plus utilisés. Le but de notre étude étant une diminution des doses de xylazine et donc de ses nombreux effets délétères associés, l'association de la xylazine avec une autre molécule semble inévitable. Le butorphanol, avec sa facilité d'utilisation et des effets secondaires réduits semble l'opioïde de choix.

III. Le butorphanol

A. Propriétés générales

1. Pharmacie chimique

Le butorphanol est un opioïde de synthèse à la structure proche de celle de la morphine.

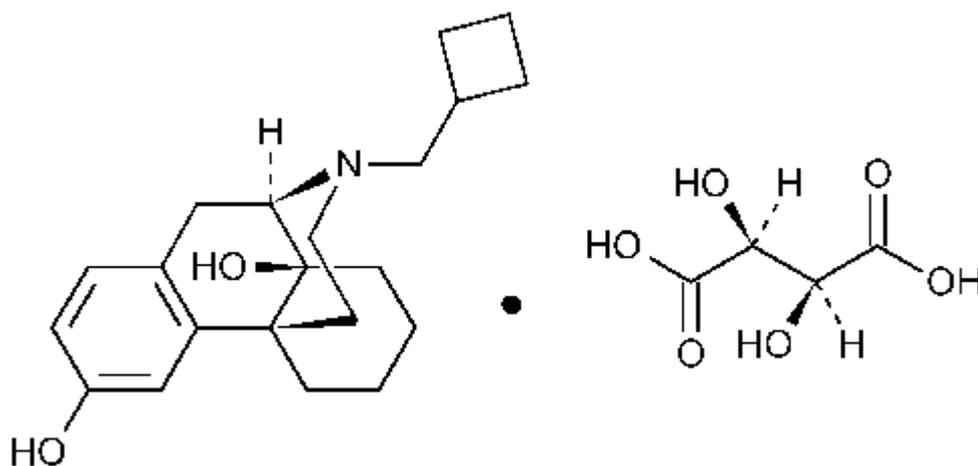


Figure 5 : Structure chimique du butorphanol

Des études cliniques à la fois chez l'homme, le cheval et le chien ont mis en évidence une analgésie significativement plus puissante. Caractérisé par un début d'action rapide, une durée d'action équivalente à celle de la morphine et de minimes effets secondaires, le butorphanol se révèle idéal dans la gestion de la douleur liée aux coliques chez le cheval, mais également en prémédication avant une anesthésie, en association avec d'autres molécules dans le cadre de la contention chimique, de procédures chirurgicales d'ambulatoire mineures ou plus généralement lorsqu'un agent analgésique est nécessaire dans la gestion de la douleur chez le cheval.

2 Pharmacologie

a. Mode d'action

Les opioïdes interagissent avec des récepteurs spécifiques créant ainsi des sites de liaison localisés au sein du système nerveux à la fois central et périphérique.

MARTIN et al (1976) ont mis en évidence l'existence de multiples sites récepteurs pour les opioïdes, nommant ainsi les types de récepteurs opioïdes mu, kappa et sigma. MARTIN et al (1976) ont conclu de cette étude sur les chiens que

- la stimulation des récepteurs mu entraîne une dépression respiratoire, une analgésie supraspinale, de l'euphorie et une dépendance physique.
- la stimulation des récepteurs kappa induit une analgésie spinale, myosis et sédation.
- enfin l'activation des récepteurs sigma cause de la dysphorie, des hallucinations, des effets respiratoires et vasomoteurs.

Même si ces effets n'ont pas été mis en évidence chez le cheval, la catégorisation des récepteurs et molécules est une aide précieuse pour évaluer les effets cliniques des différentes molécules opioïdes. Chaque récepteur opioïde a une affinité spécifique pour une molécule exogène, et les récepteurs, lorsqu'ils sont stimulés, font une médiation entre les différents effets. Au final une molécule opioïde peut se lier à un récepteur, produisant ainsi un effet et se lier à un autre site causant ainsi une réaction différente.

b. Pharmacocinétique : quel devenir pour le butorphanol dans l'organisme ?

Le butorphanol est rapidement absorbé et distribué : les données chez l'homme démontrent une concentration plasmatique entre 1 et 1.5ng/ml 15 à 30 minutes suivant l'administration d'une dose d'1mg en intraveineux et une moyenne de 2.7ng/ml après une dose de 2 mg. Ensuite les concentrations plasmatiques se répartissent en un modèle à deux compartiments (PITTMAN et al 1980).

Toujours chez l'homme, le butorphanol est largement métabolisé dans le foie, et pour 4 à 5% excrété dans l'urine (un métabolisme similaire est présumé chez le cheval). Le butorphanol est principalement lié aux protéines, son élimination est majoritairement rénale, avec une petite fraction (15%) d'excrétion biliaire (PIRCIO et al 1975). L'utilisation du butorphanol devra donc se faire chez un individu dont le métabolisme hépatique et rénal aura été préalablement vérifié. Un bilan biochimique sera donc réalisé aux chevaux inclus dans notre étude.

3. Classification : caractéristiques des agonistes, antagonistes et agonistes-antagonistes.

Les **agonistes purs** (morphine, fentanyl) se lient de façon prédominante aux récepteurs mu et dans une moindre mesure aux récepteurs kappa. C'est l'activation de ces récepteurs qui produit l'analgésie. Des effets secondaires peuvent survenir suite à l'activation de ces récepteurs tels que somnolence, changements de comportement, dépression respiratoire, diminution de la motilité intestinale, altérations du système endocrine et sur système nerveux autonome (SMITS et TAKEMORI 1970).

Les **antagonistes compétitifs** (naloxone par exemple) entrent en compétition avec les agonistes pour la liaison avec les récepteurs mu, kappa et sigma. Lorsque la liaison au niveau du récepteur est comblée par un antagoniste, aucune autre action n'est exercée. C'est une différence importante des antagonistes compétitifs.

Les **agonistes-antagonistes** montrent une activité antagoniste compétitive pour les récepteurs mu et une action agoniste pour les récepteurs kappa et sigma. Le **butorphanol appartient à cette famille.**

Le butorphanol a une haute affinité pour les récepteurs kappa, ce que l'on croit être de première importance au niveau de l'analgésie. Bien que le butorphanol ne se lie que modérément bien avec les récepteurs mu, il a un petit effet sur ces sites. C'est pourquoi les effets secondaires de type morphiniques sont rarement observés lors de l'utilisation de butorphanol et rend son utilisation plus sûre que cette dernière.

Le butorphanol cause moins de dysphorie dose-dépendante que la pentazocine, ce qui reflète une plus faible activité agoniste sur les récepteurs sigma. L'antagonisme de la naloxone permet de reverser l'action analgésique des agonistes et des agonistes-antagonistes, donc du butorphanol.

Expérimentalement la dose de naloxone nécessaire pour antagoniser l'action de la morphine est plus élevée que la dose nécessaire pour les opioïdes agonistes-antagonistes tels que le butorphanol, ce qui indique l'action analgésique pure de la morphine opposée aux propriétés agonistes-antagonistes du butorphanol. Une plus petite quantité de naloxone est alors nécessaire à des fins antagonistes

B. Utilisation clinique

Le plus souvent, le butorphanol est utilisé dans la gestion de la douleur dans le cadre des coliques chez le cheval, mais cette utilisation n'est pas importante au sein de notre étude.

Le butorphanol se montre en revanche très intéressant dans le cadre de la sédation du cheval : il est rapide d'action (pic d'action de 5 minutes), produit une anesthésie prévisible, montre peu d'effets secondaires notamment au niveau cardiovasculaire et pulmonaire. L'excitation pouvant se produire est modérée, de courte durée et réversible par l'administration d'un opioïde antagoniste pur (naloxone) par voie intraveineuse. Il a de plus une grande marge de sécurité entre la dose thérapeutique et la dose toxique.

Il y a d'innombrables confusions concernant les doses conseillées pour l'utilisation de butorphanol chez le cheval. Les laboratoires conseillent 0,1 mg/kg par voie intraveineuse dans le cadre des douleurs abdominales (KALPRAVIDH 1984) mais de nombreux cliniciens ont trouvé que des doses comprises entre 0,02 et 0,04mg/kg permettent une analgésie adéquate. D'après ORSINI (1983) il convient d'adapter la dose selon la sévérité de la douleur (entre 0,05 et 0,0mg/kg) sachant que même à dose maximale (0,1mg/kg) par voie intraveineuse cela n'augmente pas les effets toxiques ou indésirables.

L'action du butorphanol est maximale lorsqu'il est combiné à un tranquillisant ou un sédatif comme la xylazine/ Lorsque ces molécules sont administrées de façon concomitante il convient de diminuer la dose de butorphanol.

Même si aucun cas de surdose de butorphanol n'a été rapporté, cela peut arriver lors d'utilisation thérapeutique ou même accidentelle. Une surdose de butorphanol peut produire une dépression respiratoire et des effets variables cardiovasculaires et sur le système nerveux. Cette possible surdose se traite par administration de naloxone tout en suivant les constantes cardiovasculaire et respiratoire du patient, des mesures de support appropriées pouvant être mises en place : oxygénothérapie, fluidothérapie, ventilation assistée.

L'action kappa agoniste lui confère analgésie et sédation légère tandis que son antagonisme mu le rend moins émétisant, moins dépressur cardiorespiratoire et moins hypothermisant que la morphine et ses dérivés mu agonistes et fait donc du butorphanol une molécule sûre d'utilisation.

En pratique, le butorphanol est considéré comme un antalgique de palier IIb.

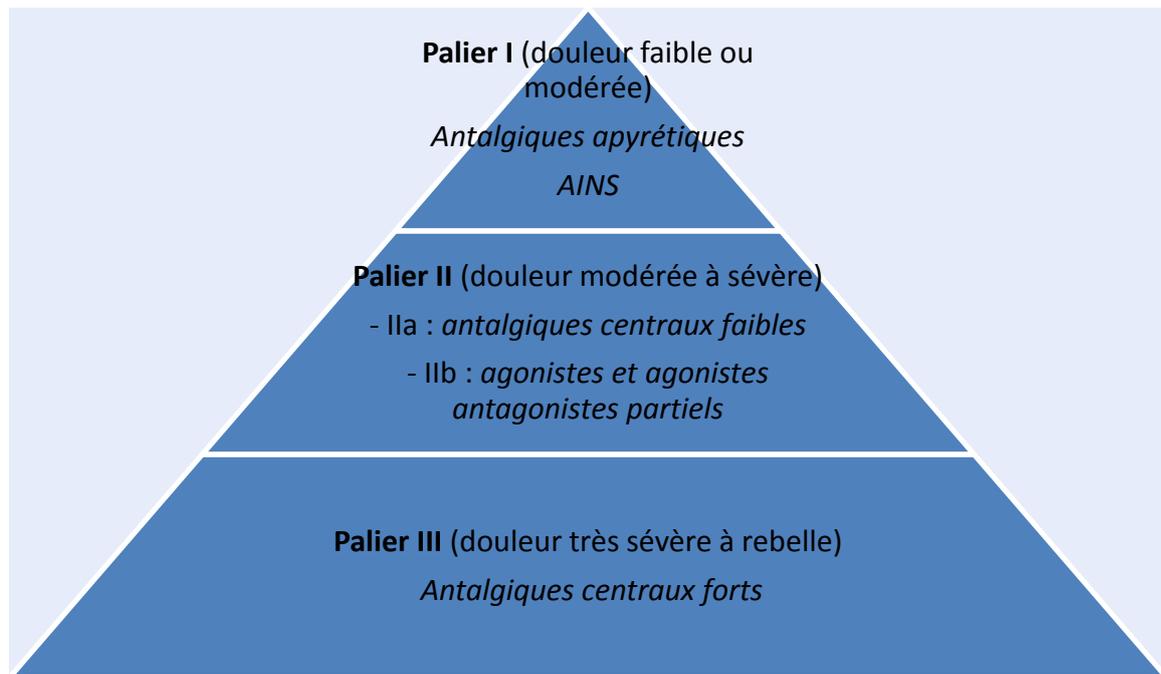


Figure 6 : Définition des 3 paliers antalgiques par l'OMS

C. Effets secondaires à l'injection de butorphanol IV chez le cheval

Au niveau cardiovasculaire, les effets du butorphanol chez le cheval furent évalués par ROBERTSON et MUIR (1981). A la dose de 0,1mg/kg aucun changement significatif ne fut observé au niveau de la fréquence cardiaque, les pressions artérielles moyenne et diastolique, la fréquence respiratoire, les valeurs des gaz sanguins artériels, le pH, le débit cardiaque. En revanche à la dose de 0,4mg/kg de légères augmentations (demeurant non significatives) furent observées pour la fréquence respiratoire, les valeurs des gaz sanguins artériels, le pH. Enfin à la dose de 0,2mg/kg une augmentation significative cette fois de la pression artérielle systolique est notée.

Au niveau de changements comportementaux on observe principalement de l'excitation dose-dépendante : secousses de la tête, expressions faciales anormales, augmentation de l'activité ambulatoire, et des réactions d'évitement aux stimuli auditifs augmentées. Le bolus initial de notre étude étant de 18µg/kg, les effets cardiovasculaires attendus seront donc faibles.

D. Intérêts de l'association avec la xylazine : une sécurité augmentée

Il est le plus souvent combiné avec la xylazine permettant ainsi sédation et/ou analgésie pré chirurgicale. La combinaison de plusieurs molécules permet une action synergique en accentuant les propriétés analgésiques des deux molécules sans pour autant produire des effets délétères au point de vue cardio-pulmonaire. On obtient ainsi une analgésie intense, de courte durée et donc idéale pour les procédures chirurgicales chez le cheval. Combiner la xylazine et le butorphanol permet une sécurité accrue : ces molécules utilisées de façon indépendante rendraient les procédures au niveau des membres et de la tête particulièrement difficiles et dangereuses.

En conclusion cette partie bibliographique permet de mettre en évidence le risque que peut présenter une sédation par bolus et révèle l'utilité d'un protocole plus modulable à a durée des actes. La xylazine se révèle être une molécule de choix, donc l'utilisation dans un protocole de sédation longue durée n'a jamais été publiée. Elle présente en revanche des effets secondaires non négligeables pour lesquels une utilisation conjointe d'un opioïde (le butorphanol) pourrait permettre une diminution de la dose employée et donc de ses effets délétères.

DEUXIEME PARTIE

ETUDE EXPERIMENTALE : établissement du protocole

I. Objectifs

La synthèse bibliographique nous a permis de mettre en évidence

- L'utilité de l'élaboration d'un protocole permettant une sédation du cheval modulable, contrairement à l'administration de bolus donc les effets restent trop inégaux
- L'intérêt de l'utilisation d'une molécule telle que la xylazine. C'est une molécule ancienne donc très bien connue, mais présentant des effets secondaires nombreux.
- L'utilisation conjointe fréquente et utile des alpha2 agonistes et des opioïdes, tout en révélant la sécurité d'utilisation du butorphanol.

Le but de cette étude est d'établir un rythme de perfusion de xylazine approprié chez le cheval, et d'étudier l'influence d'une administration concomitante de butorphanol par perfusion constante sur le débit optimal de xylazine. La finalité étant le développement d'un nouveau protocole de sédation plus sûr pour la sédation du cheval, tout en réduisant les risques pour les personnes impliquées.

Cette étude a été approuvée par le comité éthique de VetagroSup (N°0807, 13 mai 2008)

II. Matériel et méthodes

A. Molécules

Les expériences ont été réalisées à l'aide de Xylasol® (Dr E. Graeub AG, Switzerland), nom déposé de la xylazine et de Morphasol® (Dr E. Graeub AG, Switzerland), nom déposé du butorphanol. Les doses utilisées seront les suivantes

- pour la xylazine un bolus initial à 1mg/kg (ENGLAND et al 1992) puis des bolus à 0.3mg/kg
- pour le butorphanol un bolus initial à 18µg/kg puis une CRI à 25µg/kg/h (SELLON et al 2001)

B. Population d'étude

1. Animaux expérimentaux

La population d'étude est constituée de 10 chevaux d'expérimentation appartenant au troupeau pédagogique de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon et présentant les caractéristiques suivantes

- mâles (3/10) et femelles (7/10)
- race trotteur français (7/10), selle français (2/10) et pur-sang (1/10)
- âge compris entre 6 et 10 ans, soit un âge moyen de 7,8 ans (+/- 1,4)
- poids compris entre 453 et 584kg, soit un poids moyen de 522,7 kg (+/-41,2)

Chevaux	Nom	Poids	Age	Sexe	Race
1	Malto Prior	471	8.8	H	TF
2	Ophélie d'Atout	584	6	F	TF
3	New Danover	556	7.7	H	TF
4	Ophélie de Boisset	453	6	F	TF
5	Lolita d'Utah	560	9.8	F	TF
6	Miss Claracq	502	8.7	F	TF
7	Midinette de Mai	550	8.7	F	TF
8	Kerdouna	503	10	F	SF
9	Princesse Riffe	530	6.5	F	PS
10	Minet Fou	520	8.5	H	SF

Figure 7 : Caractéristiques des chevaux inclus dans l'étude

TF = trotteur français

SF = selle français

PS = pur-sang

Les critères d'inclusion des chevaux dans le groupe d'étude ont été les suivants :

- bonne santé des animaux (un examen sanguin complet comprenant biochimie et numération formule fut réalisé)
- pas d'antécédent pathologique majeur
- caractère compatible avec la mise en œuvre de l'expérimentation. Les chevaux utilisés, étant des chevaux d'expérimentation, sont habitués à être manipulés régulièrement

Les critères d'exclusion après admission sont les suivants:

- examen clinique avant l'expérimentation non satisfaisant
- état physiologique particulier dont la gestation ou la lactation.

2. Répartition/acclimatation

Les chevaux sont présents sur le site et maintenus en troupeau depuis juin 2008, soit 4 mois avant le début de cette partie de l'étude. L'acclimatation a donc été correctement réalisée.

Deux chevaux participent à l'expérimentation par jour. Ils sont rentrés en box la veille de l'expérimentation et passent la nuit à l'écurie dans deux box adjacents. Le jour de l'expérimentation, les deux chevaux sont amenés dans les boxes d'expérimentation simultanément. La manipulation des chevaux par paire permet de minimiser leur stress.

Dès que le réveil des chevaux est jugé satisfaisant, ceux-ci sont ramenés au sein du troupeau, avec foin et eau à volonté)

C. Mise en œuvre de l'étude

1. Principe

Les chevaux sont répartis **aléatoirement** par un logiciel en deux groupes d'étude de 5 chevaux chacun:

- le groupe A reçoit lors de la première partie de l'expérience de la xylazine seule
- le groupe B reçoit de la xylazine et du butorphanol

Les groupes sont ensuite inversés lors de la deuxième partie de l'expérience : les chevaux appartenant au groupe A passent dans le groupe B et inversement.

L'expérience est menée en **aveugle** : une seule et même personne est responsable du recueil des mesures ainsi que des évaluations au cours de l'expérience. La préparation des produits de sédation se fait à son insu par un second expérimentateur. Pour empêcher toute distinction, les chevaux ne recevant pas de butorphanol reçoivent à la place de la solution saline, à volume équivalent.

2. Déroulement

Il nécessite 10 chevaux en pleine santé, qui seront maintenus en collectivité dans un pré entre les manipulations. Le protocole est réalisé sur deux semaines, à raison de deux chevaux par jour et 5 jours par semaine. Chaque jour un cheval est sédaté avec de la xylazine seule et un autre en y ajoutant du butorphanol ; les chevaux ayant été anesthésiés sans butorphanol la première semaine en recevant lors de la 2^{ème} phase.

La veille de l'anesthésie il est nécessaire de ramener les chevaux du pré vers leur box, de les peser et de tondre la zone de mise en place du cathéter.

Le jour du protocole

- **8h30 – 9h00** : mise en place du cathéter et examen clinique

La zone est tondue puis nettoyée à l'aide de vétédine et de compresses, puis d'alcool (nettoyage chirurgical classique pour pose de cathéter).

Avant la pose du cathéter une injection sous cutanée de lidocaïne (Xylovet, CEVA Santé animale, France) est réalisée, puis la zone nettoyée à nouveau : tout d'abord frottée avec de la vétédine que l'on laisse agir le temps de l'examen clinique puis rincée à l'alcool. Le cathéter est ensuite mis en place et suturé (cathéter 14g x 160mm, SecalonT, Ohmeda, UK), et flushé avec une solution de NaCl héparinée. On y ajoute un robinet 3 voies (Fresenius Kabi AG, Germany). L'examen clinique est un examen classique : examen des muqueuses, auscultation cardiaque, pulmonaire, digestive, prise de la température rectale.

- **9h00 – 11h00** : adaptation

Les chevaux sont attachés de la même façon que pour la sédation (longe non tendue, attachée à un anneau du mur) et laissés au calme durant 2h pour leur permettre de s'adapter. Pendant ce temps une personne prépare les prolongations et les perfuseurs

(Heidelberger Verlängerung, B.Braun AG, Germany) ; 3 étant mis bout à bout pour permettre les injections à l'extérieur du box sans perturber la sédation.

Une autre personne prépare les seringues contenant la xylazine et soit le butorphanol, soit une solution de NaCl ; ATTENTION l'étude est réalisée en aveugle ; il ne faut donc pas que ce soit la même personne que celle qui quantifie l'anesthésie pour éviter d'être influencé par la présence ou non de butorphanol (préparation détaillée ci-après)

- **11h00 – 12h00** : évaluation

On observe les chevaux pour définir leur position de tête moyenne, que l'on définit comme la position 100% HH (Head height) et que l'on marque sur le mur du box à l'aide de ruban adhésif

- **12h00 – 12h30** : confirmation

Cette période permet de vérifier que la position de la tête est bien celle marquée sur le mur du box, avec une marge de 10%. Le mur est ensuite gradué à partir de cette position jusqu'au sol, de 10% en 10% à l'aide de bandes de scotch blanc.

- **12h30 – 14h30** : sédation proprement dite

La sédation commence par l'administration intra veineuse sur 3 minutes de xylazine à 1mg/kg à l'extérieur du box grâce aux prolongateurs. Cette injection est suivie d'un bolus de butorphanol à 18µg/kg (préparation décrite ci-après) ou d'un volume équivalent de solution saline selon le cheval (Chlorure de Sodium 0,9% B.Braun, B.Braun Medical, France). Ces injections sont suivies de la mise en place d'une CRI de butorphanol 25µg/kg/h (ou NaCl) grâce à une pompe à infusion (Syramed µSP6000, Arcomed AG, Switzerland) et aux prolongateurs (Original Perfusor-Leitung PE, B.Braun AG, Germany) à l'extérieur du box, ce qui permet l'administration régulière durant les deux heures. Toutes les injections sont réalisées via les prolongations de perfuseurs à l'extérieur du box, ce qui évite de perturber les chevaux. Durant les deux prochaines heures on note toutes les 5 minutes la position de la tête en %, si elle est estimée au-dessus de 50% on considère alors la sédation insuffisante et on administre alors par voie intraveineuse un bolus de xylazine à

0.3mg/kg ; on notera également les effets secondaires liés à l'anesthésie : chute éventuelle, urine, tremblements...et toutes les précisions nécessaires à l'interprétation des résultats.

Pour être préparé à un éventuel accident anesthésique, il ne faut pas oublier de garder à proximité de l'adrénaline, de la phényléphrine et des sondes d'intubation nasale. En effet, la xylazine, comme de nombreux alpha 2 agonistes provoque une dépression respiratoire et un œdème des voies respiratoires supérieures. La phényléphrine permet donc de stimuler la respiration, l'adrénaline provoque une vasoconstriction et les sondes d'intubation de maintenir la respiration en cas d'obturation des voies nasales supérieures à cause de l'œdème.

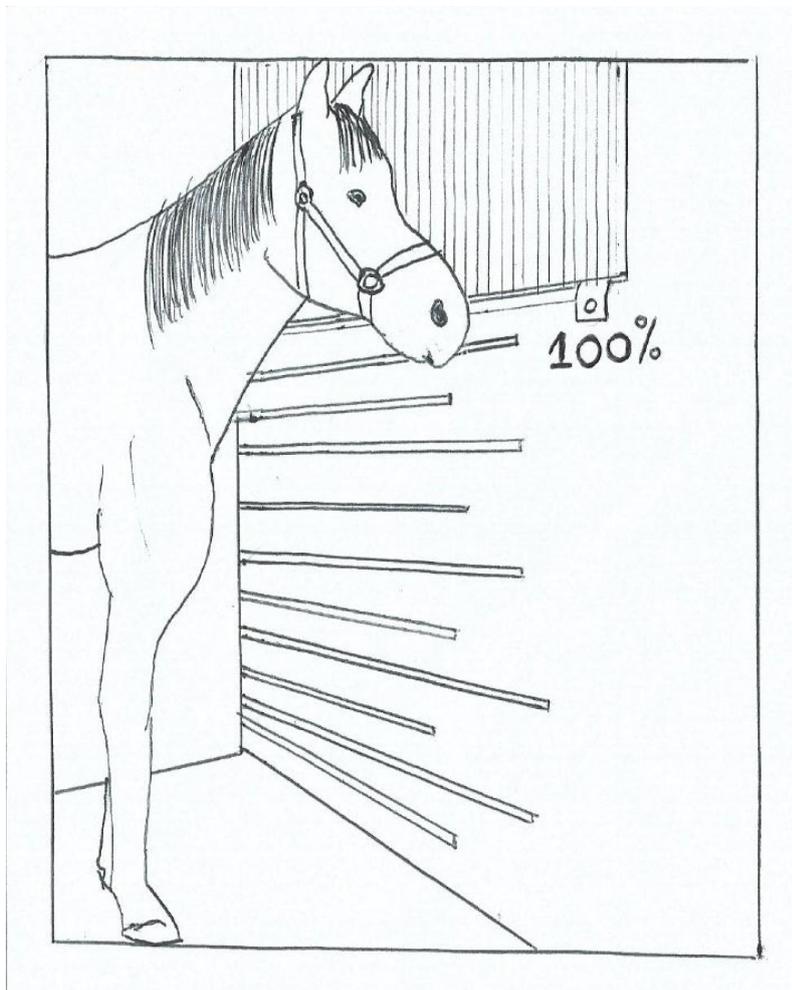


Figure 8 : Représentation de l'échelle pré graduée installée dans chaque box, permettant de mesurer la hauteur de tête de chaque cheval (Dessin A. Boissard)

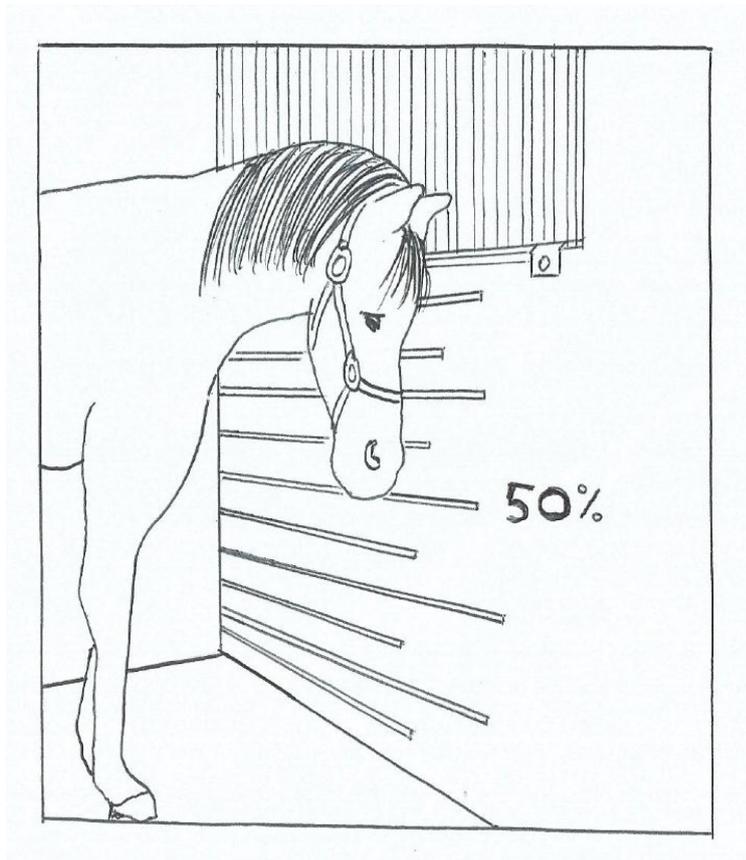


Figure 9 : En dessous de 50% de la position de tête initiale, un bolus de xylazine sera injecté (Dessin A.Boissard)

- **14h30 – 15h30** : réveil

Au bout de 2h on stoppe toute administration, en continuant de noter la sédation et les autres paramètres (urine...). La sédation est considérée comme terminée lorsque la position de la tête du cheval repasse au-delà des 50%, néanmoins on continue de les surveiller jusqu'à leur réveil complet (position de tête à 100% pendant au moins 2 observations). On peut alors leur retirer les cathéters et les ramener au pré ; ainsi que préparer les boxes des chevaux du lendemain.

- **15h30 – 16h30**

Préparation des chevaux pour le lendemain

3. Assignation des chevaux à un groupe

Les chevaux sont numérotés de 1 à 10. Chaque jour deux chevaux participent à la sédation, un recevant du butorphanol et l'autre une solution saline témoin. Le numéro du cheval et leur assignation à un groupe (groupe A=sans butorphanol, groupe B=avec butorphanol) sont administrés au hasard. Chaque sujet est tout d'abord assigné à un groupe, chaque cheval ayant une pause de 5 jours minimum entre chaque protocole.

Cheval : nom et numéro	Groupe pour la 1 ^{ère} phase	Groupe pour la 2 ^{ème} phase
n°1	A	B
n°2	B	A
n°3	B	A
n°4	A	B
n°5	A	B
n°6	B	A
n°7	B	A
n°8	A	B
n°9	A	B
n°10	B	A

Figure 10 : Assignation des chevaux à un groupe

4. Préparation des seringues

L'étude est réalisée en aveugle, il ne faut donc jamais marquer ou mentionner le groupe à la personne qui évalue la sédation.

a) Groupe A (sans butorphanol)

- Préparation de la xylazine : tous les chevaux recevant de la xylazine, il y a moins de précaution à prendre sur la composition des seringues entre les chevaux du groupe A et ceux du groupe B. En effet pour chaque cheval sont préparés une seringue « bolus initial » à 1mg/kg et plusieurs seringues pour les bolus ultérieurs dosées à 0,3mg/kg.

- Préparation du butorphanol

- *Préparation du bolus*

On utilise une seringue de 5mL remplie de NaCl et identifiée par une étiquette sur laquelle il est inscrit « Bolus » et le nom du cheval

- *Préparation de l'infusion*

Il faut deux seringues de 20mL (une pour chaque heure d'anesthésie) remplies de NaCl et identifiées par des étiquettes sur laquelle il faut inscrire « CRI » et le nom du cheval

b) Groupe B (avec butorphanol)

- Préparation de la xylazine : la préparation des seringues est la même pour les chevaux du groupe B

- Préparation du butorphanol

- *Préparation du bolus*

On utilise une seringue de 1mL pour prélever le butorphanol à 18µg/kg (selon une liste préparée à l'avance avec les correspondances poids du cheval/volume de butorphanol en ml).

Le butorphanol est ensuite « injecté » dans une seringue de 5mL complétée par du NaCl jusqu'à 5mL

De la même façon la seringue est identifiée par une étiquette sur laquelle il est inscrit « Bolus » et le nom du cheval

- *Préparation de l'infusion*

On réalise la même procédure en suivant les volumes d'une seconde liste, donnant la correspondance poids du cheval/volume de butorphanol pour des doses à 25µg/kg/h. Le volume prélevé est transféré dans une seringue de 20mL et complétée avec du NaCl. Il faut préparer deux seringues, une pour chaque heure d'anesthésie et mentionner sur chaque seringue CRI et le nom du cheval.

D. Relevé des données

Pour chaque cheval et pour chaque temps de l'expérience, une fiche nominative est remplie avec les résultats de l'évaluation (voir fiche ci-dessous). Le numéro de l'étude est inscrit à chaque début de page, cette étude faisant partie d'un travail plus large comprenant d'autres phases.

Figure 11 : Document d'accompagnement de chaque cheval

Numéro de l'étude

Cheval :

Date :

Poids (kg) :

Groupe :

Température	
Fréquence cardiaque	
Auscultation cardiaque	
Muqueuses	
Rythme respiratoire	
Auscultation pulmonaire	
Autre	

MISE EN PLACE DU CATHETER

- Heure
- Côté
- Observations (personne, lidocaïne, aspect de la veine...)

ADAPTATION : 2h, cheval attaché

- Horaire
- Observations (attitude...)

DETERMINATION de la HHAG : 1h

- Horaire
- HHAG
- Observations

SEDATIFS

- Quantité initiale de xylazine
- Quantité des bolus

Sur la deuxième page on trouve un tableau des observations durant la sédation, avec une ligne toutes les cinq minutes, durant deux heures.

Heure (depuis le début)	Heure (réelle)	HH(%)	Sédatifs	Observations (urine, comportement, transpiration)
0			Bolus xylazine Butorphanol bolus + CRI	
5				
10				
15				

Enfin la dernière page est réservée à la récupération : les chevaux sont observés toujours toutes les cinq minutes, jusqu'à ce qu'ils retrouvent leur HH 100%.

Heure(depuis le début)	Heure (réelle)	HH(%)	Sédatifs	Observations
0				
5				
10				

A la fin de ce document est indiquée la quantité de xylazine administrée en 2h, et donc le rythme de perfusion en mg/kg/h.

III Analyse statistiques et résultats :

A) Analyse statistique

Les données sont ensuite saisies sous Excel puis traitées par le logiciel R (<http://cran.cict.fr>).

Cinq index seront évalués, chacun comparant les deux groupes, celui ayant reçu de la xylazine seule et celui ayant reçu du butorphanol en plus de la xylazine

- CRI de xylazine
- Dose totale de xylazine utilisée durant la 1^{ère} heure
- Temps écoulé avant le 1^{er} bolus de xylazine
- Temps de réveil
- Nombre d'émissions d'urine pendant la sédation et le réveil

La représentation des données se fera à l'aide de diagrammes en boîte, indiquant les 3 quartiles de la distribution et les valeurs extrêmes (minimum et maximum).

L'effectif étant faible (9 à 10 animaux), la considération de la distribution des résultats comme suivant une loi normale devra être confirmée par la représentation de la droite de Henry, et un test de Shapiro-Wilk. Si c'est la cas, un test paramétrique de Student sera utilisé, en ayant pris soin de comparer les variances. Si la distribution des données ne suit pas une loi normale, un test non paramétrique de Mann-Whitney-Wilcoxon sera utilisé.

Dans chaque situation, le cheminement statistique sera rappelé.

La différence entre deux distribution sera considérée comme significative si p est inférieur à 0,05.

B) Résultats

Les résultats globaux sont donnés en annexe, les plus pertinents étant regroupés ci-dessous. X désigne le groupe de chevaux ayant reçu la xylazine seule, XB le groupe ayant reçu à la fois xylazine et butorphanol.

Une ataxie extrême fut notée pour deux chevaux du groupe X et 5 chevaux du groupe XB. Deux chevaux sont tombés 20 minutes après l'administration de la dose d'attaque de butorphanol, le premier s'est relevé immédiatement, mais la seconde (Princesse Riffe, cheval n°9), est resté 30 minutes au sol et fut donc retiré de l'étude.

La CRI est exprimée en mg/kg/min, l'heure de 1^{ère} injection de xylazine et le temps de réveil en minutes, la dose totale de xylazine pour la 1^{ère} heure en mg/kg/

Cheval	CRI		1 ^{ère} injection		Temps réveil		Nb mictions		Xyl 1 ^{ère} heure	
	X	XB	X	XB	X	XB	X	XB	X	XB
1	0.97	0.432	10	50	25	15	2	6	1.9	1.3
2	0.58	0.58	40	25	20	15	1	0	1.6	1.6
3	0.37	0.77	50	15	35	35	0	2	1.3	1.9
4	0.72	0.52	40	40	15	35	1	1	1.6	1.3
5	0.8	0.72	35	40	20	10	2	2	1.6	1.6
6	0.56	0.533	40	45	35	20	2	1	1.3	1.3
7	0.8	0.56	20	40	30	30	1	2	1.9	1.3
8	0.69	0.72	45	45	20	15	1	1	1.3	1.6
9										
10	0.72	0.97	20	40	25	20	4	5	1.6	1.6

Figure 12 : Tableau regroupant les données exploitées statistiquement : débit de dose de xylazine (CRI), temps écoulé avant le premier bolus de xylazine, temps nécessaire au réveil de l'animal, nombre de mictions durant le test et débit de dose de xylazine durant la première heure.

1. CRI de xylazine

Les valeurs représentées en ordonnées s'expriment en mg/kg/h. Le diagramme de droite représente les valeurs de la CRI pour la xylazine utilisée seule, celui de gauche pour la xylazine associée au butorphanol.

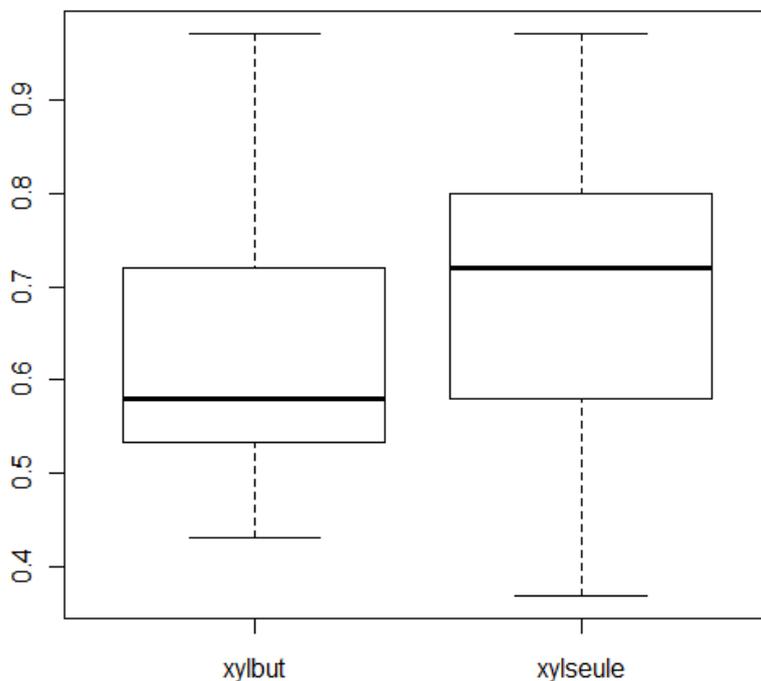


Figure 13 : Rythme de perfusion de xylazine pour induire la sédation d'un cheval debout, avec (xylbut) ou non (xylseule) administration concomitante de butorphanol, en mg/kg/h.

La normalité des distributions est vérifiée à l'aide d'un test de Shapiro-Wilk, donnant un $p=0.8665$ pour la xylazine seule et $p=0.4936$ pour la xylazine associée au butorphanol. Les p étant supérieurs à 0,05, un test paramétrique pourra donc être utilisé.

Nous réalisons ensuite un test de Fisher afin de comparer les variances, avec $p=0.9118$ et donc $>0,05$ nous pouvons conclure que ce test ne met pas en évidence de différence significative entre les variances, un test de Student en supposant les variances égales pourra donc être utilisé.

Le test de Student nous donne $p=0.5785$ avec un intervalle de confiance à 95% [-0.2132044 ; 0.1232044]

Nous pouvons donc conclure qu'il n'y a pas de différence significative entre la CRI de xylazine seule ($X=0,69 \pm 0,17$ mg/kg/h) et la xylazine associée au butorphanol ($XB=0,65 \pm 0,16$ mg/kg/h).

2. Dose utilisée durant la première heure

La normalité des distribution est évaluée à l'aide de la représentation des données, et d'un test de Shapiro-Wilk.

Les valeurs représentées en ordonnées s'expriment en mg/kg. Le diagramme de droite représente les valeurs de la dose totale utilisée durant la 1^{ère} heure pour la xylazine utilisée seule, celui de gauche pour la xylazine associée au butorphanol.

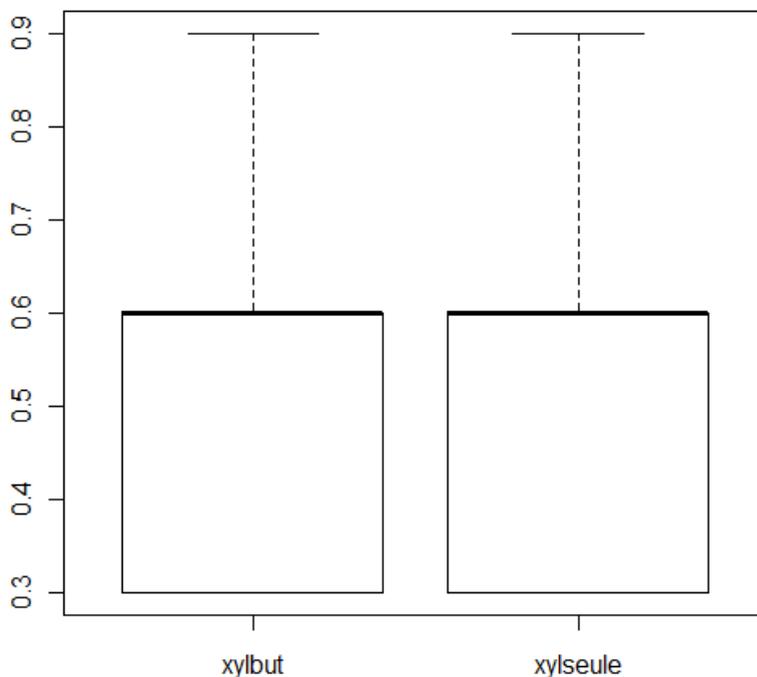


Figure 14 : Dose de xylazine utilisée pour induire la sédation chez un cheval debout durant, associée (xylbut) ou non (xylseule) à du butorphanol, en mg/kg.

Le test de Shapiro-Wilk donne $p=0.05485$ pour le groupe ayant reçu la xylazine seule et $p=0.02353$ pour le groupe ayant reçu la xylazine associée au butorphanol.

Ces résultats, et la représentation des données peu en accord avec celle d'une loi normale nous oriente vers l'utilisation d'un test non paramétrique.

Un test de Mann-Whitney-Wilcoxon est donc réalisé, donnant un $p=0.5658$

Nous pouvons donc conclure qu'il n'y a pas de différence significative entre la dose totale de xylazine utilisée durant la première heure pour le groupe ayant reçu la xylazine seule ($X=1,47 \pm 0,22$ mg/kg) et celle du groupe ayant reçu la xylazine associée au butorphanol ($1,43 \pm 0,22$ mg/kg).

3. Temps précédant le premier bolus

La normalité des distribution est évaluée à l'aide de la représentation des données, et d'un test de Shapiro-Wilk.

Les valeurs représentées en ordonnée s'expriment en minutes. Le diagramme de droite représente les valeurs du temps de réveil pour la xylazine utilisée seule, celui de gauche pour la xylazine associée au butorphanol.

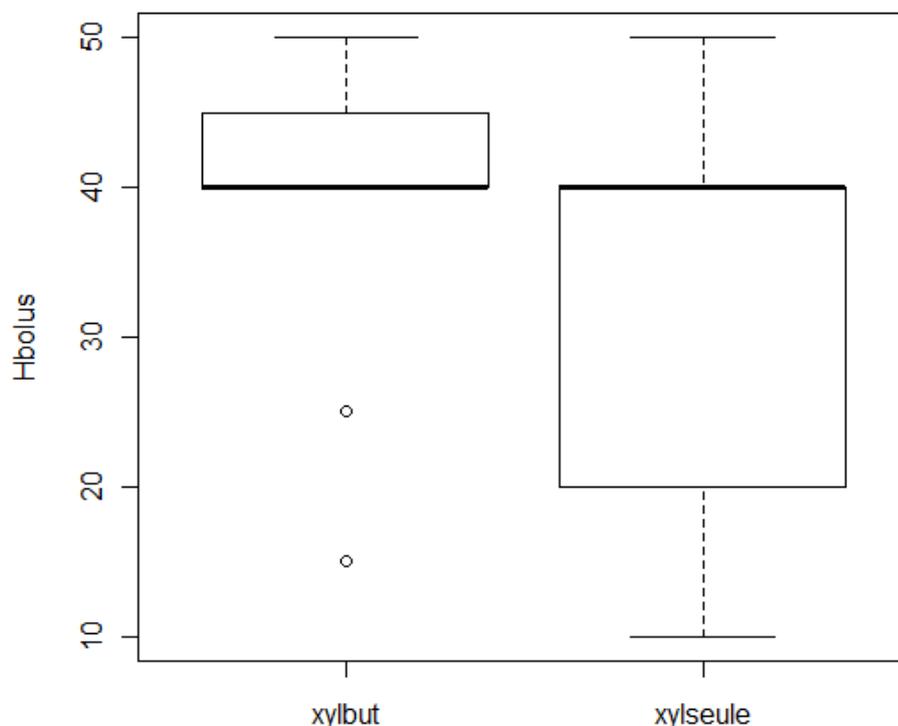


Figure 15 : Heure d'administration du premier bolus de xylazine, avec (xylbut) ou sans (xylseule) administration concomitante d'une CRI de butorphanol, en min.

Les tests de Shapiro-Wilk nous donnent $p=0.2428$ pour le groupe X, ayant reçu la xylazine seule et $p=0.03939$ pour XB, le groupe ayant reçu la xylazine associée au butorphanol. Au vu de ces résultats et de la représentation des données, on ne peut considérer la distribution des données comme normale. Par conséquent un test non paramétrique de Mann-Whitney-Wilcoxon sera utilisé, nous donnant $p=0.4379$. P est supérieur à 0,05 on peut donc considérer qu'il n'y a pas de différence significative entre le moment d'administration du 1^{er} bolus pour le groupe X (xylazine seule ; $35,6 \pm 12,6$ minutes) et le groupe XB (xylazine et butorphanol ; $36,1 \pm 12,7$ minutes).

4. Temps de réveil

La normalité des distribution est évaluée à l'aide de la representation des données, et d'un test de Shapiro-Wilk.

Les valeurs représentées en ordonnée s'expriment en minutes. Le diagramme de droite représente les valeurs du temps de réveil pour la xylazine utilisée seule, celui de gauche pour la xylazine associée au butorphanol.

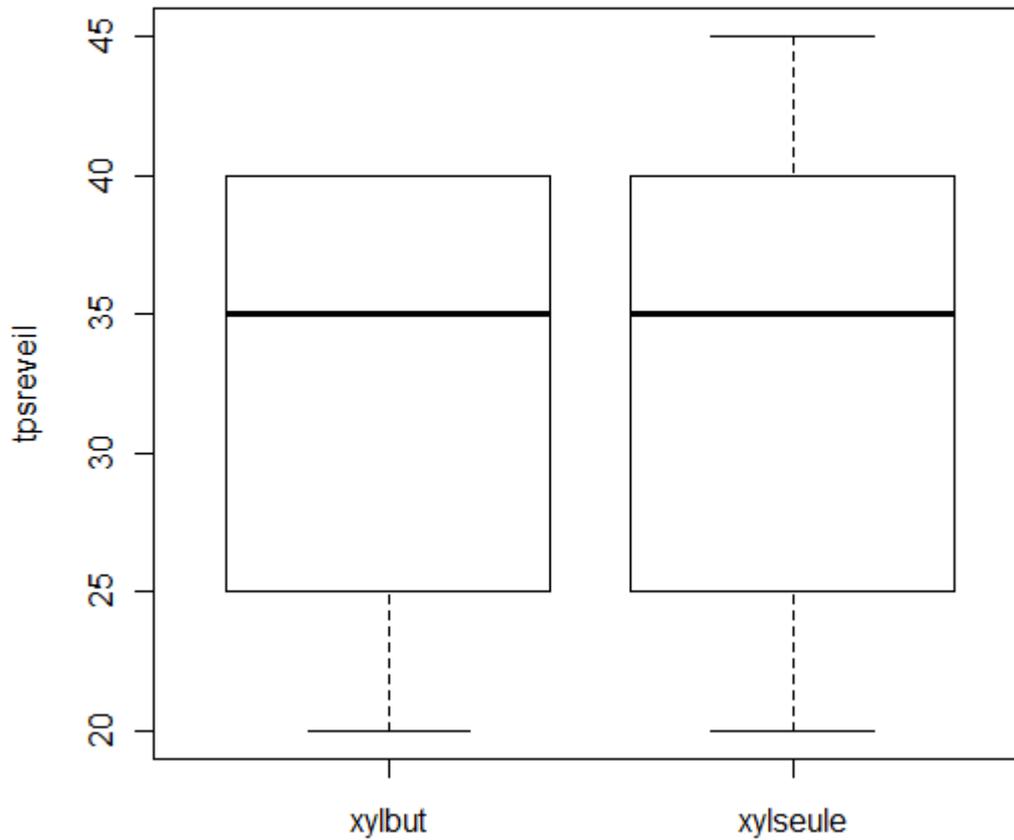


Figure 16 : Temps nécessaire à un réveil complet (retour à HH 100%) suite à une sédation de 2h à l'aide de xylazine seule (xylseule) ou associée à du butorphanol(xylbut), en min.

Les tests de Shapiro-Wilk donnent $p=0.2066$ pour le groupe ayant reçu la xylazine seule et $p=0.1796$ pour le groupe ayant reçu la xylazine associée au butorphanol.

La représentation des données et les résultats du test nous permettent d'utiliser un test paramétrique. Nous comparons tout d'abord les variances à l'aide d'un test de Fisher. Avec un $p=0.6188$ nous pouvons dire que ce test ne met pas en évidence de différence significative entre les variances, et nous permet ainsi de réaliser un test de Student. Ce test nous donne $p=0.8893$ avec un intervalle de confiance à 95% [-8.883330 ; 7.772219].

Nous pouvons donc conclure qu'il n'y a pas de différence significative entre le temps de réveil du groupe ayant reçu la xylazine seule (32,8 min) et le groupe ayant reçu la xylazine associée au butorphanol (32,2 min).

5. Nombre de mictions

La normalité des distribution est évaluée à l'aide de la représentation des données, et d'un test de Shapiro-Wilk.

Les valeurs représentées en ordonnée s'expriment en minutes. Le diagramme de droite représente les valeurs du temps de réveil pour la xylazine utilisée seule, celui de gauche pour la xylazine associée au butorphanol.

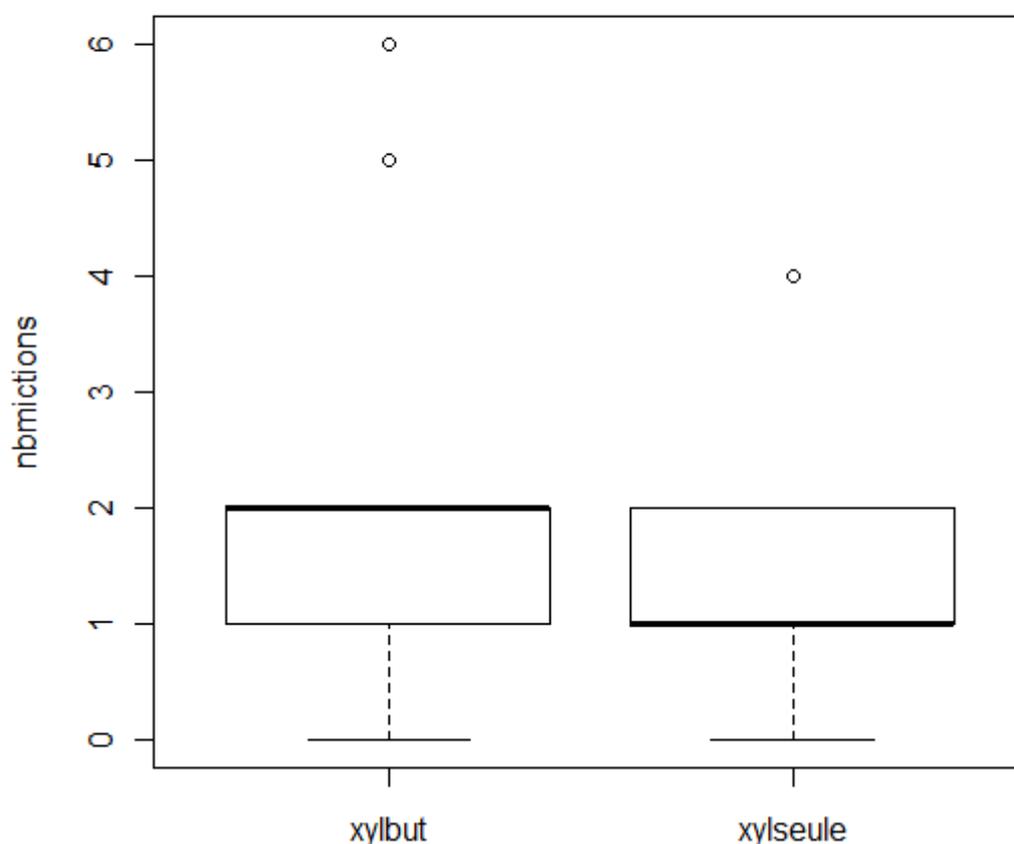


Figure 17 : Nombre de mictions réalisées par chaque cheval durant les phases de sédation et de réveil d'une sédation à la xylazine, associée (xylbut) ou non (xylseule) à une CRI de butorphanol.

Pour compléter la représentation des données, un test de Shapiro-Wilk est réalisé, donnant $p=0.1065$ pour le groupe ayant reçu de la xylazine seule, et $p=0.04644$ pour le groupe ayant reçu la xylazine associée au butorphanol.

Au vu de ces résultats et de la représentation des données, on ne peut considérer la distribution des données comme normale. Par conséquent un test non paramétrique de Mann-Whitney-Wilcoxon sera utilisé, nous donnant $p=0.5776$

P est supérieur à 0,05 on peut donc considérer qu'il n'y a pas de différence significative entre le nombre de mictions au sein du groupe X (xylazine seule ; 1,56 fois) par rapport au groupe XB (xylazine et butorphanol ; 2,22 fois).

6. Autres résultats

Des tremblements de la tête ou du bout du nez furent observés chez deux chevaux du groupe X et 4 chevaux du groupe XB. Un cheval du groupe X et trois chevaux du groupe XB furent jugés modérément excités lors de la phase de réveil.

Quelque soit le groupe, 5 chevaux ont présenté une transpiration modérée à importante à la fin de la période de sédation.

Une ataxie extrême fut notée chez deux chevaux du groupe X et 5 chevaux du groupe XB. Deux chevaux du groupe XB sont tombés dans les 20 minutes suivant l'administration des bolus. Un des deux chevaux se releva immédiatement et l'autre (exclu de l'étude comme précisé précédemment) resta au sol 30 minutes.

TROISIEME PARTIE : DISCUSSION

Dans cette étude une CRI de xylazine pour induire un niveau constant de sédation chez le cheval, évalué selon la position de leur tête, a été élaboré.

I Analyse du protocole d'étude

A Population d'étude

L'effectif de la population étudié est limité à dix animaux. Les études sur les chevaux comportent fréquemment un nombre restreint d'animaux du fait du coût et de la difficulté de manipulation de ces animaux. Ces animaux sont cependant tous des animaux d'expérimentation. Ils sont donc habitués aux manipulations.

Les chevaux étudiés comportent 4 hongres et 6 femelles. Les variations dues au sexe n'ont cependant pas été étudiées. Les chevaux utilisés sont des chevaux de selle, 8 trotteurs français, 1 selle français et 1 pur-sang. L'extrapolation aux poneys et aux chevaux de race lourde est à mener avec précaution.

L'expérience clinique montre en effet que les races près du sang, plus nerveuses, répondent souvent moins bien à la tranquillisation que les chevaux de races lourdes (Muir et al., 1991).

Les chevaux utilisés ont un âge compris entre 8,5 et 14 ans. Cette étude a donc été réalisée uniquement sur des chevaux adultes d'âge moyen. L'extrapolation aux jeunes chevaux en croissance, plus particulièrement aux poulains de moins de 3 mois, dont les voies métaboliques hépatiques d'élimination des sédatifs sont immatures, est à réaliser avec précaution (Junot S., 2003). Il en est de même pour les chevaux âgés du fait de la diminution de l'activité enzymatique et du débit sanguin hépatique.

Tous les chevaux sont des animaux en bonne santé, l'absence de pathologie étant un critère d'inclusion dans l'étude. Cependant, les animaux qui sont amenés à être sédatés sont souvent des animaux présentant une pathologie à investiguer ou à traiter sous tranquillisation. Si les organes atteints sont impliqués dans les voies métaboliques d'élimination des sédatifs, à savoir le foie pour la biotransformation et le rein pour l'élimination, la sédation obtenue risque d'être modifiée voire moins fiable.

Les variations individuelles concernant les capacités de métabolisation et d'élimination des chevaux sont susceptibles d'entraîner des variations de la réponse aux sédatifs, notamment la durée de la sédation, paramètre directement lié au temps de demi-vie des molécules dans l'organisme.

B. Plan expérimental

1. Choix des doses

Le choix des doses utilisées s'est fait en prenant compte les données bibliographiques.

La xylazine a été utilisée à 1 mg/kg pour le bolus initial, puis à 0,3mg/kg pour les bolus suivants. Les doses rencontrées dans la bibliographie pour la xylazine utilisée par voie intraveineuse chez le cheval s'échelonnent entre 0,5mg/kg et 1,1mg/kg (dose maximale décrite). La dose de 0,5mg/kg est recommandée par le laboratoire pour des procédures non douloureuses et la dose de 1,1mg/kg est systématiquement envisagée lors de manipulations douloureuses (DESBROSSES et al 1991, MEISSONNIER et al 1996). Les travaux précédents réalisés sur l'évaluation de l'analgésie utilisent tous la xylazine à la dose de 1,1mg.kg par voie intraveineuse (BRUNSON, COLLIER et al 1987 ; BRUNSON, MAJORS et al, 1987 ; CLARKE et HALL 1969 ; ENGLAND et al 1992 ; DYSON et al 1987 ; HOFFMAN 1974 ; KERR et al 1972b ; MUIR et ROBERTSON 1985). La dose initiale choisie est donc cohérente avec les publications rencontrées, et les doses complémentaires ont été placées à 0,3mg/kg c'est-à-dire un tiers de la dose initiale, comme constaté dans les études avec la détomidine (BETTSCHEART, 1999).

La dose de butorphanol (18µg/kg) fut choisie en se basant sur les publications de Sellon et al. qui montrent qu'à cette dose, des concentrations plasmatiques constantes sont obtenues, induisant ainsi une bonne analgésie dans le cadre de chirurgies de coliques, sans autre effet indésirable (Sellon et al. 2001, 2004). Il n'existe pas d'autre étude évoquant une CRI de butorphanol combiné avec de la xylazine.

Associée à un bolus de 1.1mg/kg de xylazine, une dose unique de butorphanol à 0,1mg/kg permet une amélioration de l'analgésie durant des procédures de chirurgie expérimentales debout (ROBERTSON et MUIR 1983). Cependant, une dose de 0,04mg/kg de butorphanol ne permet pas d'améliorer l'analgésie dentaire dans une échelle de dolorimétrie (BRUNSON et MAJORS 1987). Des doses comprises entre 0,02 et 0,05 mg/kg de butorphanol ont été efficaces dans l'augmentation de l'analgésie et de la qualité de la sédation combinées avec différents alpha2 agonistes (PATON et CLARKE 1986 ; CLARKE et PATON 1988 ; CLARKE et al 1988). Les effets d'un rythme de perfusion de butorphanol plus élevé restent à tester.

2. Temps entre chaque manipulation

Le temps entre chaque expérience est d'**une semaine** pour chaque cheval.

Cependant, le temps de demi-vie de la xylazine dans l'organisme est de 45 minutes (Bar, 2007) mais celui de la romifidine est de 60 h, indépendamment de la voie d'administration et du dosage (Cogny, 2001). Si on considère que l'élimination d'un produit de l'organisme est totale (99.9% du produit éliminé) au bout de $10 t_{1/2}$ chez le cheval (Doucet, document pédagogique, Université de Montréal), la romifidine ne serait totalement éliminée qu'au bout de 600 h, soit 25 jours.

Ainsi, la période d'une semaine entre les deux protocoles respectée dans notre étude est théoriquement trop courte par rapport au délai d'élimination des sédatifs de l'organisme des chevaux.

Cet intervalle entre les expérimentations a cependant déjà été utilisé de nombreuses fois au cours d'études antérieures à propos de la romifidine et de la xylazine (England et al., 1992 ; Bryant, 1991 ; Clarke et al., 1991 ; Moens et al., 2003).

3. Environnement de l'expérimentation

Les chevaux ont passés huit mois en troupeau près du lieu d'expérimentation et ont été amenés plusieurs fois dans l'aire d'expérimentation au cours des phases précédentes de l'étude. La période d'acclimatation des chevaux sur le lieu d'étude est donc largement plus longue que celle proposée dans de nombreuses études : de 30 minutes pour De Rossi (2009) jusqu'à 2 heures pour Freeman (1999).

Cependant, la maîtrise de l'environnement, pourtant essentielle pour évaluer la réactivité des chevaux aux différents stimuli appliqués, n'a pas pu être totale. La qualité sonore de l'environnement n'a pas pu être maîtrisée en permanence, ce qui a pu être une source de stress pour les chevaux et donc de biais.

Des problèmes techniques dus aux températures ont de plus empêchés la réalisation de quelques évaluations.

Le nombre de personnes s'occupant des chevaux est resté limité aux deux expérimentateurs pour limiter le stress des chevaux.

II Analyse des résultats

- **Etablissement du taux de perfusion**

Dans cette étude, nous avons élaboré un taux de perfusion constant (également appelé CRI) de xylazine permettant d'induire une sédation constante à l'aide de la position de la tête du cheval. La combinaison de la xylazine avec le butorphanol n'a pas permis de réduire la quantité de xylazine requise. ($X=0,69 \pm 0,17$ mg/kg/h contre $XB=0,65 \pm 0,16$ mg/kg/h).

La méthodologie utilisée dans cette étude pour établir un rythme de perfusion de xylazine dans le but d'obtenir une sédation constante a prouvé être efficace avec un autre alpha2 agoniste, la médétomidine, chez le cheval (BETTSCHART-WOLFENSBERGER, 1999b). KOLLIAS-BAKER (1993) a utilisé une CRI de xylazine de 0,72mg/kg/h pour obtenir une sédation modérée. Cette dose fut calculée sur la base de données cinétique expérimentale et le débit de dose résultant de cette étude apparait similaire au débit de dose obtenu dans notre étude. Ces auteurs rapportent une sédation profonde et soutenue, évaluée par la distance entre le sol et la lèvre inférieure. De façon similaire dans notre étude, la profondeur de la sédation fut évaluée par la position de la tête au-dessus du sol et les chevaux ayant reçu de la xylazine seule (groupe X) étaient suffisamment et constamment sédatisés jusqu'à la fin de la CRI.

Contrairement à nos résultats, un effet synergique concernant la sédation (Corletto et al. 2005) fut décrit en additionnant des opioïdes à l'utilisation d'alpha2-agonistes. En se basant sur ces résultats, dans une situation pratique les alpha2-agonistes sont souvent combinés avec des opioïdes dans le but d'augmenter la qualité de la sédation. En effet la conception de l'étude ne semble pas idéale ; les chevaux n'étant ni stimulés ni douloureux. Ainsi l'effet positif que le butorphanol peut avoir en pratique pourrait faire défaut. De plus, en évaluant la sédation par la position de la tête du cheval, c'est plus la profondeur de cette sédation qui a été testée dans cette étude plus que sa qualité.

- **Dose de xylazine administrée durant la 1ère heure**

Il n'y a pas de différence significative entre la dose totale de xylazine utilisée durant la première heure pour le groupe ayant reçu la xylazine seule ($X=1,47 \pm 0,22$ mg/kg) et celle du groupe ayant reçu la xylazine associée au butorphanol ($1,43 \pm 0,22$ mg/kg). La différence de métabolisme entre la xylazine et le butorphanol aurait pu expliquer qu'entre la première et la deuxième heure de sédation, il puisse avoir une des deux phases Durant laquelle le butorphanol aurait eu plus d'influence sur la dose de xylazine que dans l'autre.

- **Temps precedent le premier bolus**

Il n'y a pas de différence significative entre le moment d'administration du 1^{er} bolus pour le groupe X (xylazine seule ; $35,6 \pm 12,6$ minutes) et le groupe XB (xylazine et butorphanol ; $36,1 \pm 12,7$ minutes).

Cette mesure avait pour but d'évaluer l'incidence du premier bolus de butorphanol sur la dose de xylazine mais n'a pas permis de mettre en évidence une différence significative.

- **Temps de réveil**

Il n'y a pas de différence significative entre le temps de réveil du groupe ayant reçu la xylazine seule (32,8 min) et le groupe ayant reçu la xylazine associée au butorphanol (32,2 min), même si certains chevaux ont semblé insuffisamment sédatisés durant la 2^{ème} heure de sédation. L'insuffisance de sédation notée avec le groupe XB peut être attribuée à l'effet stimulant du butorphanol.

Des effets secondaires comportementaux tels que de l'énervement modéré, de l'inquiétude, des secousses de la tête, une augmentation de l'activité locomotrice, une réaction d'évitement augmentée aux stimuli auditifs, ainsi que de l'ataxie fut rapportée après l'administration de hautes doses de butorphanol (ROBERTSON et al. 1981 ; KALPRAVICH et al . 1984 ; SELLO et al 2001). Cependant ces effets ne furent observés qu'à des doses au-delà de 0,05mg/kg IV. Aux doses utilisées dans notre étude, aucun effet secondaire comportemental ne fut observé chez les chevaux impliqués, toutefois aucun autre alpha2 agoniste ne fut administré concomitamment. CLARKE & PATON (1988) rapportent des signes d'excitation chez les chevaux ayant reçu une dose unique de détomidine à 10µg/kg, suivi d'un bolus de butorphanol à 0.05mg/kg.

La xylazine peut avoir un effet sur le métabolisme et la clairance du butorphanol. Les effets cardiovasculaires de la xylazine (WAGNER et al. 1991 ; BUENO et al. 1999 ; YAMASHITA et al. 2000) peuvent influencer le flux sanguin vers les organes impliqués dans le métabolisme et l'élimination du butorphanol, entraînant ainsi de plus hautes concentrations plasmatiques.

Des tremblements de la tête ou du bout du nez furent observés chez deux chevaux du groupe X et 4 chevaux du groupe XB. Ce protocole peut donc se révéler délicat à utiliser pour des interventions sur la partie distale de la tête (sutures par exemple).

Un cheval du groupe X et trois chevaux du groupe XB furent jugés modérément excités lors de la phase de réveil, il faudra donc être particulièrement attentif lors de la manipulation des chevaux au réveil.

- **Nombre de mictions**

Il n'y a pas de différence significative entre le nombre de mictions au sein du groupe X (xylazine seule ; 1,56 fois) par rapport au groupe XB (xylazine et butorphanol ; 2,22 fois). Néanmoins le nombre de mictions important est à prendre en compte lors de l'utilisation de ce protocole, l'urine pouvant rendre le sol glissant et altérer l'aseptie des actes réalisés.

- **Sudation**

Quelque soit le groupe, 5 chevaux ont présenté une transpiration modérée à importante à la fin de la période de sédation. Cette remarque est à prendre en compte selon les actes pratiqués dans l'utilisation de ce protocole, dans le cadre de l'asepsie par exemple.

- **Ataxie**

Une ataxie extrême fut notée chez deux chevaux du groupe X et 5 chevaux du groupe XB. Deux chevaux du groupe XB sont tombés dans les 20 minutes suivant l'administration des bolus. Un des deux chevaux se releva immédiatement et l'autre (exclu de l'étude comme précisé précédemment) resta au sol 30 minutes.

Le bolus initial de xylazine (1mg/kg) utilisé dans notre étude est celui communément recommandé pour une sédation et fut utilisé en combinaison avec des doses comparables voire supérieures de butorphanol dans certaines études expérimentales (ROBERTSON & MUIR 1983 ; BRUNSON & MAJORS 1987 ; RUTKOWSKI et al. 1991).

Ce fut donc surprenant de voir un cheval appartenant au groupe XB chuter dans notre étude, d'autant plus que en prenant en compte l'ensemble des tests réalisés dans l'étude globale qui comprenait celle détaillée dans ce travail, 4 chevaux différents ont chu dans 5 occasions, tous appartenant au groupe XB. Un niveau inacceptable d'ataxie voir des chutes furent rapportés après l'administration d'un alpha2 agoniste (FREEMAN & ENGLAND 2000) ou après l'administration combinée d'une haute dose d'alpha2 agoniste et d'un opioïde (PATON & CLARKE 1986, GREENE & THURMON 1988). PATON & CLARKE (1986) observèrent qu'une ataxie sévère peut constituer un effet indésirable sérieux si un opiacé est administré à un cheval étant déjà ataxique suite à l'administration d'un alpha2 agoniste. Ces auteurs ont défini cela comme la réduction de la capacité de conserver leur équilibre et ont échangé sur le fait que les chevaux semblent inconscients de leur instabilité lorsque qu'un opioïde est ajouté à l'alpha2 agoniste. Toutefois avec un alpha2 agoniste seul les chevaux semblent se relever et retrouver de l'équilibre lorsqu'ils chancelaient (PATON & CLARKE 1986). Cependant on ne peut savoir si cette constatation est due spécifiquement à l'ajout de l'opioïde ou simplement à une sédation trop profonde. Le butorphanol en lui-même peut provoquer de l'ataxie mais avec des doses bien supérieurs à celles utilisées dans notre étude (ROBERTSON et al. 1981 ; NOLAN et al. 1994). Un collapsus cardiovasculaire dû à l'addition du butorphanol semble improbable étant donné que le butorphanol n'entraîne pas de dépression cardiovasculaire chez les chevaux déjà sédatisés avec un alpha2 agoniste (CLARKE et al. 1991 ; RUTKOWSKI et al. 1991) d'autant plus que la dose initiale fut dans notre étude administrée lentement sur 3 minutes. Même si, en comparaison avec notre travail, dans la pratique clinique la dose de charge de xylazine administrée est légèrement diminuée lorsque du butorphanol est ajouté, dans le but de comparer les deux traitements nous devions commencer avec la même dose d'attaque de xylazine (qu'il y ait ou non ajout de butorphanol).

- **De l'utilisation de ce protocole en pratique**

La principale limite de notre étude concernant l'extrapolation des résultats à une utilisation pratique réside dans le fait que nous utilisons des chevaux en pleine santé et ne présentant aucune douleur, et qu'ils n'ont été soumis à aucune stimulation. En effet dans la pratique clinique où les chevaux peuvent être douloureux ou stimulés, l'influence du butorphanol sur les doses de xylazine nécessaires et/ou sur l'insuffisance de la sédation peut varier.

En conclusion une dose initiale de xylazine (1mg/kg) suivie de 2h de CRI à 0.69mg/kg/h fournit une sédation constante selon notre évaluation. La dose de butorphanol utilisée dans notre étude fut inefficace dans la réduction de la dose nécessaire de xylazine et peut augmenter les risques d'ataxie importante et les phases de sédation insuffisante chez les chevaux en bonne santé et non stimulés. En se basant sur ces résultats le protocole XB ne saurait être recommandé en pratique. Néanmoins les autres résultats pourraient être extrapolés en utilisation clinique avec prudence car ils furent obtenus à partir de chevaux en pleine santé et non stimulés. Il pourrait être possible de diminuer la dose initiale de xylazine et de poursuivre avec une CRI plus importante ce qui pourrait fournir un meilleur protocole de sédation en combinaison avec le butorphanol.

CONCLUSION

Cette étude montre qu'il est possible d'utiliser une perfusion de xylazine pour la tranquillisation des chevaux adultes sur une longue durée et a permis d'en établir le protocole.

La perfusion de xylazine permet une sédation de qualité sur une durée théoriquement adaptable à la durée de l'intervention sans risque de réveil intempestif. Ce protocole s'accompagne d'une faible ataxie, apportant confort et sécurité pour les interventions diagnostiques et thérapeutiques. Ce dernier laisse donc espérer une utilisation en clinique mais également sur le terrain. Néanmoins avant toute utilisation pratique, ce protocole devra être confirmé notamment pour étudier sa répétabilité, son adaptation à des chevaux d'autres races (poneys, chevaux lourds) et surtout son efficacité lors d'intervention douloureuses. Une étude devra être réalisée afin d'étudier sa faisabilité sur cheval stimulé (stimuli tactiles, auditifs, visuels, douloureux). Pour des interventions nécessitant que le cheval reste calme longtemps après son réveil, l'élaboration d'un protocole avec une molécule à la demi-vie plus longue telle que la romifidine pourra se montrer intéressant.

En revanche ce protocole ne permettant qu'une analgésie partielle, la combinaison avec un agent opioïde tel que le butorphanol nous a semblé une solution idéale, cependant cette utilisation s'est révélée décevante, ne permettant pas de réduire la quantité d'alpha2 agoniste comme espéré et montrant des effets secondaires nombreux et dangereux. Ainsi même si le protocole combinant xylazine et butorphanol tel qu'établi ne saurait être conseillé pour le moment, l'association reste une idée demandant à être exploitée, avec éventuellement un ajustement des doses. Il pourrait même se montrer intéressant de réévaluer l'influence du butorphanol sur la perfusion de xylazine dans le cadre d'une intervention dans laquelle le cheval serait stimulé.

De même l'utilisation de tels protocoles de perfusion continue dans le cadre d'anesthésies générales pourrait se montrer très intéressantes, avec pour objectif la diminution de la dose d'agent volatil utilisé et donc ses effets secondaires

Thèse de Melle Typhaine GAUDEFROY

**Le Professeur responsable
VetAgro Sup campus vétérinaire**

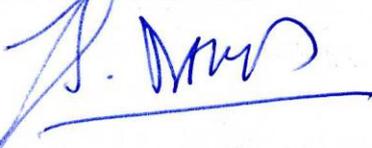


**Le Directeur général
VetAgro Sup**

Pr F. Grain - DEVE

VetAgro Sup
Campus Vétérinaire

Le Président de la thèse



Vu et permis d'imprimer

Lyon, le 14 NOV. 2012

**Pour le Président de l'Université,
Le Président du Comité de Coordination des Etudes Médicales,
Professeur F.N GILLY**



Annexes

Figure 18 : Annexe 1 - Préparation des seringues de butorphanol

Liste 1 : bolus à 18µg/kg	
Poids du cheval	Volume de butorphanol en ml
410	0.74
420	0.76
430	0.78
440	0.79
450	0.81
460	0.83
470	0.85
480	0.87
490	0.89
500	0.9
510	0.92
520	0.94
530	0.96
540	0.97
550	1
560	1.01
570	1.03
580	1.04
590	1.06

Liste 2 : CRI à 25µg/kg/h	
Poids du cheval	Volume de butorphanol en ml par heure
410	1.03
420	1.05
430	1.08
440	1.1
450	1.13
460	1.15
470	1.18
480	1.2
490	1.23
500	1.25
510	1.28
520	1.3
530	1.33
540	1.35
550	1.38
560	1.4
570	1.43
580	1.45
590	1.48

Cheval	HH 100 %	Bolus début 1mg/kg (mL)	Bolus Add 0,3mg/kg (mL)	Dose totale mg/kg	Dose totale des bolus mg/kg	Dose totale des bolus (mL)	Heure 1 ^{er} bolus (min)	Nb bolus (heures en min)	Temps total de sédation (min)	CRI mg/kg/h	Temps reveil 100% (min)	Nb mictions pendant sédation
1	103	23,5	7,1	1,9	0,9	21,3	50	3 (50,80,95)	125	0,432	40	6
2	114	29	8,7	2,2	1,2	34,8	25	4 (25,60,80,100)	125	0,58	35	0
3	128	28	8,4	2,8	1,8	50,4	15	6 (15,40,55,75,95,115)	140	0,77	40	2
4	99	22,5	6,8	2,2	1,2	27,2	40	4 (40,65,85,115)	140	0,52	40	1
5	110	28	8,4	2,5	1,5	42	40	5 (40,55,70,95,105)	125	0,72	25	2
6	111	25	7,5	2,2	1,2	30	45	4 (45,65,85,110)	135	0,533	30	1
7	119	27,5	8,3	2,2	1,2	33,2	40	4 (40,70,95,115)	130	0,56	35	2
8	112	25	7,5	2,5	1,5	37,5	45	5 (45,60,80,90,110)	125	0,72	25	1
9	123	exclu										
10	118	26	7,8	3,1	2,1	54,6	40	7 (40,55,70,85,95,110,120)	130	0,97	20	5

Figure 19 : Ensemble des données du groupe X (sans butorphanol)

Légende :

HH 100% : head hight (hauteur de la tête) exprimée en pourcentage par rapport à la position physiologique

Bolus début : volume initial de xylazine à administrer

Bolus add : volume additionnel de xylazine à administrer lorsque la position de la tête descend en dessous de 50

Cheval	HH 100 %	Bolus début 1mg/kg (mL)	Bolus Add 0,3mg/kg (mL)	Dose totale mg/kg	Dose Totale des bolus mg/kg	Dose totale des bolus (mL)	Heure 1 ^{er} bolus (min)	Nb bolus (heures en min)	Temps Total de sédation (min)	CRI mg/kg/h	Temps réveil 100% (min)	Nb miction pendant sédation
1	99	23,5	7,1	3,1	2,1	49,7	10	7 (10,30,50,70,80,105,120)	130	0,97	25	2
2	117	29	8,7	2,2	1,2	34,8	40	4 (40,60,80,100)	125	0,58	40	1
3	120	28	8,4	1,9	0,9	25,2	50	3 (50,75,110)	145	0,37	45	0
4	98	22,5	6,8	2,5	1,5	34	40	5 (40,60,80,100,115)	125	0,72	20	1
5	118	28	8,4	2,8	1,8	50,4	35	6 (35,50,70,85,100,120)	135	0,8	20	2
6	130	25	7,5	2,2	1,2	30	40	4 (40,65,90,115)	130	0,56	40	2
7	128	27,5	8,3	2,8	1,8	49,8	20	6 (20,35,60,75,95,115)	135	0,8	35	1
8	114	25	7,5	2,5	1,5	37,5	45	5 (45,65,75,100,110)	130	0,69	35	2
9	116	26	7,8	2,5	1,5	39	20	5 (20,40,65,85,110)	125	Exclue		
10	111	26,5	8	2,5	1,5	40	25	5 (25,45,65,85,105)	120	0,72	35	4

Figure 20 : Ensemble des données du groupe XB (avec butorphanol)

Légende :

HH 100% : head hight (hauteur de la tête) exprimée en pourcentage par rapport à la position physiologique

Bolus début : volume initial de xylazine à administrer

Bolus add : volume additionnel de xylazine à administrer lorsque la position de la tête descend en dessous de 50%

Bibliographie

1. BETTSCHART-WOLFENSBERGER R., CLARKE K.W., VAINIO O., SHOJAEI ALIABADI F., DEMUTH D. (1999)
Pharmacokinetics of medetomidine in ponies and elaboration of a medetomidine infusion regime which provides a constant level of sedation.
Research in Veterinary Science, **67**, 41-46
2. BIDWELL L.A., BRAMLAGE L.R., ROOD W.A (2007)
Equine perioperative fatalities associated with general anaesthesia at a private practice--a retrospective case series.
Vet Anaesth Analg **34**, 23-30.
3. BOURGUIGNON-LEMAITRE C. (2001)
Etude comparative en aveugle des effets analgésiques et cardiovasculaires de l'injection intraveineuse de trois α_2 agonistes (xylazine, détomidine, romifidine) chez la jument vigile.
Thèse de doctorat vétérinaire, Faculté de médecine, Nantes.
4. BRODBELT D.C., BLISSITT K.J., HAMMOND R.A. et al (2008)
The risk of death: the confidential enquiry into perioperative small animal fatalities.
Vet Anaesth Analg **35**, 365-373
5. BRUNSON D.B., COLLIER M.A., SCOTT E.A., MAJORS L.J. (1987)
Dental dolorimetry for evaluation of an analgesic agent in the horse.
Am. J. Vet. Res., **48**, 1082-1086.
6. BRUNSON D.B., MAJORS L.J. (1987)
Comparative analgesia of xylazine, xylazine/butorphanol, and xylazine/nalbuphine in the horse, using dental dolorimetry.
Am. J. Vet. Res., **48**, 1087-1091
7. BRYANT C.E. (1992)
A study of the cardiovascular pharmacology of medetomidine.
PhD Thesis. University of London
8. BRYANT C.E., ENGLAND G.C.W., CLARKE K.W. (1991)
Comparison of the sedative effects of médétomidine and xylazine in horses.
Vet. Rec., **129**, 421-423
9. BUENO AC, CORNICK-SEAHORN J, SEAHORN TL et al (1999)
Cardiopulmonary and sedative effects of intravenous administration of low doses of medetomidine and xylazine to adult horses.
Am J Vet Res; **60** : 1374-1376
10. CASTAGNO R. (2010)
Sédation longue durée chez le cheval : évaluation de la qualité de tranquillisation et du degré d'ataxie par perfusion de romifidine et de xylazine.
Thèse de doctorat vétérinaire, Faculté de médecine, Lyon, 111p.
11. CLARKE K.W., HALL L.W. (1969)
"Xylazine"- A new sedative for horses and cattle
Vet. Rec. **85**, 512-517

12. CLARKE K.W., PATON B.S. (1988)
Combined use of detomidine with opiates in the horse.
 Equine Vet. J. **20**, 331-334
13. 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.
 Vet Anaesth Analg **32**, 16-22.
14. CORLETT F., RAISIS A.A., BREARLEY J.C. (2005)
Comparison of morphine and butorphanol as pre-anaesthetic agents in combination with romifidine for field castration in ponies.
 Vet Anaesth Analg **32**, 16-22
15. CORNICK J.L., SEAHORN T.L., HARTSFIELD S.M. (1994)
Hyperthermia during isoflurane anesthesia in a horse with suspected hyperkalemic periodic paralysis.
 Equine Vet J, **26**, 511-514
16. DeROSSI R., JORGE T.P., OSSUNA M.R. et al. (2009)
Sedation and Pain Management with Intravenous Romifidine-Butorphanol in Standing Horses.
 J Equine Vet Sci **29**, 75-81
17. DESBROSSE F., SCICLUNA C. (1991)
Tranquilisation debout chez le cheval.
 Prat. Vet. Equine, **23**, 33-52
18. DOHERTY T. (1988)
Physiologic effects of alpha₂ adrenergic receptor.
 J. of Am. Vet. Med. Ass. **20**, 331-334
19. DOHERTY T., VALVERDE A. (2006)
Manual of equine anesthesia and analgesia
 Blackwell Publishing, UK, 362p
20. DHUPA N. (1996)
Continuous rate infusions
 In: ACVECC (eds). Proceedings of the 5th international veterinary emergency and critical care symposium, San Antonio, Texas, September 15-18 1996, 360-364.
21. DYSON D.H., PASCOE P.J., VIEL L., STAEMPFLI H., BAIRD J.D., STEVENSON E. (1987)
Comparison of detomidine hydrochloride, xylazine and xylazine plus morphine in horses: a double blind study.
 Equine Vet. Sci., 1987, **7**, 211-215
22. ENGLAND G.C.W., CLARKE K.W., GOOSSENS L. (1992)
A comparison of the sedative effects of the three alpha₂ adrenoceptor agonists (romifidine, detomidine and xylazine) in the horse.
 J. Vet. Pharmacol. Therap. **15**, 194-201
23. ENGLAND G.C.W., FLACK T.E., HOLLIGWORTH E., ANDREWS F. et HAMMOND R. (1994)
The sedative effects of romifidine in the dog and its use as a premedication to propofol anaesthesia.
 Proceedings of the 5th International Congress of Veterinary Anesthesia, University of Guelph, 191p.

24. ENGLAND G.C.W., CLARKE K.W. (1996)
Alpha₂ adrenoceptor agonists in the horse – a review
Br. Vet. J., **152**, 641-657
25. FONTAINE M., HANSE B. (2001)
Anesthésie du cheval en pratique courante des petites et grosses interventions.
Dépêche vét., suppl. tech n°75
26. FREGIN G.F. (1982)
The cardiovascular system.
In Equine Medicine and surgery. Santa Barbara, American Veterinary Publications.
27. GARCIA-VILLAR R., TOUTAIN PL, ALVINERIE M et al (1981)
The pharmacokinetics of xylazine hypochlorite : an interspecies study.
J Vet Pharmacol Ther, **4**, 87-92
28. GARNER H.E., AMEND J.F. et ROSBOROUGH J.P. (1971)
Effects of Rompun on respiratory parameters in ponies.
Vet. Med. small Anim. Clin. **66**, 921-925
29. GASTHUYTS F., MARTENS A., DeMOOR A. et GOOSENS L. (1993)
Quantitative study of the diuresis induced by romifidine in the mare.
Proceedings of the association of Veterinary Anaesthetists, J Vet Anaesth, p43
30. GIBBS N., RODOREDA P. (2005)
Anaesthetic mortality rates in Western Australia 1980-2002
Anaesth Intensive Care **33**, 616-622.
31. GOMEZ de SEGUA I.A., TENDILLO F.J., MARSICO F. et CEDIEL R. (1993)
Alpha₂ agonists for regional anaesthesia in the cow.
Journal of Veterinary Anaesthesia, **20**, 32-33
32. GREENE S.A., THURMON J.C. (1988)
Xylazine – a review of its pharmacology and use in veterinary medicine.
J. Vet. Pharmacol. Therap. **11**, 295-313
33. HALL L. et CLARKE K.W. (1983)
Anaesthesia in the horse.
Veterinary Anaesthesia 8th edition, 203-244, London, Baillière Tindall
34. HALL L. et CLARKE K.W. (1991)
Veterinary Anaesthesia, 9th edition
Baillière Tindall, Londres
35. HAMMOND R.A. et ENGLAND G.C.W. (1994)
The effect of medetomidine premedication upon propofol induction and infusion anaesthesia in the dog.
Journal of Veterinary Anaesthesia, **21**, 24-28
36. HASKINS S.C., PATZ J.D., FARVER T.B. (1986)
Xylazine and xylazine-ketamine in dogs.
Am J Vet Res ; **47** : 636-641
37. HEEL R.C., BROGDEN R.N., SPEIGHT T.M., AVERY G.S. (1978)
Butorphanol : a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy.
Drugs **16**, 473-505

38. HOFFMAN PE (1974)
Clinical evaluation of xylazine as a chemical restraining agent, sedative and analgesic in horses.
 J Am Vet Med Assoc; **164** : 42-45
39. HOLOPHERNE D., FAUCHER C., DESFONTIS JC et al. (2005)
 Comparison of three sedative protocols for use in the horse : romifidine vs romifidine/morphine vs romifidine/butorphanol.
 Proceedings of the AVA fall meeting. Newmarket, UK. P.52.
40. JACQUES C., CADORE J.L., TRONCY E. (2003)
Proposition d'une échelle d'évaluation de la douleur chez le cheval.
 Prat. Vet. Eq., **35**, 89-95
41. JOHNSTON G.M., EASTMENT J.K., WOOD J.L.N. et al (2002)
The confidential enquiry into perioperative equine fatalities (CEPEF): mortality results of Phases 1 and 2.
 Vet Anaesth Analg **29**, 159-170.
42. JONES R.S. et YOUNG L.E. (1991)
Medetomidine premedication in dogs and its reversal by atipamezole.
 Acta Veterinaria Scandinavica Supplementum, **87**, 165-167
43. KALPRAVIDH M., LUMB W.V., WRIGHT M. et HEATH R.B. (1984)
Effects of butorphanol, flunixin, levorphanol, morphine and xylazine in ponies.
 Am. J. Vet. Res. **45**, 217-223
44. KALPRAVIDH M., LUMB W.V., WRIGHT M. et al. (1984)
Analgesic effects of butorphanol in horses: dose-response studies.
 Am J Vet Res **45**, 211-216
45. KERR D.D., JONES E.W., HUGGINS K., EDWARDS W.C. (1972)
Sedative and other effects of xylazine given intravenously to horses.
 Am. J. Vet. Res. **33**(3), 525-532
46. KERR C.L., McDONELL W.N., YOUNG S. (1996)
A comparison of romifidine and xylazine when used with diazepam/ketamine for short duration anesthesia in the horse.
 Can. Vet. J., **37**, 601-609
47. KLEIN L.V. (1975)
Standing sedation in the horse using xylazine and morphine
 Proceedings of the 5th International Congress for Veterinary Anesthesia, Thessaloniki, 885p
48. KLIDE A.M., CALDERWOOD H.W., SOMA L.R. (1975)
Cardiopulmonary effects of xylazine in dogs.
 Am J Vet Res ; **36** : 931-935
49. LANDS A.M., ARNOLD A., McAULIFF J.P., LUDUENA F.P., BROWN T.G. (1977)
Differentiation of receptor systems activated by sympathomimetic amines.
 Nature, **214**, 597-605
50. LANGER S.Z., ADLER-GRASCHINSKY E., GIORGI O. (1977)
Physiological significance of alpha-adrenoceptor mediated negative feedback mechanism regulating noradrenaline release during nerve stimulation.
 Nature, **265**, 648-650

51. LAVOIE J.P., PASCOE J.R., KURPERSHOEK C.J. (1992)
Effects of xylazine on ventilation in horses.
Am. J. Vet. Res., **Vol 53**, No 6, 916-919
52. LERCHE E., BLAIS D., CUVELLIEZ S., PIBAROT P. (1993)
Les agonistes des récepteurs adrénergiques alpha₂ (xylazine et détomidine) chez le cheval.
Point Vét. **25** (150), 63-68
53. LOWE J.E. (1978)
Xylazine, pentazocine, meperidine and dipyron for relief of balloon induced equine colic – a double blind evaluation.
J Eq Med Surg, **2**, 286-291
54. MARTIN W.R., EADES C.G., THOMPSON J.A. et al (1976)
The effects of morphine and morphine-like drugs in the nondependent and morphine-dependant chronic spinal dog.
J Pharmacol Exp Ther, **197**, 517-532
55. McCASHIN F.B., GABEL A.A. (1975)
Evaluation of xylazine as a sedative and preanesthetic agent in horses.
Am. J. Vet. Res. **36**, 1421-1429
56. MACDONALD E., HAAPALINNA A., VIRTANEN R. et LAMMINTAUSTA R. (1989)
Effect of acute administration of medetomidine on the behaviour, temperature and turnover rates of brain biogenic amines in rodents and reversal of these effects by atipamezole.
Acta Veterinaria Scandinavica Supplementum, **85**, 77-81
57. MACKENZIE G., SNOW D.H. (1977)
An evaluation of chemical restraining in the horse.
Vet. Rec. **101**, 30-33
58. MEISSONNIER E., DEVISME P., JOIN-LAMBERT P. (1996)
Dictionnaire des médicaments vétérinaires.
10^{ème} édition. Maisons-Alfort, éditions du point vétérinaire, 992p.
59. MOENS Y., FARGETTON X. (1990)
A comparative study of medetomidine/ketamine and xylazine/ketamine anaesthesia in dogs.
Vet. Rec. **127**, 567-571
60. MOENS Y., LANZ, F., DOHERR M.G., SCHATZMANN U. (2003)
A comparison of the antinociceptive effects of xylazine, detomidine and romifidine on experimental pain in horses.
Vet. Anaesth. Analg. **30**, 183-190
61. MUIR W.W. (1981)
Drugs used to produce standing chemical restraint in horses.
Vet. Clin. North Am. Large Anim. Pract. **3**, 17-44
62. MUIR W.W., ROBERTSON J.T. (1985)
Visceral analgesia : effects of xylazine, butorphanol, meperidine and pentazocine in horses.
Am. J. Vet. Res., **46**, 2081-2084
63. MUIR W.W., WERNER L.L. et HAMLIN R.L. (1975)
Effects of xylazine and acepromazine upon induced ventricular fibrillation in dogs anesthetized with thiamylal and halothane.
Am J Vet Res, **36**, 1299-1303

64. MUIR W.W., SKARDA R.T., SHEEHAN W. (1979)
Haemodynamic and respiratory effects of a xylazine-acepromazine drug combination in horses.
 Am J Vet Res , **40** : 1518-1522
65. NANNARONE S., GIALLETTI R., BUFALARI A., MORICONI F. (2007)
The use of alpha-2 agonists in the equine practice : comparison between three molecules.
 Veterinary Research Communications, *31(suppl 1)*, 309-312
66. NILSFORS L., GARMER L. et ADOLFSSON A. (1989)
Sedative and analgesic effects of medetomidine in dogs – a, open clinical study.
 Acta Veterinaria Scandinavica Supplementum, **85**, 155-169
67. NOLAN A.M. et HALL L.W. (1984)
Combined use of sedatives and opiates in horses.
 Vet Rec, **114**, 63-67
68. 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
69. ORLIANGES E., SCICLUNA C. (1998)
Le butorphanol : principales propriétés et indications.
 Prat. Vet. Equine **30**, 45-49
70. ORSINI J.A. (1988)
Butorphanol tartrate : pharmacology and clinical indications.
 Compend. Equine **10(7)**, 849-855
71. PATON BS, CLARKE KW (1986)
A preliminary trial of detomidine/opiate combination in the horse
 J Assoc Vet Anaesth **14**, 44-52.
72. PIPPI NL, LUMB WW (1979)
Objective tests of analgesic drugs in ponies.
 Am J Vet Res, **40** : 1082-1086
73. PIRCIO A.W., FEDELE C.T., BIERWAGAN M.E. (1975)
A new method for evaluation of analgesic activity using adjuvant-induced arthritis in the rat.
 Eur J Pharmacol, **31**, 207-215
74. PIRCIO A.W., GYLYS J.A., CAVANAGH R.L., BUYNISKI J.P., BIERWAGEN M.E. (1976)
The pharmacology of butorphanol, a 3,4-dihydroxymorphinan narcotic antagonist agent.
 Arch. Int. Pharmacodyn. **220**, 231-257
75. PITTMAN K.A., SMYTH R.D., MAYOL R.F. (1980)
Serum levels of butorphanol by radioimmunoassay.
 J Pharm Sci, **69**, 160-163
76. POULSEN NAUTRUP B. (1988)
Clinical trial of the imino-imidazoline derivative STH 2130 as a sedative in comparison with acepromazine (Sedalin) and as a pre-anaesthetic in horses.
 DVetMed Thesis, University of Berlin.

77. REITMEYER H., KLEIN H.J. et DEEGEN E. (1986)
The effect of sedatives on lung function in horses.
 Acta Veterinaria Scandinavica, **82**, 112-120
78. ROBERTSON J.T., MUIR W.W., SAMS R. (1981)
Cardiopulmonary effects of butorphanol tartrate.
 Am. J. Vet. Res. **42**(1), 41-44
79. ROBERTSON J.T. et MUIR W.W. (1983)
A new analgesic combination in the horse.
 Am J Vet Res, **44**, 1667-1669
80. RUTKOWSKI JA., EADES SC., MOORE JN. (1991)
Effects of xylazine butorphanol on caecal arterial blood flow, caecal mechanical activity, and systemic hemodynamics in horses.
 Am J Vet Res **52**, 1153-1158
81. SAARINEN H. (1986)
Preanesthetic use of detomidine in horses – some clinical observations.
 Acta Veterinaria Scandinavian, **82**, 157-165
82. SCHATZMAN U., ARMBRUSTER S., STUCKI F. et al. (2001)
Analgesic effect of butorphanol and levomethadone in detomidine sedated horses.
 J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med **48**, 337-342.
83. SCHATZMANN U., JOSSECK H., STAUFFER J.-L., GOOSSENS L. (1994)
Effects of alpha₂ agonists on intrauterine pressure and sedation in horses: comparison between detomidine, romifidine and xylazine.
 J. Vet. Med. A. **41**, 523-529
84. SELTON D.C., MONROE V.L., ROBERTS M.C., PAPICH M.G. (2001)
Pharmacokinetics and adverse effects of butorphanol administered by single intravenous injection or continuous intravenous infusion in horses.
 AJVR, **62**(2), 183-189
85. SELTON D.C., ROBERTS M.C., BILKSLAGER A.T., ULIBARRI C., PAPICH M.G. (2004)
Effects of continuous rate intravenous infusion of butorphanol on physiologic and outcome variables in horses after celiotomy.
 J. Vet. Intern Med. **18**, 555-563
86. SCHEININ M., KALLION A., KOULU M., VIKARI J. et SCHEININ H. (1987)
Sedative and cardiovascular effects of medetomidine, a novel selective alpha₂ adrenoceptor agonist, in healthy volunteers.
 British Journal of Clinical Pharmacology, **24**, 443-451
87. SCHEININ M. et MacDONALD E. (1989)
An introduction to the pharmacology of alpha₂ adrenoceptors in the central nervous system.
 Acta Veterinaria Scandinavica Supplementum, **85**, 11-19
88. SHORT C.E. (1992)
Alpha₂ agonists in animals. Sedation, analgesia and anaesthesia.
 Santa Barbara, California, Veterinary Practice Publishing Company.
89. SHORT C.E., MATTHEWS N. HARVEY R. et TYNER C.L. (1984)
Cardiovascular and pulmonary function studies of a new sedative/analgesic (detominine) for use in the horses.
 Proceedings of the American Association of Equine Practitioners, **30**, 243-250

90. SINCLAIR M.D. (2003)
A review of the physiological effects of alpha₂ agonists related to the clinical use of medetomidine in small animal practice.
 CAN. VET. J., **44**, 885-897
 Respir Care Clin North Am, **8**, 247-260
91. SKARDA R.T. (1990)
The physiologic responses after caudal epidural administration of xylazine in cattle and detomidine in horses.
 Proceedings of the Symposium on Animal Pain and its Control, New York, Churchill Livingstone.
92. SMETZER D.L., SMITH C.R. et SENTA T. (1969)
Second-degree atrioventricular heart block in the horse.
 Am J Vet Res, **30**, 933-946
93. SMITS S.E., TAKEMORI A.E. (1970)
Quantitative studies on the antagonism by naloxone of some narcotic and narcotic-antagonist analgesics.
 Br J Pharmacol, **39**, 627-638
94. STARKE K., TAUBE H.D., BOROWSKI E. (1977)
Presynaptic receptor systems in catecholaminergic transmission.
 Biochemistry and pharmacology, **26**, 259-268
95. STEFFEY E.P., KELLY A.B., FARVER T.B. et WOLINER M.J. (1985)
Cardiovascular and respiratory effects of acepromazine and xylazine on halothane anaesthetized horses.
 J. vet. Pharmacol. Ther. **8**, 290-302
96. SVENSSON T.H., BUNNEY B.S. et AGHAJANIAN G.K. (1975)
 Brain Research, **92**, 291-306
97. TAYLOR P.M. (1985)
Chemical restraint of the standing horse.
 Equine vet. J. **17**(4), 269-273
98. THURMON J.C., BENSON G.J. (1987)
Injectable anesthetics and anesthetic adjuncts.
 Veterinary Clinics of North America : Equine practice, **vol. 3**, n°1, 15-36
99. TIMMERMANS P.B.M.W.M. et VanZWIETEN P.A. (1982)
Alpha₂ adrenoceptors : classification, localization, mechanisms and targets for drugs.
 Journal of medical chemistry, **25**, 1389-1401
100. TRANQUILLI W.J., THURMON J.C., GRIMM K.A. (2007)
Lumb and Jones' Veterinary anesthesia and analgesia, fourth edition
 Blackwell Publishing, UK, 1096p.
101. TRONICKE R. et VOCKE G. (1970)
Contributions to the use of the preparation of Rompun as a sedative and for anaesthetic premedication in the horse.
 Vet. med. Rev. **6**, 247-254
102. VICKERY R.G., SHERIDAN D.C., SEGAL I.S. et MAZE M. (1988)
Anesthetic and hemodynamic effects of the stereo isomers of medetomidine, an alpha₂ adrenergic agonist, in halothane anesthetized dogs.
 Anesthesia and Analgesia, **67**, 611-615

103. VOEGTLI K. (1988)
Studies on the sedative and analgesic effect of an alpha₂ adrenoreceptor agonist in horses.
DVetMed Thesis. University of Berne.
104. WAGNER A.E., MUIR W.W. et HINCHCLIFF K.W. (1991)
Cardiovascular effects of xylazine and detomidine in horses.
Am J Vet Res **52**, 651-657
105. YAMASHITA K., TSUBAKISHITA S., FUTAOK S. et al (2000).
Cardiovascular effects of médétomidine, détomidine and xylazine in horses.
J. Vet. Med. Sci. **62**, 1025-1032
106. YOUNG L.E., LONG K.J., CLUTTON R.E., MOLONY V. et DARKE P.G.G. (1994)
Influence of atropine sulphate on haemodynamic effects of romifidine hydrochloride in horses.
Proceedings of the 5th International Congress of Veterinary Anaesthesia, University of Guelph, 1994, p131.

NOM PRENOM : GAUDEFROY Typhaine

TITRE :

DETERMINATION D'UN RYTHME DE PERFUSION DE XYLAZINE POUR INDUIRE UNE SEDATION CHEZ LE CHEVAL. EFFET DE L'ADMINISTRATION CONCOMITANTE DE BUTORPHANOL.

Thèse d'Etat de Doctorat Vétérinaire : Lyon, 30 novembre 2012

RESUME :

L'objectif de ce travail est d'élaborer un protocole de perfusion à rythme constant (CRI pour constant rate infusion) de xylazine seule (groupe X) ou combinée à du butorphanol (groupe XB) afin d'obtenir une sédation stable. Il s'agit d'une étude expérimentale réalisée en double aveugle et randomisée, à l'aide de 10 chevaux adultes.

Après détermination de la hauteur de la tête de chaque cheval à partir du sol (HH 100%), une dose initiale de xylazine de 1mg/kg est administrée, associée avec une dose de butorphanol de 18µg/kg ou une solution saline d'un volume équivalent par voie intraveineuse. Cette administration est suivie par la mise en place d'une CRI de butorphanol à 25µg/kg/h ou de solution saline pendant 2heures. La hauteur de la tête (HH) est utilisée comme marqueur de la profondeur de la sédation, qui est maintenue durant ces 2 heures à l'aide de bolus additionnels de xylazine à 0,3mg/kg quand la HH passait en dessous de 50%. La dose de xylazine nécessaire est ensuite calculée pour chacun des deux groupes.

Les résultats ont montré une différence non significative entre les deux groupes. Dans le groupe XB certains chevaux ont chu et d'autres ont semblé insuffisamment sédatisés.

La xylazine utilisée par bolus suivi d'une CRI permet une sédation constante. L'adjonction de butorphanol ne permet pas de réduire la quantité de xylazine utilisée mais entraine en revanche une possible augmentation de l'ataxie et peut accélérer la fin de la sédation.

Ces données ont été obtenues sur des chevaux adultes en pleine santé, l'extrapolation à des conditions cliniques doit se faire avec précaution.

MOTS CLES

- xylazine
- butorphanol
- CRI (constant rate infusion)
- sédation
- cheval

JURY :

Président :	Monsieur le Professeur Jean-David STEPHANE
1er Assesseur :	Madame le Docteur Karine PORTIER
2ème Assesseur :	Madame le Docteur Caroline PROUILLAC

DATE DE SOUTENANCE : 30 novembre 2012

ADRESSE DE L'AUTEUR :

Typhaine GAUDEFROY
60, boulevard de chateaudun
80000 AMIENS