

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	8
Première partie	
ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE	10
I. Objectif de la tranquillisation chez le poulain	11
II . Examen pré-anesthésique du poulain	12
III . Sédatifs utilisés	12
A. Les agonistes des récepteurs alpha 2 adrénergiques	13
1. Présentation	13
2. Historique	14
3. Mécanisme d'action	14
4. Effets sédatifs	15
5. Effets analgésiques	15
6. Effets cardio-vasculaires	16
7. Autres effets	16
8. Durée d'action et disponibilité	17
B. Les opioïdes	18
1. Présentation	18
2. Mécanisme d'action	19
3. Effets produits	20
4. Effets gênants	21
5. Biodisponibilité	21
IV . Association de molécules	22
A. Principe	22
B. Protocoles possibles	22

Seconde partie	
ETUDE EXPERIMENTALE	24
Chapitre Premier: MATERIELS ET METHODES	25
I . Objectifs	25
II . Protocole expérimental	25
A. Choix des animaux	25
1. Critères d'inclusion	25
2. Critères d'exclusion	26
B. Constitution de deux lots	26
C. Chronologie des évènements	27
D. Réalisation pratique	27
III . Données recueillies	28
A. Grille d'évaluation	28
B. Paramètres individuels	28
1. Paramètres d'identification	28
2. Paramètres comportementaux	29
3. Paramètres de réalisation de la sédation	29
4. Paramètres cliniques de réponse à la sédation	30
5. Paramètres d'appréciation de la sédation	31
IV . Outils statistiques	32
Chapitre deuxième: RESULTATS	33
I . Etude des lots 1 et 2	33
A. Age	33
B. Répartition sexuelle	34
C. Répartition raciale	34
D. Etude de la population par catégorie de poids	35
E. Etat général	35
F. Etude de la population par le comportement avant sédation	36

II . Etude des variables cliniques par comparaison des lots 1 et 2	38
A. Comportement	38
B. Effets cardio-respiratoires	40
C. Effets indésirables	42
D. Réponse à la sédation	48
 Chapitre Troisième: DISCUSSION	 54
I . Population étudiée	54
A. Biais d'échantillonnage	54
1. Inégalité des deux lots	54
2. Inégalité dans la répartition des sexes	54
B. Les limites d'une étude de terrain	55
 II . Variables cliniques et appréciation globale de la sédation	 56
A. Variables cliniques par comparaison des lots	56
1. Influence de la sédation sur le comportement	56
2. Appareil cardio-respiratoire	57
3. Effets indésirables liés à l'administration de romifidine et de morphine	57
B. Appréciation globale de la sédation	58
 III . Quel protocole de sédation choisir en pratique ?	 59
 IV . Critique du protocole d'étude	 60
 CONCLUSION	 61
 ANNEXE	 62
 BIBLIOGRAPHIE	 64

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Liste des figures

Figure 1 :	Les différentes étapes du protocole.....	27
Figure 2 :	Répartition des âges (en jours) dans les deux lots.....	33
Figure 3 :	Répartition des sexes dans les deux lots.....	34
Figure 4 :	Répartition des races dans les deux lots.....	34
Figure 5 :	Répartition du poids (en kg) dans les deux lots.....	35
Figure 6 :	Comparaison de l'évaluation de l'auscultation des foals dans les deux lots.....	36
Figure 7 :	Comparaison de la facilité d'injection des sédatifs dans les deux lots.....	37
Figure 8 :	Evolution de la vigilance dans les deux lots, au cours du temps (moyenne et écart type).....	38
Figure 9 :	Evolution de la difficulté à la manipulation dans les deux lots, au cours du temps (moyenne et écart-type).....	39
Figure 10 :	Evolution de la difficulté à la mobilisation dans les deux lots, au cours du temps (moyenne et écart-type).....	39
Figure 11 :	Evolution de la fréquence cardiaque (FC) dans les deux lots, au cours du temps (moyenne et écart-type).....	40
Figure 12 :	Evolution de la fréquence respiratoire (FR) dans les deux lots, au cours du temps (moyenne et écart-type).....	41
Figure 13 :	Evolution du transit intestinal dans les deux lots, au cours du temps (moyenne et écart-type)	44
Figure 14 :	Evolution de la sudation dans les deux lots, au cours du temps (moyenne et écart type)	45
Figure 15 :	Evolution de la pilo-érection dans les deux lots, au cours du temps (moyenne et écart-type)	45
Figure 16 :	Evolution de l'ataxie dans les deux lots, au cours du temps (moyenne et écart type)	46
Figure 17 :	Evolution de la rigidité musculaire dans les deux lots, au cours du temps (moyenne et écart-type)	46
Figure 18 :	Evolution de la réponse aux stimuli visuels dans les deux lots, au cours du temps (moyenne et écart-type)	47

Figure 19 : Evolution de la réponse aux stimuli auditifs dans les deux lots, au cours du temps (moyenne et écart-type)	47
Figure 20 : Evolution de la réponse aux stimuli tactiles dans les deux lots, au cours du temps (moyenne et écart-type)	47
Figure 21 : Comparaison de l'appréciation de la manipulation lors de la deuxième injection et de la réalisation des 10 radiographies.....	49
Figure 22 : Moyens de contention (tord-nez et prise de queue confondus, en nombre) utilisés pour les deux lots.....	50
Figure 23 : Appréciation globale de la sédation.....	51

Liste des tableaux

Tableau 1 : Durée de l'effet sédatif des $\alpha 2$ agonistes utilisés chez le cheval.....	17
Tableau 2 : Différents effets de la stimulation des récepteurs μ , κ ou δ	19
Tableau 3 : Différentes propositions d'associations d' $\alpha 2$ agonistes et d'opioïdes chez le cheval.....	23
Tableau 4 : Constitution des deux lots.....	26
Tableau 5 : Evaluation de l'état général des foals dans les deux lots.....	35
Tableau 6 : Répartition des foals selon le régime alimentaire et le sevrage dans les deux lots.....	36
Tableau 7 : Foals manifestant une arythmie cardiaque dans les deux lots.....	42
Tableau 8 : Foals présentant des sifflements à l'inspiration, dans les deux lots	43
Tableau 9 : Premiers signes de sédation après la première injection (romifidine seule ou associée à la morphine)	48
Tableau 10 : Proportion de foals ayant présenté des effets gênants.....	52
Tableau 11 : Récapitulatif des variables pour lesquelles il y a une différence significative entre les deux lots.....	52

LISTE DES ABREVIATIONS

α	alpha
AA	Anglo-Arabe
ACP	Acépromazine
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
AOAJ	Affections Ostéo-Articulaires Juvéniles
C	Correcte
δ	delta
E	Excellente
ESOAP	Elevage, Statut Ostéo-Articulaire et Performance
FC	Fréquence Cardiaque
FR	Fréquence Respiratoire
g	gramme
I	Insuffisante
IM	Intra-musculaire
IV	Intra-veineux
κ	kappa
kg	kilogramme
L	Litre
mL	millilitre
mg	milligramme
mmHg	millimètre de mercure
P	Passable
PS	Pur-sang
S	Significatif
SF	Selle-français
SNC	Système Nerveux Central
T0	Temps initial de référence
T8	Temps 8 minutes après la première injection
T20	Temps 20 minutes après la première injection
X^2	Test du chi deux
μ	mu
μg	microgramme

INTRODUCTION

Le foal est le poulain né dans l'année. Il atteint l'âge de un an le 1^{er} janvier de l'année suivante, quelque soit sa date de naissance, et prend le nom de yearling.

Le poulain, qu'il soit sevré ou non et malgré sa petite taille, est difficile à manipuler en raison de sa vivacité et de sa grande mobilité. Le recours à une contention chimique pour la réalisation d'actes mineurs comme des radiographies ou une suture cutanée devient indispensable et permet d'éviter la lourdeur d'une anesthésie générale.

Chez l'adulte, le choix de l'association alpha-2 agonistes / opioïdes est largement répandu [3, 10, 14, 28]. En effet, les chevaux sédatisés avec des alpha-2 agonistes seuls sont encore sensibles à certains stimuli et peuvent réagir de manière soudaine [7, 10, 11]. L'hyperesthésie observée sur les postérieurs est fréquente. L'ajout de morphiniques permet de diminuer ces effets secondaires [3, 14]. Quelques études ont démontré l'efficacité de l'association détomidine / butorphanol [1] ou encore romifidine / butorphanol [3].

Or, en France, il n'existe pas d'AMM cheval pour les opioïdes. La morphine, malgré ses contraintes d'approvisionnement et de détention, est la plus utilisée en pratique [25]. Le butorphanol n'est pas disponible dans notre pays.

Chez le foal, l'impact clinique de ce type d'associations est encore peu décrit. En 2003, une étude menée sur un large effectif de poulains dans le cadre d'un programme de dépistage précoce des Affections Ostéo-Articulaires Juvéniles [26] a permis de mettre au point deux protocoles de sédation associant une première injection intra-veineuse de romifidine puis une seconde injection de morphine 5 minutes plus tard. Les effets induits chez le foal sont les effets attendus de cette association.

Néanmoins, chez des poulains encore peu sociabilisés et aux réactions imprévisibles, il est important de minimiser le stress induit par la contention nécessaire à la réalisation des deux injections intra-veineuses. En réunissant dans la même seringue l'alpha-2 agoniste et le morphinique, le praticien gagne du temps et limite la contention du poulain.

L'étude expérimentale décrite ici a pour but de réaliser une évaluation clinique de l'association romifidine / morphine en une injection unique chez le foal.

Elle s'inscrit dans le cadre d'un protocole de dépistage de l'ostéo-chondrose chez 41 foals anglo-arabes à la station expérimentale de Chamberet. En effet, les affections ostéo-articulaires du jeune cheval constituent un problème préoccupant pour l'éleveur, l'entraîneur et le cavalier. Elles sont une cause majeure de boiteries chez le cheval en cours d'exploitation sportive et induisent des pertes économiques substantielles pour l'industrie des courses et du cheval de sport. Ces AOAJ sont d'origine multifactorielle, mais les études concernant l'étiopathogénie de ces lésions n'ont pas encore permis de conclure quant aux mesures préventives les plus efficaces. L'objectif de cette étude de terrain est de préciser les effets du niveau des apports alimentaires sur la croissance osseuse, sa régulation nutritionnelle et endocrinienne et l'apparition d'AOAJ au cours de la première année postnatale. La réalisation pratique d'une partie de ce programme nécessite la prise de clichés radiographiques et donc une tranquillisation des poulains pour permettre les manipulations. Ce protocole de dépistage offre donc l'opportunité de réaliser une étude de terrain sur un effectif assez large de poulains.

L'étude décrite ici présente deux objectifs : d'une part savoir s'il est possible d'injecter simultanément la romifidine (SEDIVET ®) et le chlorhydrate de morphine sans risque et d'autre part, si les effets obtenus diffèrent d'une injection différée.

Cette thèse est composée de deux parties : une première partie, dans laquelle un rappel bibliographique sur les alpha-2 agonistes et les opioïdes est réalisé, une seconde partie dans laquelle sont exposés les outils du protocole expérimental, l'analyse des données récoltées et la discussion des résultats obtenus.

Première Partie
ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

Cette première partie, issue d'une recherche bibliographique, a pour but de définir les caractéristiques de la sédation chez le poulain et de présenter les molécules utilisées lors de l'étude expérimentale.

I. Objectifs de la tranquillisation chez le poulain

Le but de la sédation est d'immobiliser le cheval et de le rendre indifférent à son environnement afin de pouvoir pratiquer certains actes. Des interventions comme la suture de petites plaies ou la réalisation d'un bilan radiographique sont possibles sur cheval debout. Ainsi, il est possible d'éviter le recours à une anesthésie générale, qui présente un risque de mortalité non négligeable (0,9% chez le cheval en bonne santé) [29].

Le foal est souvent peu habitué aux manipulations, imprévisible dans ses réactions et sensible au stress. Le recours à une contention chimique (sédation ou prémédication avant l'anesthésie), prend toute son importance. Néanmoins, il est nécessaire de prendre en compte les particularités physiologiques du poulain, qu'il soit âgé de 10 jours, 3 mois ou même plus [26]. Par exemple, en deçà de 1 mois, les capacités de biotransformation du foie ne sont pas matures, ce qui explique la demi-vie augmentée de certaines molécules [16].

C'est pourquoi, la réalisation d'une sédation chez le foal requiert des mesures adaptées : choix du lieu de l'intervention, choix des molécules utilisées et surtout mise en œuvre de l'examen préanesthésique [16, 27].

II. Examen préanesthésique du poulain

Avant toute tranquillisation, il est primordial de réaliser au moins un examen clinique. Il permet de prendre contact avec l'animal et d'évaluer le risque anesthésique. Si l'évaluation clinique n'est pas satisfaisante ou si le poulain souffre d'une affection (celle qui motive parfois la sédation), des examens complémentaires adéquats doivent être mis en œuvre [16, 27, 29].

Lors de l'examen clinique, le praticien doit explorer avant toute chose l'appareil cardiovasculaire. L'auscultation cardiaque révèle souvent un souffle holosystolique physiologique (persistance du canal artériel et du foramen ovale) pendant la première semaine de vie, parfois même jusqu'à l'âge de 3 mois [16].

La fréquence cardiaque est variable selon l'âge du poulain : entre 80 et 100 battements/min la première semaine de vie, environ 60 battements/min à trois mois [16].

La pression artérielle est de 50 à 70 mmHg à la naissance pour atteindre 70-80 mmHg à 3 mois, au lieu de 100 mmHg chez l'adulte [16].

En second lieu, le praticien doit s'intéresser à l'appareil respiratoire.

La ventilation par minute est plus élevée que chez l'adulte. La fréquence respiratoire est élevée à la naissance (70 mouvements par minute) et diminue progressivement pour atteindre les valeurs de l'adulte vers 3-4 mois [16, 27].

La pression artérielle en oxygène, faible à la naissance (60 mmHg), atteint celle de l'adulte vers 1 mois (90-100 mmHg) [16, 27].

Si l'état général du foal le suggère, des examens de laboratoire sont entrepris. Un bilan hématologique et biochimique peut révéler une affection, qui sera à prendre en compte pour la sédation ou l'anesthésie générale.

En fonction de la durée et de la nature chirurgicale ou non de l'intervention justifiant la tranquillisation, la pose d'une voie veineuse peut s'avérer utile [16, 27].

Cet examen préanesthésique doit s'effectuer dans le calme. C'est pourquoi il est recommandé de ne pas séparer le poulain de sa mère et de tranquilliser la jument si nécessaire.

La prochaine étape est le choix du protocole de sédation.

III. Sédatifs utilisés

Les molécules classiquement utilisées lors de la tranquillisation pour la chirurgie debout sont réparties dans trois catégories [14, 20] :

- Les neuroleptiques sont représentés par les phénothiazines, dont le chef de file chez le cheval est **l'acépromazine**. Ce sont des neuroleptiques qui produisent un effet calmant (par antagonisme de la dopamine), sans somnolence ni ataxie. Ils n'ont pas d'effet analgésique propre. [29]
- Les alpha-2 agonistes produisent une sédation profonde dose-dépendante, une myorelaxation et une analgésie [20].
- Les opioïdes sont de puissants analgésiques et produisent, chez le cheval, soit une sédation, soit des réactions de type excitation [20].

Ces molécules sont souvent associées pour obtenir une contention chimique efficace : les modalités seront exposées plus loin.

L'étude qui suit, plus détaillée, se limite aux molécules utilisées lors du protocole expérimental. En effet, l'association romifidine-morphine est le sujet de nombreuses études chez l'adulte mais il existe peu de publications chez le foal.

A. Les agonistes des récepteurs alpha-2 adrénergiques

1. Présentation

Ils sont maintenant largement utilisés en médecine vétérinaire équine pour leurs propriétés sédatives et analgésiques [7, 11]. Ils sont appréciés pour leur facilité d'administration et leur fiabilité. Ils sont utilisés seuls ou en association avec d'autres molécules comme les morphiniques [7, 11].

Les molécules disposant d'une AMM chez le cheval sont la **xylazine**, la **détomidine** et, plus récemment, la **romifidine**.

En France, ils sont tous trois disponibles avec une AMM pour les chevaux : Rompun® (xylazine), Domosédan® (détomidine), Sédivet® (romifidine).

2. Historique

Les alpha-2 agonistes ont été utilisés primitivement en médecine humaine pour leur effet antihypertensif d'origine centrale. La clonidine, alors chef de file, est inclus dans le traitement de l'hypertension chez l'homme mais produit une légère sédation [22].

La xylazine est synthétisée en 1962 en Allemagne et devient en 1969 le premier alpha-2 agoniste utilisé pour ses propriétés sédative et analgésique dans le milieu vétérinaire [12]. Mais il faut attendre les années 80 pour expliquer le mécanisme d'action de la xylazine et le rôle joué par les récepteurs alpha 2 centraux [12]. La détomidine apparaît en 1985 et permet de diminuer les effets secondaires de la xylazine (agitation et incoordination) [12].

La romifidine est le dernier né de cette famille et possède la plus longue durée d'action (doses équipotentes) [7, 29].

3. Mécanisme d'action

La transmission noradrénergique, au sein du système sympathique, est la cible de ces sédatifs. Les systèmes nerveux central et périphérique contiennent des récepteurs adrénergiques alpha-1 et alpha-2. Seule la stimulation des récepteurs alpha-2 centraux produit la sédation, l'analgésie et le relâchement musculaire. [4, 11, 22, 28]

Cliniquement, le degré de sédation et d'analgésie est relié d'une part à la dose et d'autre part à l'affinité de la molécule respectivement pour les récepteurs adrénergiques alpha-1 et alpha-2. La stimulation des récepteurs alpha-1 se traduit par de l'agitation et une augmentation de la vigilance (effets physiologiques). Ainsi, plus l'alpha-2 agoniste est sélectif (affinité plus grande pour les récepteurs alpha-2), plus les doses nécessaires sont petites pour obtenir le même degré de sédation. Un classement des molécules selon leur affinité respective pour les récepteurs alpha 2/alpha 1 adrénergiques est établi : médétomidine (1620 :1), détomidine (260 :1), xylazine (160 :1). La sélectivité de la romifidine n'a pas été documentée mais apparaît cliniquement située entre la détomidine et la xylazine. [22, 28]

La xylazine apparaît donc comme un agent peu spécifique dont l'affinité pour les récepteurs alpha-1 est la plus marquée. Ainsi, à des doses élevées (4 à 8 mg/kg), il n'est pas surprenant d'observer une excitation, une agitation, une augmentation de l'activité locomotrice et de la vigilance. [28]

La stimulation des récepteurs alpha-1 et alpha-2 adrénergiques périphériques, selon leur localisation, influe sur des fonctions autres que le degré de conscience. Ces dernières seront développées plus loin. Notons par exemple l'effet vasoconstricteur d'origine périphérique. [22]

4. Effets sédatifs

La stimulation des récepteurs alpha-2 centraux conduit à l'hyperpolarisation de la membrane des neurones pré-synaptiques et limite la libération de norépinephrine, neurotransmetteur responsable de l'éveil dans le système nerveux central. [11,12,28]

Les premiers signes sont observés quelques minutes après l'administration intra-veineuse et communs à tous les alpha-2 agonistes. L'attitude obtenue est caractéristique : port de tête bas, abaissement des paupières, relâchement des lèvres et degré variable d'ataxie [7]. Bien que la sédation soit marquée et la dose augmentée, le cheval reste sensible à certains stimuli extérieurs comme le toucher. Il peut également botter soudainement et rapidement. L'association avec un morphinique permet de diminuer ces réactions imprévisibles. [4, 22]

Certaines précautions sont néanmoins à prendre. Lors d'un stress ou d'une douleur importante, la quantité de catécholamines endogènes est augmentée [20]. Ces dernières interfèrent avec les alpha-2 agonistes et diminuent leur action. Ainsi, les chevaux excités ou stressés semblent réfractaires à la sédation. Le respect d'un environnement calme pour la tranquillisation est primordial. [17]

5. Effets analgésiques

Ils sont difficiles à distinguer, lors de la sédation, du manque de réponse aux stimuli.

L'analgésie est due à la stimulation par les alpha-2 agonistes de récepteurs présents sur des sites variés des voies de la douleur, dans la moelle épinière et le cerveau [10, 15]. Ces récepteurs sont concentrés principalement dans la corne dorsale de la moelle épinière, où se situent les synapses des fibres nociceptives, et dans le bulbe rachidien, point de départ de la régulation des signaux nociceptifs. [28]

Le choix de la molécule et la nature de la douleur sont décisifs. En effet, il est montré que la xylazine et la détomidine réduisent la réponse à des stimuli expérimentaux variés et agissent contre la douleur due aux coliques. La romifidine semble moins efficace sur les stimuli expérimentaux mais est efficace sur les coliques. [29]

Il faut néanmoins noter que l'effet analgésique dure moins longtemps que l'effet sédatif (la moitié voire les deux tiers de l'effet sédatif) [20]. Lors de manipulations douloureuses, chirurgicales ou non, il est conseillé d'associer un autre agent analgésique ou de réaliser une anesthésie locale. [28]

6. Effets cardio-vasculaires

La dépression cardio-vasculaire est l'inconvénient majeur de l'utilisation des alpha-2 agonistes. Elle est dépendante de la dose (présente aux doses cliniques), de la molécule utilisée et de la voie d'administration. [4, 8, 22, 28, 29]

- Vasoconstriction initiale et hypertension induite

La stimulation des récepteurs périphériques alpha-1 et alpha-2 (muscles lisses) provoque une vasoconstriction. L'augmentation des résistances vasculaires systémiques ainsi induites provoque une hypertension, dans le souci du maintien de la perfusion tissulaire. La durée de cette phase est dose dépendante, sujette à une grande variation individuelle (5 à 30 minutes) et varie selon la molécule. [20, 29]

- Bradycardie et blocs atrio-ventriculaire.

La diminution du tonus sympathique (d'origine central) et la vasoconstriction sont responsables de la diminution de la fréquence cardiaque [22]. Cette dernière apparaît dans la minute qui suit l'injection et peut durer plus de deux heures [23]. La présence d'arythmie (Bloc Atrio-Ventriculaire de degré 2 surtout) est fréquente. L'hypertension transitoire décrite précédemment, responsable de l'activation réflexe des barorécepteurs, produit une diminution du débit cardiaque, déjà déprimé par les effets centraux de la sédation et la diminution du tonus sympathique. Le volume d'éjection cardiaque est également déprimé [22]

- Hypotension

La phase d'hypertension (d'origine périphérique) peut être suivie par une phase d'hypotension (d'origine centrale), conséquence de l'action combinée de la bradycardie, de la baisse du débit cardiaque et du tonus sympathique [8].

7. Autres effets

- La respiration est légèrement déprimée par l'action centrale des alpha-2 agonistes : une légère diminution de la pression artérielle en O₂ et une légère augmentation de la pression artérielle en CO₂ sont notées. Souvent, la fréquence respiratoire diminue mais parfois et pour des raisons inconnues, une sévère hypoventilation superficielle et transitoire (fin d'inspiration et début d'expiration abrégés, dus à des mouvements asynchrones des cartilages aryénoïdes) est observée. Les alpha-2 agonistes produisent une relaxation des muscles des narines et du larynx, ce qui peut aggraver l'obstruction des voies respiratoires et rendre la respiration bruyante. [11, 22, 28, 29]
- Une myorelaxation est observée et est la conséquence de l'inhibition des récepteurs alpha-2 adrénergiques au niveau des interneurons de la moelle épinière [28].

- D'autres effets sont notés : une diminution de la motilité gastro-intestinale (qui dure environ 140 minutes), de la sudation, des zones de pilo-érection, de l'hyperglycémie, des mictions importantes (résultant de l'inhibition de l'hormone antidiurétique), une augmentation de la pression utérine et de l'urticaire [11, 22].
- Et enfin il existe une hyperesthésie cutanée, responsable de la sensibilité du cheval aux stimuli tactiles et aussi de réactions imprévisibles sur les postérieurs [4, 11, 29].

8. Durée d'action et biodisponibilité

- La durée d'action dépend de la molécule et de la dose utilisée. A des doses équipotentes (xylazine 1 mg/kg, détomidine 20 µg/kg, romifidine 80 µg/kg IV), la xylazine a la plus courte durée d'action (environ 30 min) et la romifidine la plus longue (environ 1,5 heures) [29]. Le pic de sédation est rapide après administration intra-veineuse et plus lent après administration intra-musculaire ou sublinguale. Ces molécules sont inactives per-os. [22, 29]

Tableau 1: Durée de l'effet sédatif des alpha-2 agonistes utilisés chez le cheval. [18]

Molécule	Posologie	Durée d'action
Xylazine	1,1 mg/kg	30 min
Détomidine	10 à 20 µg/kg	30 min-1 h
Romifidine	40 à 80 µg/kg IV	30 min-1,5 h
Détomidine	40 µg/kg IV,IM	1 à 2 h
Romifidine	120 µg/kg	> 3 h

Remarque : il s'agit seulement de durées moyennes. Il existe, en effet, des variations individuelles chez les chevaux, comme des effets en fonction des doses.

- La xylazine et la détomidine sont métabolisées dans le foie et leurs métabolites sont excrétés dans l'urine (à 80 %). En raison de leur caractère lipophile marqué, ces molécules passent rapidement la barrière hémato-méningée : l'effet maximal est atteint en 3 à 5 minutes après administration IV et en 10 à 15 après administration intra-musculaire. La demi-vie d'élimination est de l'ordre de 50 minutes chez le cheval. Des administrations répétées ne semblent pas produire d'effets secondaires mais augmentent l'intensité et prolongent la durée de la sédation. [29]

Plusieurs classes de molécules ont des propriétés sédatives, accompagnées ou non d'effet analgésique. Parmi elles, et malgré leur mode d'action complexe, les alpha-2 agonistes semblent bien tolérés par l'animal.

Par leur rapidité d'administration et leur fiabilité (connaissances assez précises des effets secondaires), les alpha-2 agonistes sont actuellement les sédatifs de choix chez le cheval.

Toutefois, leurs effets cliniques chez le foal sont très peu décrits. Il convient donc de les utiliser avec prudence.

Remarque sur le plan législatif : ce sont des molécules agissant sur le système nerveux central donc inscrites sur la liste des produits dopants [25].

B. Les opioïdes

1. Présentation

C'est à partir des années 60 que les opioïdes sont introduits chez l'animal pour leurs propriétés analgésiques [12].

Les plus utilisés chez le cheval sont (classement selon le pouvoir analgésique croissant) : mépéridine, morphine, butorphanol et oxymorphone [20]. Notons que selon les doses et dans l'espèce équine, les opioïdes sont à l'origine soit de phénomène d'excitation ou d'hyperactivité locomotrice (à forte dose), soit de sédation [1, 20, 21]. C'est pourquoi, leur utilisation est restée très longtemps sujet de controverses chez les praticiens équins.

En France, aucun morphinique ne possède d'AMM chez le cheval. Dans cette étude, les effets de la morphine et du butorphanol seront les plus développés car leur utilisation semble la plus répandue en pratique dans notre pays.

Afin de maîtriser les effets secondaires parfois gênants (étudiés plus loin), ils sont très souvent associés à des neuroleptiques (acépromazine) ou à des alpha-2 agonistes, dont ils potentialisent les effets sédatifs [14, 22, 23].

2. Mécanisme d'action

La morphine est un alcaloïde de l'opium. Les autres opioïdes (type butorphanol) appartiennent à d'autres classes chimiques mais les effets sont ceux de la morphine [12].

L'action analgésique est étroitement liée à l'existence des récepteurs μ , κ et δ dans le système nerveux central. Ces derniers sont également distribués au sein d'organes périphériques (plexus mésentérique, cœur, reins,...) [12, 21, 22].

Chez le cheval, la stimulation des récepteurs μ produit une analgésie puissante mais peut participer à la dépression respiratoire[20]. La stimulation des récepteurs κ apporte une analgésie moindre mais les effets secondaires observés sont plus contrôlables [12, 20].

Deux catégories d'opioïdes sont classiquement distinguées :

- Les agonistes μ , qui se lient aux récepteurs μ et produisent une action. Exemple : morphine, fentanyl.
- Les agonistes κ . Exemple : butorphanol, nalbuphine.
- Les antagonistes, qui bloquent les récepteurs auxquels ils se lient. Exemple : naloxone.

Tableau 2 : Différents effets de la stimulation des récepteurs μ , κ et δ . [22]

Récepteurs	Réponse physiologique				Activité locomotrice
	Analgésie	Respiration	Comportement	Pupille	
μ	+++	dépression	euphorie, excitation	mydriase	hausse
κ	+	faible dépression	sédation	mydriase	minime
δ	+	dépression	sédation	myosis ?	?

En pratique, aux doses cliniques citées précédemment et malgré l'existence d'opinions divergentes quant à leurs utilisations, l'expérience montre que le recours aux opioïdes pour l'analgésie en chirurgie debout ne pose pas de problème. [21, 22]

- **La morphine** est principalement un agoniste des récepteurs μ [1, 12]. Elle est couramment utilisée comme agent préanesthésique chez le cheval à la dose de 0,1 mg/kg par voie intra-veineuse (injection lente) [1]. Lors de douleurs aiguës associées à des signes de coliques, la dose peut être multipliée par 2 [1]. A de fortes doses (2,4 mg/kg en IV), des phénomènes de type excitation peuvent apparaître : perte de coordination, augmentation de l'activité locomotrice, pousser au mur peuvent apparaître [12, 21].
- **Le butorphanol** est un agoniste des récepteurs κ et, plus faiblement, un agoniste des récepteurs μ [3,12]. Il produit moins d'effets de type excitation que la morphine [1, 12].
Souvent associés à des produits sédatifs pour la tranquilisation debout, de faibles doses (0,01-0,02 mg/kg) sont en général utilisées chez le cheval. Dans le traitement de la douleur, des doses plus élevées sont employées (0,1 à 0,4 mg/kg IV ou, IM) [12].
- **La nalbuphine** est un agoniste des récepteurs κ et un antagoniste des récepteurs μ . [3,12]. La dépression cardio-respiratoire est minime [12]. Elle incarne l'analgésique de choix en médecine humaine pour les patients insuffisants cardiaques [12]. Son efficacité chez le cheval est mal connue.

3. Effets produits

L'existence des récepteurs opioïdes au sein du système nerveux central explique les effets suivants :

- En déprimant les messages nociceptifs, les opioïdes possèdent des propriétés analgésiques. La nature de la douleur est déterminante. En effet, sur des douleurs superficielles, la morphine semble plus efficace que le butorphanol. Ce dernier est en revanche plus actif sur une douleur d'origine viscérale. Un « effet de plafond » est à noter : en effet, l'augmentation des doses ne conduit pas à une augmentation de l'effet analgésique. [12, 13, 22]
- Une sédation modérée, une baisse de conscience et une indifférence à l'environnement sont observées. Les signes sont ceux des alpha-2 agonistes : abaissement de la tête, ptose du pénis chez le mâle, déplacements difficiles, indifférence à l'environnement, possible sudation et parfois ataxie. En revanche, des doses faibles utilisées seules peuvent accroître la réactivité du cheval aux stimuli auditifs et tactiles. [22]

4. Effets gênants

- Les opioïdes utilisés seuls chez des chevaux non douloureux ne sont pas sédatifs, au contraire, ils peuvent augmenter l'activité locomotrice [12, 21]. Une réaction violente peut survenir : elle se manifeste souvent uniquement par des mouvements de contraction surtout du nez et de la tête, des spasmes musculaires, une ataxie ou une démarche incontrôlée. Cet effet est dose-dépendant. [29]
Lors de l'injection seule de morphine à la dose de 0,10 à 0,12 mg/kg, les effets secondaires sont, selon les auteurs : stimulation des fonctions respiratoires avec tachypnée et hyperventilation, augmentation de la fréquence cardiaque, augmentation de la pression artérielle. Ces effets sont transitoires voire absents lors de l'association d'un opiacé avec un alpha-2 agoniste. A des doses nettement supérieures (0,66 à 2,44 mg/kg), une hyperactivité locomotrice, une ataxie et une perte de conscience sont rapportées. [1, 6, 21]
- Les opioïdes peuvent également provoquer une diminution de la motilité gastro-intestinale, augmentant les risques d'iléus et d'impaction du côlon.[22, 28]
- Les opioïdes possèdent des propriétés antitussives et peuvent ainsi prédisposer à l'accumulation de sécrétions ou de mucus dans la trachée. Ils sont donc à utiliser avec précaution chez les chevaux présentant des troubles respiratoires. [22]
- De plus, ils stimulent la fonction cardio-vasculaire. On observe une légère augmentation de la FC et de la pression artérielle. [22, 29]
- Une dépression respiratoire significative ne survient pas lorsque les opioïdes sont utilisés à des doses cliniquement efficaces (< 0,05 mg/kg IV de morphine). A des doses plus élevées, la dépression respiratoire peut mener à une hypoventilation prononcée. [12, 22, 29]

5. Biodisponibilité

Le métabolisme est complexe et n'a pas été complètement défini chez le cheval. Il semble que la morphine et le butorphanol soient métabolisés dans le foie et leurs métabolites sont éliminés par l'urine. La morphine a une élimination prolongée et reste détectable dans le sang et dans l'urine respectivement 43 heures et 144 heures après administration. Cela suggère un effet cumulatif : des doses supplémentaires de morphine conduisent à l'apparition d'effets secondaires. [22]

IV. Association de molécules

A. Principe

Le but de l'association d'un ou de plusieurs produits est la potentialisation des effets recherchés de chacun et la limitation des doses utiles afin de minimiser les effets secondaires. [2, 4, 22, 23]

Au sens strict du terme, la neuroleptanalgie est définie par l'association d'un neuroleptique (type acépromazine) avec un analgésique de type opiacé. Ce terme est désormais élargi et désigne l'utilisation conjointe d'un sédatif (ex : alpha-2 agoniste) et d'un analgésique (morphiniques) [29].

B. Protocoles possibles

En raison du nombre important de produits proposés pour la sédation du cheval, les combinaisons possibles sont nombreuses. L'expérience du praticien et la nature des manipulations réalisées permettent de choisir l'association qui semble la plus confortable. [22]

Pour résumer, trois grandes catégories d'associations sont les plus utilisées (effets bien documentés) [29] :

- Alpha-2 agonistes + opioïdes : xylazine/butorphanol ou romifidine/butorphanol par exemple.
- Neuroleptique + $\alpha 2$ agoniste : acépromazine / xylazine par exemple.
- Neuroleptique + $\alpha 2$ agoniste + opioïdes : acépromazine / xylazine / butorphanol par exemple.

La combinaison d'un alpha-2 agoniste et d'un opioïde semble être synergique : le degré de sédation et d'analgésie est plus grand que la somme des effets de chaque produit utilisé seul aux mêmes doses. [29]

Tableau 3: Différentes propositions d'association d'alpha-2 agonistes et d'opioïdes chez le cheval (en mg/kg). [14, 20, 29]

Association	Posologie 1 [14]	Posologie 2 [20]	Posologie 3 [18]
Xylazine/butorphanol	0,45-1,1 / 0,01-0,1	0,5-1,1 / 0,05-0,1	0,5-1 / 0,02
Détomidine/butorphanol	0,01-0,04 / 0,04-0,05	0,01 / 0,05	0,01-0,015 / 0,02
Xylazine/morphine	0,45-1,1 / 0,1-0,5	0,6 / 0,6	
Détomidine/morphine	0,01-0,04 / 0,1-0,5	0,01 / 0,1	

Les récepteurs opiacés et les récepteurs $\alpha 2$ adrénergiques sont situés dans des régions similaires du cerveau et parfois sur les mêmes neurones. Ainsi, il peut exister une interaction entre eux dans le cerveau et la moelle épinière [12, 28].

En effet, un même signal peut être généré par l'activation soit de récepteurs $\alpha 2$ adrénergiques, soit de récepteurs opioïdes μ (récepteurs associés à des protéines G). Cette liaison induit une chaîne de réactions qui ouvre des canaux potassiques dans les neurones post-synaptiques, provoquant une hyperpolarisation de la membrane cellulaire et la rendant ainsi indifférente aux stimuli nociceptifs. Ainsi, les agonistes $\alpha 2$ et les agonistes μ induisent une analgésie par des mécanismes identiques. [12, 28]

Cependant, la durée de l'analgésie n'est pas aussi longue que l'effet sédatif (environ la moitié voire les deux tiers du temps) [28]. C'est pourquoi il convient d'associer des anesthésiques locaux ou d'autres agents anesthésiques pour des chirurgies. [28]

Parce que les effets de type excitation des opioïdes agonistes μ (comme la morphine) apparaissent rapidement après l'administration IV, on conseille de ne pas les injecter avant que les effets des $\alpha 2$ agonistes ne soient présents. Il est plus prudent de respecter un délai de 5 à 10 minutes après la xylazine par exemple. Néanmoins une étude sur la sédation du cheval à l'aide de l'association romifidine-butorphanol [2] montre qu'il n'y a pas de différence entre le fait d'injecter au même instant les deux molécules ou de les injecter à 5 minutes d'écart.

Après avoir résumé les connaissances actuelles sur la tranquillisation du cheval, nous allons présenter une étude concernant l'association romifidine – morphine pour la sédation du foal, en réunissant les produits dans la même seringue ou en séparant les deux injections.

Seconde Partie
ETUDE EXPERIMENTALE

Chapitre Premier

MATERIEL ET METHODES

I. Objectifs de l'étude

Le but de cette étude est de comparer deux protocoles de sédation du foal par l'association romifidine-morphine, associés dans la même seringue ou injectés séparément. L'étude est menée sur 41 poulains, nés et élevés à la station expérimentale de Chamberet pour les besoins d'une étude cherchant à préciser l'origine des AOAJ.

Il s'agit d'un protocole prospectif réalisé en aveugle sur deux lots comparables.

En effet, une étude [26] a démontré l'intérêt de la romifidine et de la morphine, alors injectés séparément, sur la sédation du foal mais, en pratique, quels sont les risques à mélanger ces deux principes actifs dans la même seringue ?

II. Protocole expérimental

A. Choix des animaux

1. Critères d'inclusion

Cette étude porte sur 41 foals selle-français ou anglo-arabes, âgés en moyenne de 170 jours, sevrés ou sur le point de l'être. Ils sont issus de 6 étalons selle-français, appartenant aux haras nationaux, et de poulinières selle-français, anglo-arabe ou pur-sang.

Ces poulains sont le support d'une étude menée à la station expérimentale de Chamberet des Haras Nationaux. Il est proposé, dans le cadre d'un programme pluridisciplinaire, d'étudier les effets du niveau des apports alimentaires sur la croissance osseuse, sa régulation nutritionnelle et endocrinienne et l'apparition d'AOAJ au cours de la première année postnatale. L'idée est de soumettre les poulains à des niveaux d'apports énergétiques et azotés correspondant à deux niveaux de croissance selon les objectifs de production (courses ou sport, vs loisirs).

56 juments de la station de Chamberet sont donc mises à la reproduction dans le but d'obtenir 40 poulains et pouliches viables. Les six étalons nationaux de race SF de sport, ayant un statut ostéo-articulaire soit excellent soit médiocre, sont sélectionnés sur la base de leur score radiographique. Les croisements, réalisés par insémination artificielle en congelé, sont menés après constitution de lots de juments selon des critères bien définis. Les produits obtenus sont alors répartis en 2 lots et soumis à un régime alimentaire choisi.

Une série de radiographies comprenant 10 clichés selon le protocole décrit par Denoix et Valette (2001) est réalisée sur le même individu, alors agé en moyenne de 170 jours. Chaque examen radiographique nécessite au préalable une sédation, offrant l'opportunité de réaliser une étude de terrain sur un certain nombre de poulains.

2. Critères d'exclusion

Pour chaque foal soumis à l'examen radiographique, tous les critères nécessaires à l'identification et à l'évaluation des paramètres cliniques lors de la sédation sont récoltés systématiquement par le Dr ROBERT et son équipe.

Aucun poulain n'est donc exclu de cette étude.

B. Constitution de deux lots

Les poulains ont été répartis en deux lots équilibrés selon la race, l'âge, le poids et le régime alimentaire (sevré ou non, niveau alimentaire élevé ou normal).

Tableau 4 : Constitution de deux lots

Lot	T0 : injection 1		T0 + 5 minutes : injection 2	
1	Romifidine 44 µg/kg Morphine 0,1 mg/kg	0,5 mL/100kg 0,5mL/100kg	NaCl 0,9%	0,5 mL/100kg
2	Romifidine 44 µg/kg NaCl 0,9%	0,5 mL/100kg 0,5mL/100kg	Morphine 0,1 mg/kg	0,5 mL/100kg

Le sérum physiologique permet de constituer des volumes identiques à chaque injection.

En 2002, une étude de terrain [26] a testé l'impact clinique de l'association romifidine / morphine en deux injections distinctes sur des foals. Deux protocoles ont été proposés :

- R 35 : Romifidine : 0,4 mL/100kg (35 µg/kg)
Morphine 2%: 0,4 mL/100kg (75 µg/kg)
- R 44: Romifidine: 0,5 mL/100kg (44 µg/kg)
Morphine 2%: 0,5 mL/100kg (0,1 mg/kg)

L'étude conseille d'adapter la dose au caractère initial du poulain : pour les foals difficiles, le deuxième protocole semble mieux adapté car il apporte une sédation plus profonde.

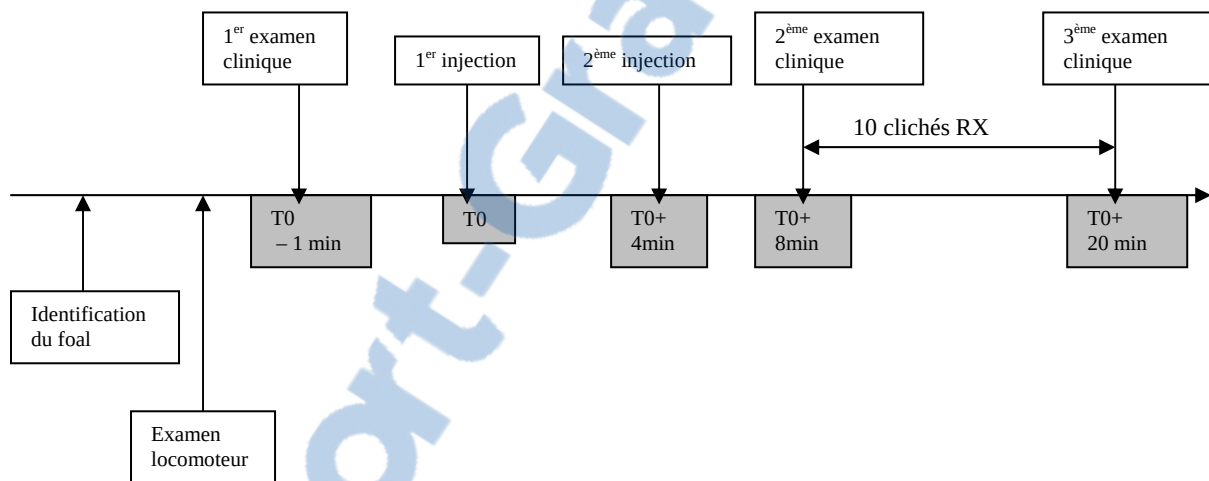
Le choix du dosage pour l'étude qui va suivre s'est orienté vers les posologies les plus élevées (R 44) de romifidine et de morphine car le croisement avec des mères pur-sang ou anglo-arabe apporte du « sang chaud », de la nervosité aux poulains. Notons que deux poulains ont nécessité un complément de sédation, confirmant l'hypothèse citée précédemment.

C. Chronologie des évènements

La récolte des informations passe par la répétition dans le même ordre de manipulations précises et indispensables. Le protocole dure en moyenne 20 à 30 minutes par poulain.

Tout d'abord, l'identification du foal et l'examen locomoteur sont réalisés. L'évaluation du comportement avant sédation est relevée. Puis vient l'appréciation de la sédation elle-même, avec la réalisation de 3 examens cliniques : avant la première injection de sédatif (romifidine ou romifidine + morphine), juste après la deuxième injection de sédatif (morphine ou sérum physiologique) et après la série de 10 clichés radiographiques.

Figure 1 : Les différentes étapes du protocole.



D. Réalisation pratique

Les 41 poulains ont été radiographiés pendant 4 jours (du 13 au 16 octobre 2003) à raison de 10 foals le premier jour, 12 le deuxième jour, 13 le troisième jour et 6 le dernier jour.

L'équipe du Dr ROBERT se rend sur place avec tout le matériel nécessaire à la mise en œuvre du protocole.

Les manipulations se déroulent dans un endroit calme et assez sombre pour atténuer le stress. Les foals, examinés un par un, sont toujours laissés en contact visuel avec leur mère et/ou leurs congénères.

III. Données recueillies

A. Grille d'évaluation

Elle constitue le support manuscrit des informations récoltées avant, pendant et après la sédation. Elle permet une récolte organisée, rapide et synthétique de toutes les données au fur et à mesure de leur enregistrement (voir Annexe). En effet, le gain de temps est important car l'étude de la sédation se superpose à la réalisation du protocole radiographique.

La conception de cette grille permet de relever 123 données. L'appréciation de certains critères nécessite l'emploi d'un code. L'importance de la note alors attribuée traduit l'importance du paramètre ou la difficulté de réalisation.

Par exemple, la sudation :

- Absente : note de « 0 »
- Faible : note de « 1 »
- Modérée : note de « 2 »
- Forte : note de « 3 »

Ou l'appréciation de la manipulation à l'examen initial :

- Très facile : note de « 0 »
- Assez facile : note de « 1 »
- Un peu difficile : note de « 2 »
- Très difficile : note de « 3 »

Une fois remplie, la grille permet d'attribuer une appréciation globale de la sédation : excellente, correcte, passable, insuffisante.

B. Paramètres individuels

1. Paramètres d'identification

Les poulinières sont suivies depuis leur mise à la reproduction à la station de Chamberet. Toutes les informations relatives aux poulains, comme le **sexe** et la **date de naissance** sont récoltées au fur et à mesure de la saison de poulinage. Elles sont donc considérées comme exactes.

Les foals ne sont pas nommés. Ils sont donc désignés par le **nom de la mère**.

La **race** du poulain dépend de celle des parents. En effet, tous les étalons choisis sont selle-français. Les poulinières sont selle-français, anglo-arabe ou pur-sang. Les foals sont tous considérés de race selle-français.

Le **poids** est régulièrement contrôlé dans le cadre de l'étude citée précédemment. Les poulains ont été pesés dans la semaine précédant les manipulations. Le calcul des doses de romifidine et de morphine à injecter est donc réalisé en évitant le facteur stress de la pesée.

L'**état général** du poulain est jugé de manière subjective par l'opérateur selon 3 catégories : bon, moyen et médiocre. Il s'agit donc d'un paramètre estimé.

2. Paramètres comportementaux

L'examen locomoteur, première étape du protocole, est réalisé en extérieur, en ligne droite et dans la mesure du possible, au pas. Les poulains n'étant pas tous sevrés, il n'est pas toujours aisé de les présenter en main. La présence de la mère est systématique lorsque les poulains ne sont pas sevrés. Les foals sevrés, naturellement plus stressés, sont laissés en contact visuel avec leurs congénères.

On distingue 4 catégories : en main, en liberté, suit sa mère et indépendant.

Le choix de l'allure ne se contrôle pas toujours de façon aisée. L'allure observée par le foal est donc précisée : pas, trot ou galop.

L'opérateur évalue le caractère et la réaction du foal lors de l'auscultation (premier examen clinique avant la sédation) et de la première injection de sédatif. Ainsi, la note varie selon le niveau de coopération du poulain :

- facile avec contention minimale
- facile après habitude
- bonne contention nécessaire
- difficile

De nouveau, le choix de ces deux notes dépend de l'expérience clinique de l'opérateur. L'injection a toujours été réalisée par la même personne expérimentée.

3. Paramètres de réalisation de la sédation

Le protocole impose la réalisation de 2 injections intra-veineuses, à 5 minutes d'intervalle. Les volumes injectés et l'heure sont précisés ainsi que le numéro du protocole choisi.

En effet, les molécules injectées à un moment donné sont imposées par le lot auquel appartient le poulain :

- Lot 1 : romifidine/morphine lors de la première injection et sérum physiologique lors de la seconde injection.
- lot 2 : romifidine lors de la première injection puis morphine lors de la seconde injection.

Le premier signe de sédation observé après la première injection est également noté. Les manifestations de ce premier signe pouvant être très diverses, aucune catégorie n'a été décrite à l'avance. L'opérateur peut donc décrire en quelques mots son observation. Cependant la sédation peut se manifester par plusieurs signes simultanés, mais l'opérateur ne doit en consigner qu'un seul. Ce paramètre n'est donc pas exhaustif.

4. Paramètres cliniques de réponse à la sédation

Un examen clinique du poulain est réalisé à trois reprises : juste avant la première injection, juste après la deuxième injection et à la fin de la série de radiographies, quelque soit le protocole choisi.

L'heure précise de chaque examen est notée.

- Les fréquences cardiaques sont déterminées à 17 reprises (toutes les minutes) au cours de la manipulation du poulain, grâce à la présence d'un cardio-fréquencemètre. Lors de l'auscultation cardiaque, on évalue la présence ou non d'arythmie à l'aide de quatre critères : 0= absent, 1= un bloc atrio-ventriculaire (BAV) par 15 secondes, 2= 2 BAV par 15 secondes ou arythmie modérée, 3= plus de 2 BAV par 15 secondes ou arythmie marquée. En faisant allusion aux BAV, on émet en réalité l'hypothèse qu'ils sont responsables de l'arythmie notée. En réalité, ce n'est pas toujours le cas (arythmies vraies et pathologiques). C'est pourquoi, dans la mesure du possible, la nature de l'arythmie est notée.
- La fréquence respiratoire est évaluée à chaque examen clinique, en observant les mouvements de la cage thoracique.
- On évalue le paramètre sifflements à l'inspiration selon quatre critères : 0= absent, 1= faible, 2= modéré et 3= fort. Il s'agit d'une des conséquences de la sédation : la respiration peut devenir bruyante.
- Le transit intestinal est évalué à l'aide de 3 catégories : bruits Normaux, bruits Diminués ou bruits Absents. L'auscultation de fait au niveau des quatre cadrans abdominaux.
- L'appréciation de la manipulation se caractérise par quatre critères : 0= très facile, 1= assez facile, 2= un peu difficile et 3= très difficile. Cette note est attribuée lors des trois examens cliniques, mais aussi à chaque cliché radiographique. Il est alors précisé si un moyen de contention (tord-nez et prise de queue) s'est avéré nécessaire : oui (= O) ou non (= N).

Enfin les 10 derniers paramètres cliniques évalués simultanément lors des 3 examens cliniques sont les suivants :

- la vigilance : intérêt du poulain à son environnement.
- les difficultés à la manipulation : prendre un pied, poser le pied sur la cale,...
- les difficultés à la mobilisation : déplacer le poulain, le faire reculer,...
- la sudation.
- la pilo-érection (mouvements cutanés lors d'une caresse sur le tronc).
- l'ataxie.
- la rigidité musculaire : témoin du manque de myorelaxation.
- la réponse aux stimuli visuels, auditifs et tactiles : témoin du degré de sédation et de la présence d'une hyperesthésie cutanée.

L'échelle de mesure répond au schéma cité précédemment : 0= absent, 1= faible, 2= modéré et 3= fort.

Pour conclure, il faut rappeler que le premier examen clinique réalisé sur le poulain non sédaté constitue le témoin pour la suite du protocole. Le deuxième examen reflète alors les tous premiers effets de la sédation.

5. Paramètres d'appréciation de la sédation

Aucune prémédication n'a été réalisée.

En revanche, le recours à un complément de sédation au cours de la manipulation peut s'avérer nécessaire. Dans ce cas, la molécule, la dose et l'heure de l'administration sont spécifiées.

L'absence (= N) ou la présence (= O) d'un éventuel effet secondaire doit être souligné et commenté.

Finalement, toutes les informations recueillies au sein de la grille d'évaluation conduisent à apprécier de façon globale la qualité de la sédation. Quatre qualificatifs sont proposés : excellente, correcte, passable ou insuffisante.

Il est également possible d'ajouter en quelques mots un commentaire susceptible d'être utile lors de l'interprétation des résultats.

IV. Analyse statistique

Les données sont analysées en utilisant les pourcentages ou la moyenne et l'écart-type (de différences relatives pour certains critères). Le logiciel utilisé est EXCEL 2000.

Pour les variables qualitatives, le test du chi-deux (noté X^2) et le test de Fischer sont utilisés pour mettre en évidence une différence significative entre deux lots.

Pour les variables quantitatives, on remarque que certaines d'entre elles ne suivent pas une loi normale d'après Shapiro-Wilk, ne permettant pas d'appliquer le test de Student (T test). C'est pourquoi nous utilisons dans ce cas les tests non paramétriques.

Tous les calculs ont été faits avec un risque d'erreur de 5%, c'est à dire qu'à chaque fois que l'on va trouver une différence significative entre les deux lots, on émettra l'hypothèse que cette différence n'est pas due aux fluctuations d'échantillonnage, au risque d'erreur de 5%.

Chapitre Deuxième

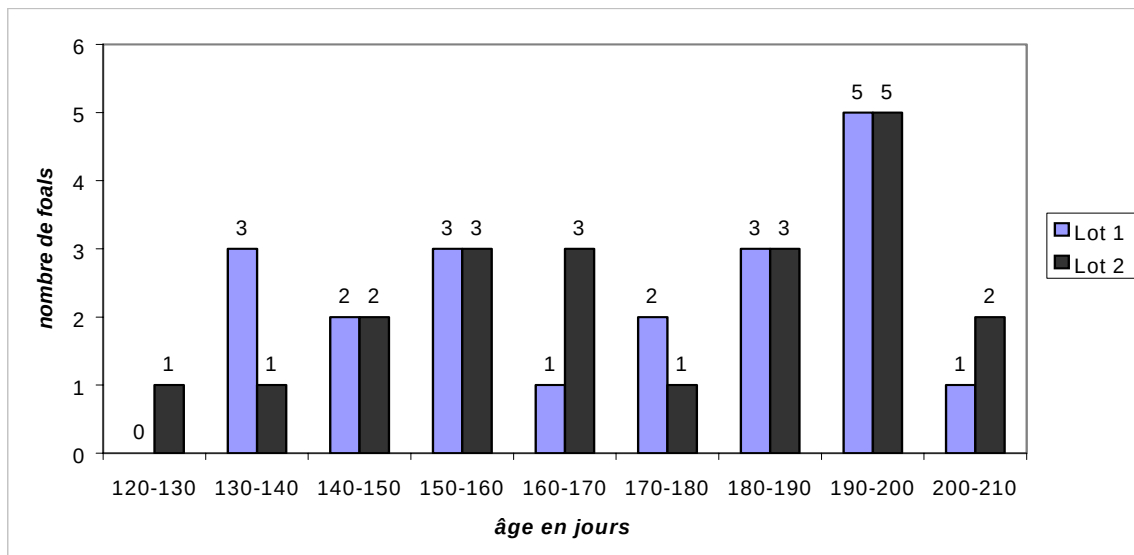
RESULTATS

Pour rappel, le lot 1 est constitué de 20 foals et le lot 2 de 21 foals.

I. Etude des lots 1 et 2

A. Age

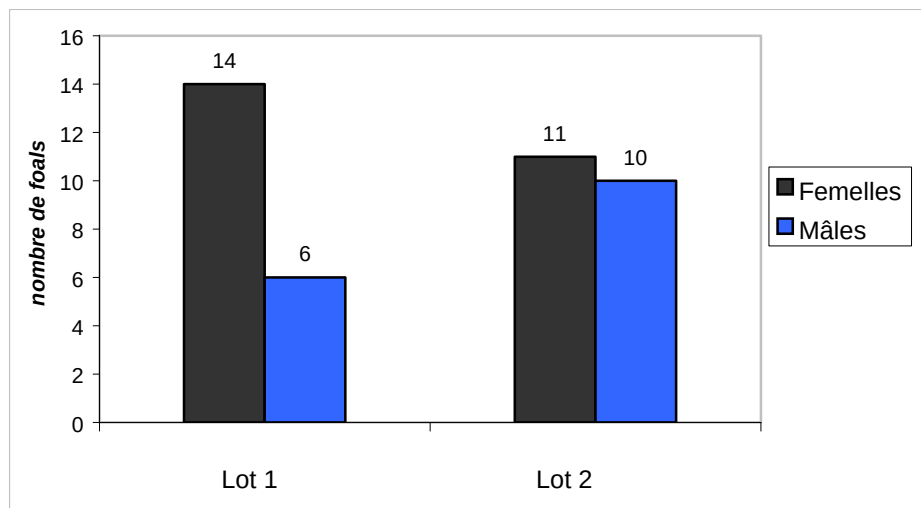
Figure 2 : Répartition des âges (en jours) dans les deux lots.



La moyenne d'âge pour le lot 1 est de 170 jours et de 173 jours pour le lot 2. La comparaison entre ces deux variables quantitatives par un test statistique non paramétrique (test de Kruskal-Wallis) montre qu'il n'y pas de différence significative entre les deux lots. Les foals du lot 1 et du lot 2 sont donc considérés du même âge.

B. Répartition sexuelle

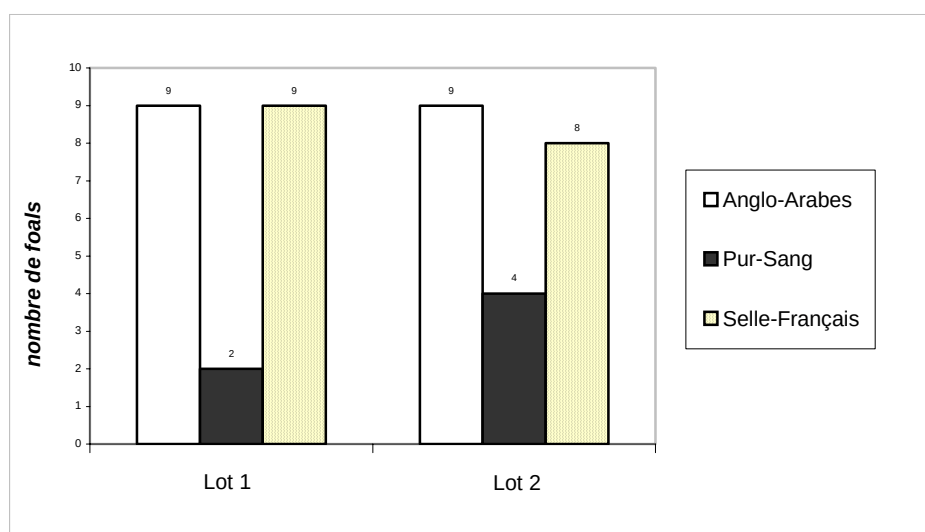
Figure 3 : Répartition des sexes dans les deux lots.



Statistiquement le test de X^2 montre qu'il existe une différence significative ($p < 0,001$) entre les deux lots pour cette variable qualitative : les femelles sont en plus grand nombre dans le lot 1 que dans le lot 2.

C. Répartition raciale

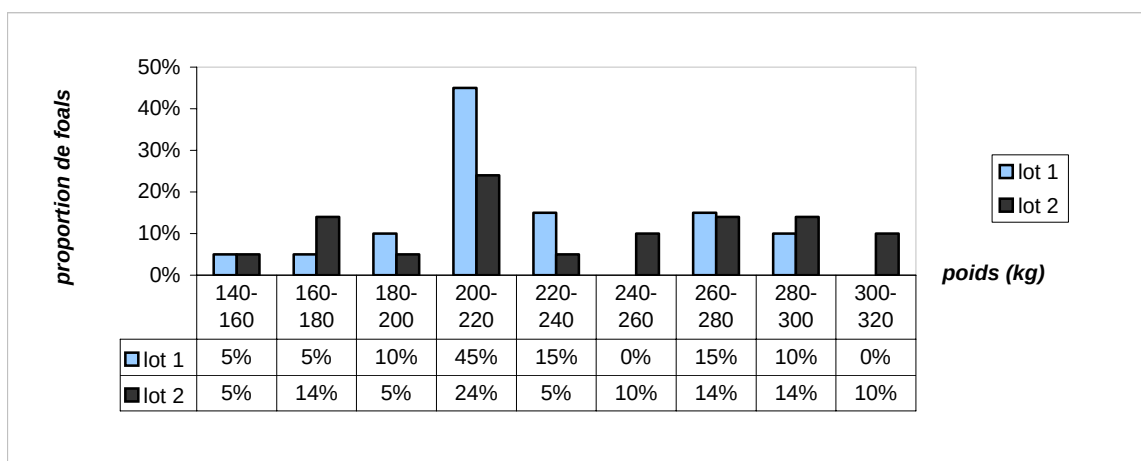
Figure 4 : Répartition des races dans les deux lots.



Statistiquement, le test du X^2 montre qu'il n'y a pas de différence significative entre les deux lots pour cette variable qualitative.

D. Etude de la population par catégorie de poids

Figure 5 : Répartition du poids (en kg) dans les deux lots.



La répartition du poids est très étalée pour les deux lots, avec un pic à 200-220 kg. Ce pic est le même pour les deux lots, mais le lot 1 semble se démarquer dans cette catégorie de poids : 45% contre 24% pour le lot 2.

L'analyse statistique montre que la moyenne du poids du lot 1 est de 224 kg et de 226 kg pour le lot 2. Un test non paramétrique (test de Kruskal-Wallis) démontre l'absence de différence significative entre les deux lots pour cette variable quantitative.

E. Etat général

Tableau 5 : Evaluation de l'état général des foals dans les deux lots.

Etat général	Lot 1	Lot 2
1 : bon	75%	76%
2 : moyen	20%	10%
3 : médiocre	5%	14%
total	100%	100%

On constate que plus de 85% des foals présentent un état général bon ou moyen (95% pour le lot 1 et 86% pour le lot 2). Néanmoins un pourcentage non négligeable de foals montrent un état corporel médiocre, surtout pour le lot 2 (5% pour le lot 1 et 14% pour le lot 2).

Cependant le test de Fisher montre qu'il n'existe pas de différence significative entre les deux lots pour cette variable qualitative.

Rappelons que les foals, lors de notre étude, sont soumis, pour les besoins du protocole cherchant à préciser l'origine des AOAJ, à des régimes alimentaires différents : suralimenté ou contrôlé. De plus, certains sont sevrés et d'autres non. Le sevrage peut tirer sur les réserves du foal et faire baisser l'état général, surtout les poulains qui ne bénéficient pas du régime de suralimentation.

Tableau 6 : Répartition des foals selon le régime alimentaire et le sevrage dans les deux lots.

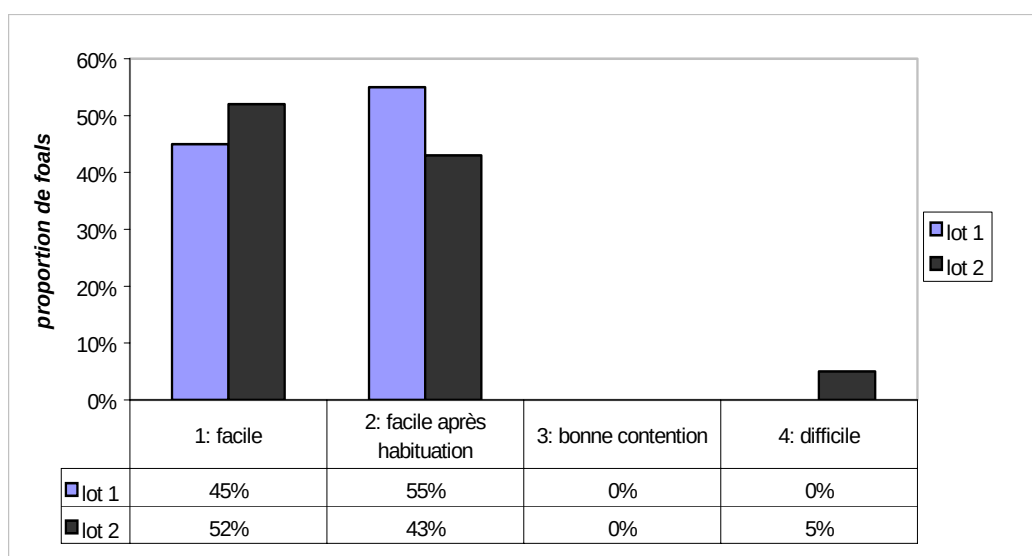
Régime alimentaire	Lot 1	Lot 2
Suralimenté sevré	5	5
non sevré	5	5
Contrôlé sevré	5	6
non sevré	5	5

Les proportions de foals dans les deux lots sont équilibrées.

F. Etude de la population par le comportement avant sédation

Les critères étudiés ci-dessous sont la conséquence de la constitution des lots et ne sont pas maîtrisables. Ils sont cités ici pour déceler une éventuelle différence entre les deux lots, certes involontaire.

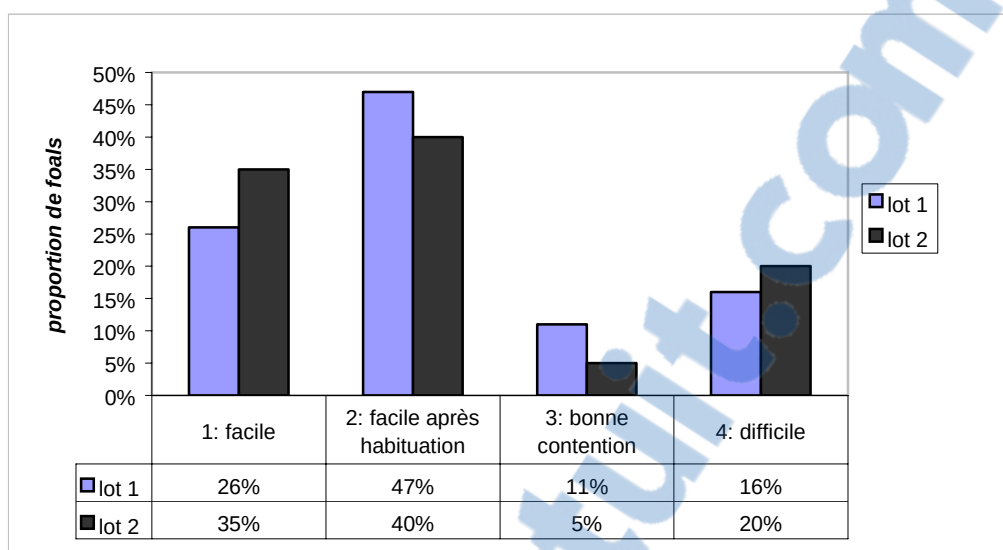
Figure 6 : Comparaison de l'évaluation de l'auscultation des foals dans les deux lots.



Plus de 95% des foals sont faciles à manipuler lors de l'auscultation, dans les deux lots. Notons que seul un foal a été difficile à manipuler malgré la contention dans le lot 2.

Le test de Fisher indique qu'il n'y a pas de différence significative entre les deux lots pour cette variable qualitative.

Figure 7 : Comparaison de l'évaluation de l'injection des sédatifs dans les deux lots.



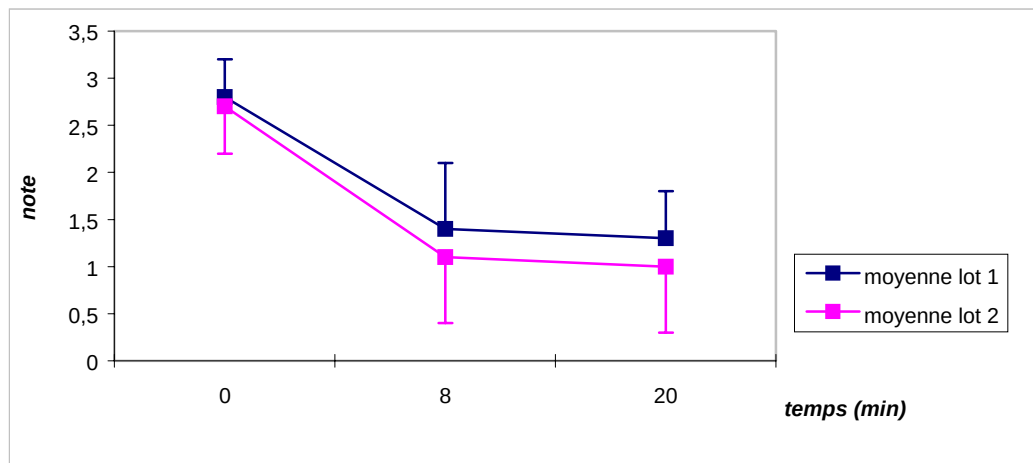
De même, l'injection du premier sédatif a été facile avec contention minimale ou après habitude pour la majorité des foals (73 et 75% respectivement pour les lots 1 et 2). Notons les proportions de poulains difficiles dans les deux lots (16% pour le lot 1 et 20% pour le lot 2).

Le test de Fischer montre qu'il n'y a pas de différence significative entre les deux lots pour cette variable qualitative.

II. Etude des variables cliniques par comparaison des lots 1 et 2

A. Comportement

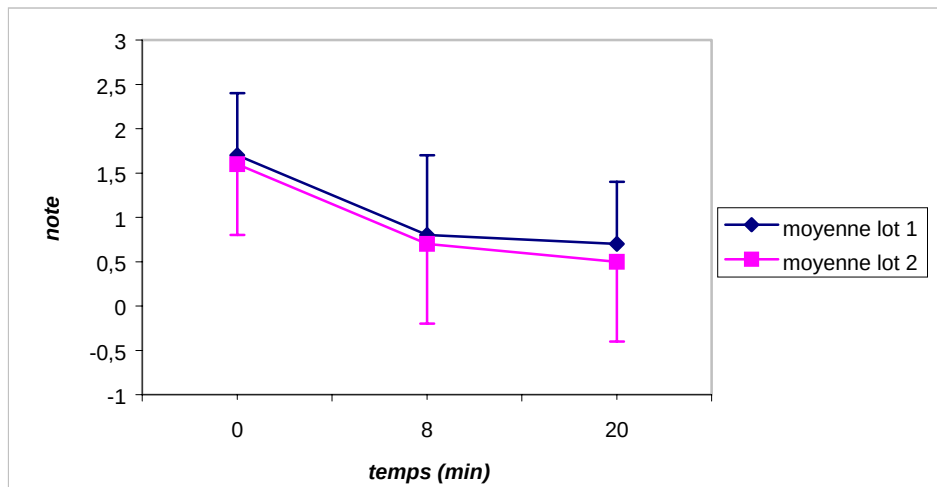
Figure 8 : Evolution de la vigilance dans les deux lots, au cours du temps (moyenne et écart-type).



La vigilance diminue nettement dans les minutes qui suivent la sédation : la différence est significative ($p < 0,001$) entre T0 et T8 pour les deux lots. Ensuite il y a une stabilisation avec une évolution parallèle des deux lots. A ce moment là les valeurs dans les deux lots atteignent des valeurs faibles : entre 1 et 1,4.

Statistiquement le test de X^2 ne montre pas de différence significative entre les deux lots ni à T0, ni à T8 ni à T20. L'évolution de la vigilance est donc identique quelque soit le protocole utilisé. En revanche, il existe un effet temps entre T0 et T8.

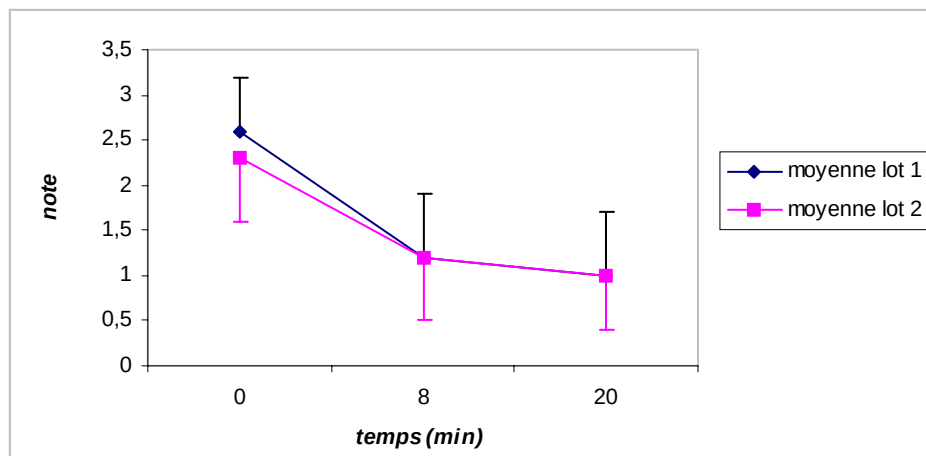
Figure 9: Evolution de la difficulté à la manipulation dans les deux lots, au cours du temps (moyenne et écart-type).



De même, on remarque une diminution significative de la difficulté à la manipulation pour les deux lots dans les huit premières minutes ($p < 0,002$ pour le lot 1 et $p < 0,001$ pour le lot 2) puis une stabilisation est observée : la discrète diminution parallèle des deux lots entre T8 et T20 n'est pas significative. Donc l'effet temps s'applique entre T0 et T8 pour les deux lots.

En revanche, il n'existe pas de différence significative entre les deux lots à aucun moment du protocole pour cette variable qualitative.

Figure 10 : Evolution de la difficulté à la mobilisation dans les deux lots, au cours du temps (moyenne et écart-type).



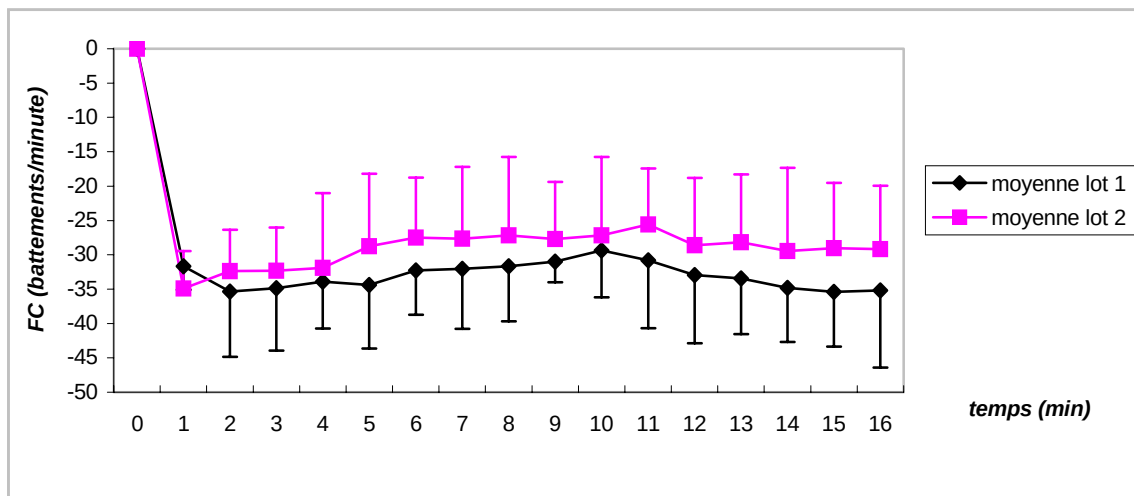
De la même façon, une diminution significative ($p < 0,001$) entre T0 et T8 est observée dans les deux lots, suivie par une phase de stabilisation, non significative. L'effet temps s'applique donc à nouveau dans les huit premières minutes.

L'analyse statistique de ces résultats par le test de Fisher montre qu'il n'y a pas de différence significative entre les deux lots aux trois temps.

L'effet de la sédation sur le comportement est rapide et marqué. Les manipulations sont nettement facilitées (différences significatives entre T0 et T8 pour les deux protocoles utilisés). Il est important de souligner qu'il n'existe aucune différence entre les deux lots sur le comportement des poulains sédatisés.

B. Effets cardio-respiratoires

Figure 11 : Evolution de la fréquence cardiaque (FC) dans les deux lots, au cours du temps (moyenne et écart-type).

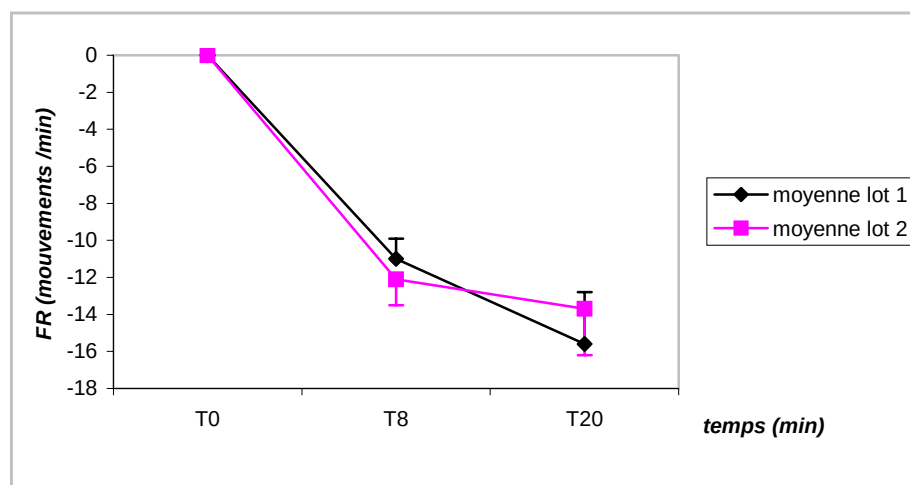


La tranquillisation entraîne une baisse très nette de la fréquence cardiaque (d'environ 40% pour le lot 1 et de 45% pour le lot 2) dans les 30 secondes suivant la première injection. puis une phase de plateau s'installe. La diminution observée semble plus rapide avec le protocole 1 mais la différence entre les deux lots n'est statistiquement pas significative.

La fréquence cardiaque semble se stabiliser à une valeur moins élevée avec le protocole 2 mais cette différence entre les deux lots n'est pas significative.

En revanche il existe bien un effet temps qui s'applique lors de la première minute ($p < 0,001$ selon le test de Student) pour les deux lots.

Figure 12 : Evolution de la fréquence respiratoire (FR) dans les deux lot, au cours du temps (moyenne et écart-type).



Comme la FC, la fréquence respiratoire diminue sévèrement dans les premières minutes puis beaucoup plus lentement. Statistiquement, le test de Fisher montre qu'il existe un effet temps (entre T0 et T8, $p < 0,001$) mais pas d'effet lot.

La sédation (association romifidine – morphine) entraîne une dépression rapide de la FC et de la FR après la première injection. Mais la réunion des deux molécules dans la même seringue (lot 1) ne semble pas accentuer ces effets dépresseurs.

C. Effets indésirables

▪ Arythmies cardiaques

Pour rappel, le paramètre arythmie est évalué selon quatre critères : 0=absent, 1= un bloc atrio-ventriculaire (BAV) par 15 secondes, 2= 2 BAV par 15 secondes ou arythmie modérée, 3= plus de 2 BAV ou arythmie marquée.

Seuls trois foals ont présenté une arythmie au cours des trois examens.

Tableau 7 : Foals manifestant une arythmie cardiaque, dans les deux lots.

	N° du foal	Arythmie		
		T0	T8	T20
Lot 1	330	1	0	0
Lot 2	302	0	2	1

On constate que le foal du lot 1 a présenté une arythmie dès la première auscultation et aucune aux examens suivants. Il s'agissait probablement d'un bruit de galop lié au stress et transitoire.

En revanche, le foal du lot 2 a montré une auscultation normale au premier examen et des signes d'arythmie après l'administration de sédatifs (T8 et T20). Le phénomène ne s'est pas aggravé au cours du temps car la fréquence des BAV s'est amenuisée avec le temps. De deux BAV toutes les 15 secondes à T8, on est passé à un BAV toutes les 15 secondes à T20.

Statistiquement le test de Fischer ne montre pas de différence significative entre les deux lots aux trois temps et le nombre de foals présentant une arythmie est trop faible pour détecter un effet temps.

- Sifflements inspiratoires

Rappelons que ce paramètre est évalué selon quatre paramètres : 0= absent, 1= faible, 2= modéré, 3= fort.

Tableau 8 : Foals présentant des sifflements à l'inspiration, dans les deux lots.

	N° du foal	Catégorie de sifflements à l'inspiration		
		T0	T8	T20
1	310	1	0	0
	341	1	0	0
	346	0	1	0
2	309	1	1	1
	320	0	2	0
	328	0	0	2
	329	0	3	3
	333	0	1	0
	336	1	0	0

Trois foals dans le lot 1 (15%) et 6 foals dans le lot 2 (28%) ont présentés des sifflements à l'inspiration.

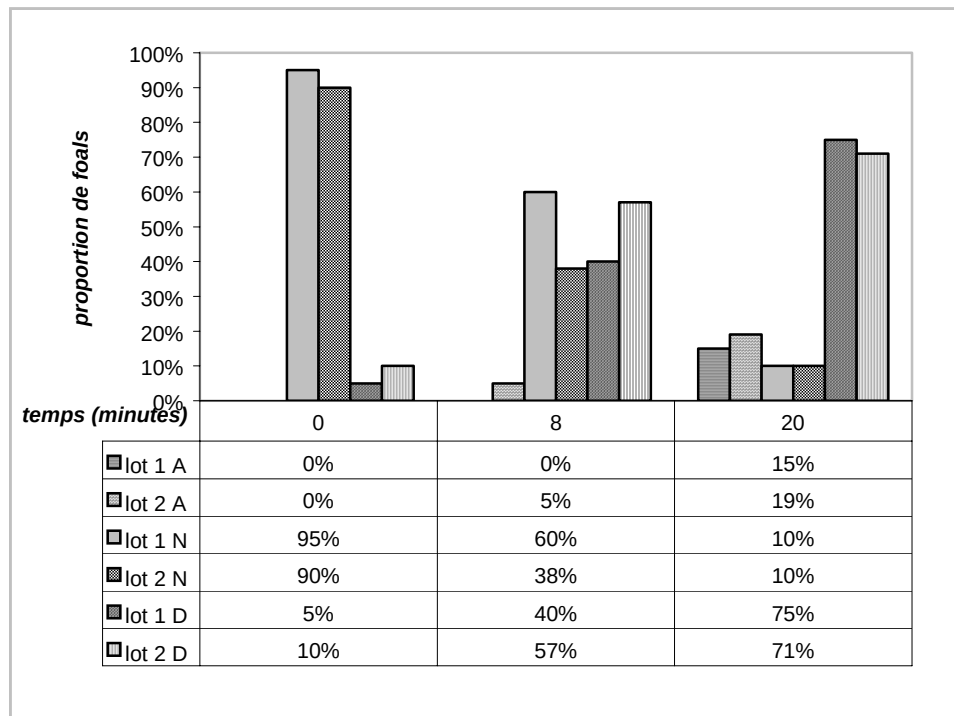
Dans le lot 1, deux foals (n°310 et 341) ont présenté des sifflements uniquement au premier examen. L'autre foal (n°346), bien que présentant des sifflements à T8, n'en montrait plus au dernier examen.

En revanche, dans le lot 2, les sifflements ont été observés à deux reprises (T8 et T20) pour deux foals (n°309 et 329). De plus l'un deux semblait atteint de manière marquée (note de 3). Quatre foals (n° 320, 328, 329, 333), qui ne présentaient pas de sifflements à l'examen initial, en ont été victimes (à T8 ou T20 ou les deux).

Statistiquement, le test de Fischer montre une différence significative entre les deux lots ($p < 0,05$ à T8 et T20 réunis). Les foals présentant des sifflements à l'inspiration sont en plus grand nombre dans le lot 2 que dans le lot 1.

- Transit intestinal

Figure 13 : Evolution du transit intestinal dans les deux lots, au cours du temps (A= absent, N= normal, D= diminué).



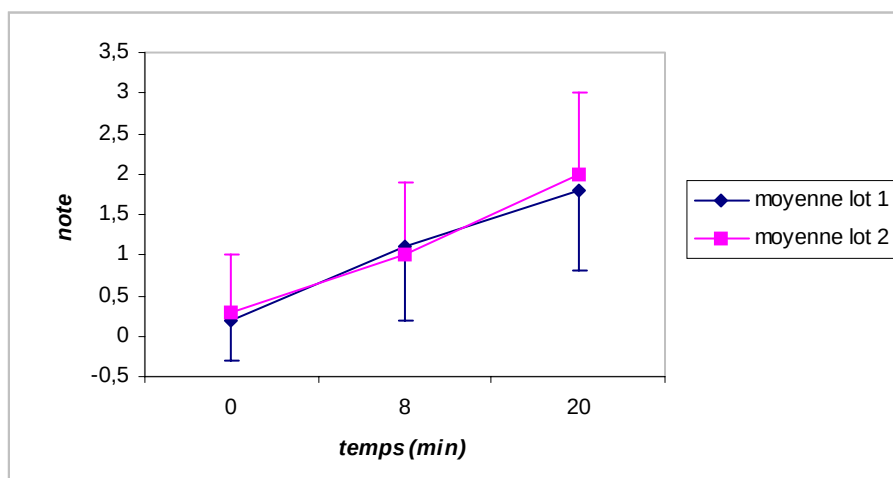
L'évolution est semblable dans les deux lots : le transit est normal à T0 puis diminue de façon significative jusqu'à T20.

Statistiquement le test de Fischer montre une différence significative entre les deux lots à T8 ($p < 0,001$) : la diminution du transit est plus précoce dans le lot 2.

Notons que dans les deux lots une faible proportion de foals voit leur transit chuter jusqu'à l'arrêt complet (15% dans le lot 1 et 19% dans le lot 2).

Deux foals ont présenté des signes de coliques une fois les manipulations terminées. Cela ne semble pas dû aux effets de la romifidine et de la morphine sur l'appareil digestif. En effet, déjà la veille, ces poulains présentaient des signes d'inconfort qui étaient absents le lendemain matin.

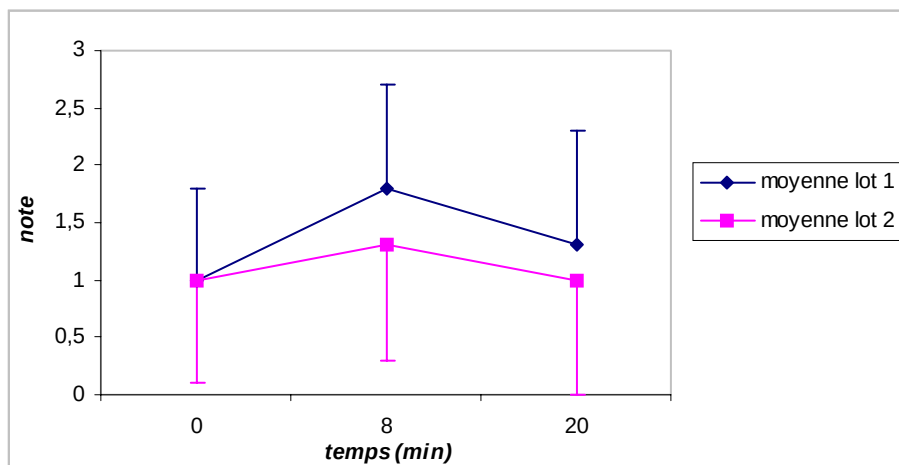
Figure 14 : Evolution de la sudation dans les deux lots, au cours du temps (moyenne et écart-type).



Les deux courbes sont presque superposées avec une augmentation significative de la sudation au cours du temps ($p < 0,05$ selon le test de Student pour les deux lots entre T0 et T8 et entre T8 et T20).

Statistiquement, le test de Fischer montre qu'il n'y a pas de différence significative entre les deux lots pour cette variable qualitative. Il y a donc un effet temps et pas d'effet lot.

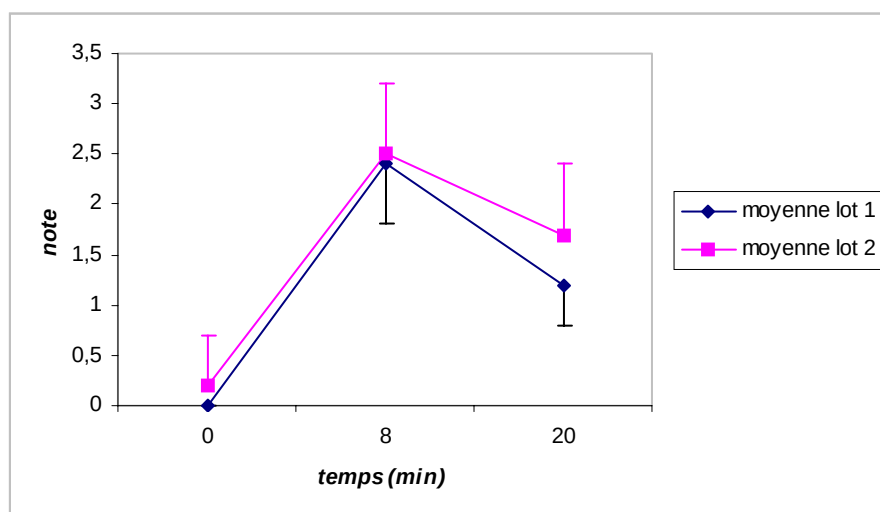
Figure15 : Evolution de la pilo-érection dans les deux lots, au cours du temps (moyenne et écart-type).



On observe au cours du temps une évolution conjointe des lots 1 et 2 avec un pic à T8. Pourtant la pilo-érection n'augmente significativement que dans le lot 1 ($p < 0,01$) au cours des premières minutes.

Statistiquement le test de Fischer montre qu'il n'y a pas de différence significative entre les deux lots pour cette variable qualitative.

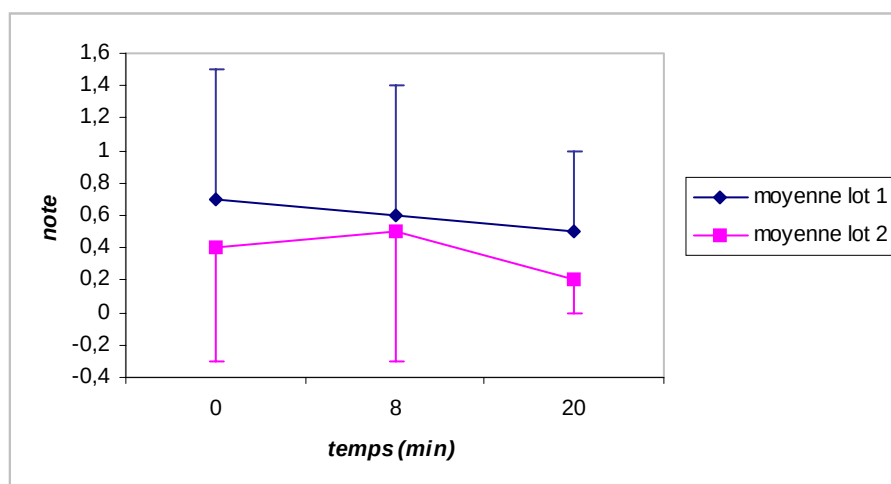
Figure 16 : Evolution de l'ataxie dans les deux lots, au cours du temps (moyenne et écart type).



L'ataxie augmente considérablement dans les deux lots (de 0 à plus de 2) dans les huit premières minutes puis diminue un peu. Ces variations entre T0 et T8 puis entre T8 et T20 sont significatives d'après le test de Student ($p < 0,001$) dans les deux lots.

Statistiquement, le test de Fischer montre qu'il y a une différence significative entre les deux lots en fin d'examen à T20 ($p < 0,01$) : l'ataxie est moindre lorsque le protocole 1 est employé.

Figure 17 : Evolution de la rigidité musculaire dans les deux lots, au cours du temps (moyenne et écart-type).



On observe que les moyennes des différences relatives des notes de la rigidité musculaire restent faibles durant tout l'examen. On note une augmentation des valeurs entre T0 et T8 pour le lot 2 alors que c'est l'inverse pour le lot 1 mais ces effets ne sont pas significatifs.

Statistiquement le test de Fischer montre qu'il n'y a pas de différence significative entre les deux lots pour cette variable qualitative.

Figure 18 : Evolution de la réponse aux stimuli visuels dans les deux lots, au cours du temps (moyenne et écart-type)

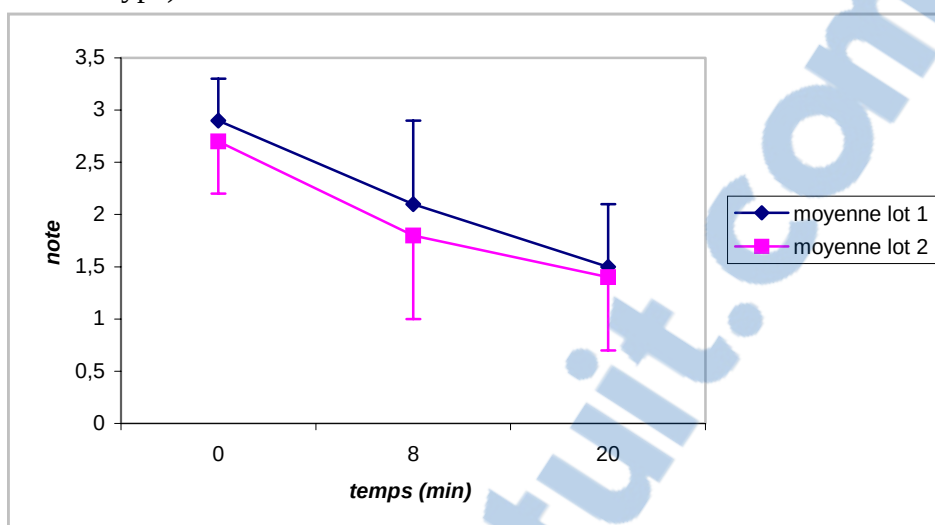


Figure 19 : Evolution de la réponse aux stimuli auditifs dans les deux lots, au cours du temps (moyenne et écart-type)

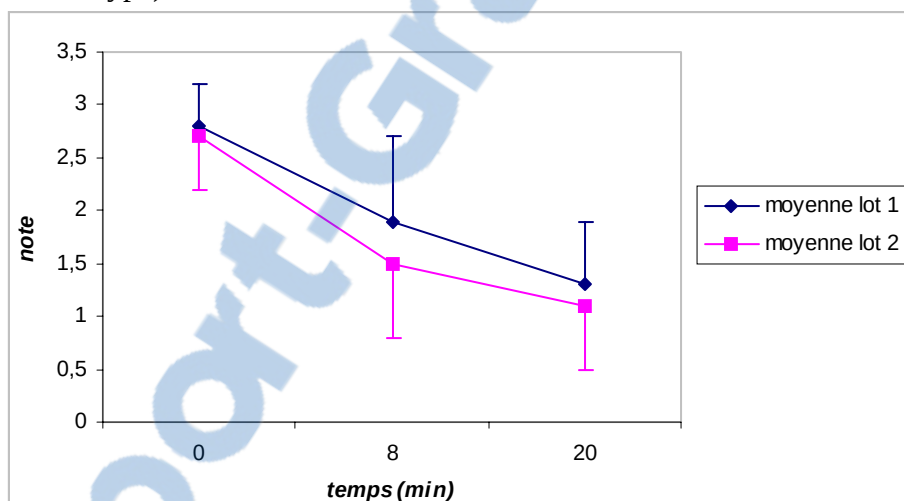
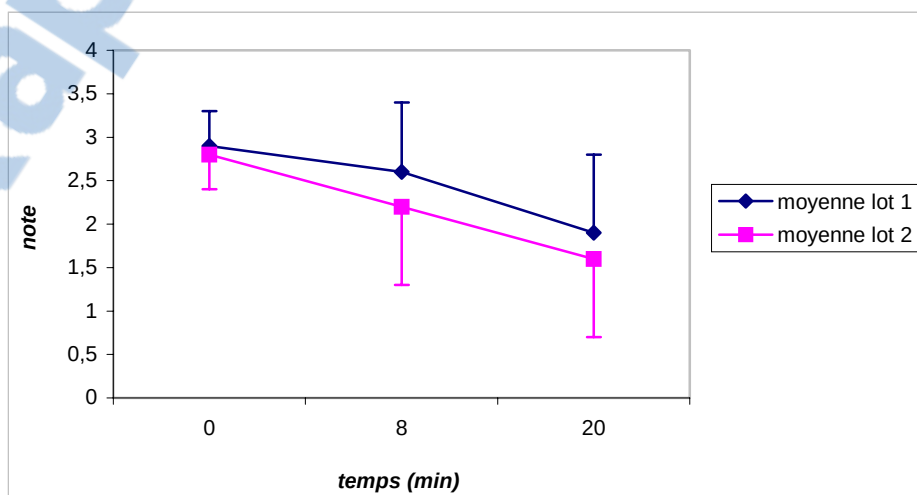


Figure 20 : Evolution de la réponse aux stimuli tactiles, au cours du temps (moyenne et écart-type)



Dans les trois situations, que ce soit la réponse aux stimuli visuels, auditifs ou tactiles, les réponses varient de façon similaire.

Entre T0 et T8, la diminution observée dans les trois lots est significative pour les trois stimuli ($p < 0,001$ selon le test de Student) dans les deux lots sauf pour les stimuli tactiles dans le lot 1. Cette baisse de réponse s'observe également entre T8 et T20 : elle est significative pour les deux lots ($p < 0,05$ selon le test de Student) sauf pour les stimuli visuels dans le lot 2.

En revanche, statistiquement, il n'y a pas de différence significative entre les deux lots aux trois temps pour ces trois variables qualitatives.

Les effets indésirables associés habituellement aux alpha-2 agonistes sont présents mais restent faibles à modérés.

Les sifflements inspiratoires sont plus fréquents avec le protocole 2. La diminution du transit est plus précoce avec le protocole 2. L'ataxie est plus sévère en fin d'examen avec le protocole 2.

D. Réponse à la sédation

■ Premiers signes de sédation

Tableau 9 : Premier signe de sédation après la première injection (romifidine seule ou associée à la morphine).

1 ^{er} signe observé	Récurrence		
	Lot 1	Lot 2	Total
Flehmen	1	0	1
Mâchonne	3	2	5
Ataxie	2	4	6
Baisse la tête	3	3	6
Diminution de la FC	1	1	2
Relaxation	1	2	3
Apathie	3	0	3
Hypermétrie	1	0	1
Hyperesthésie	1	1	2
S'ébroue	0	2	2

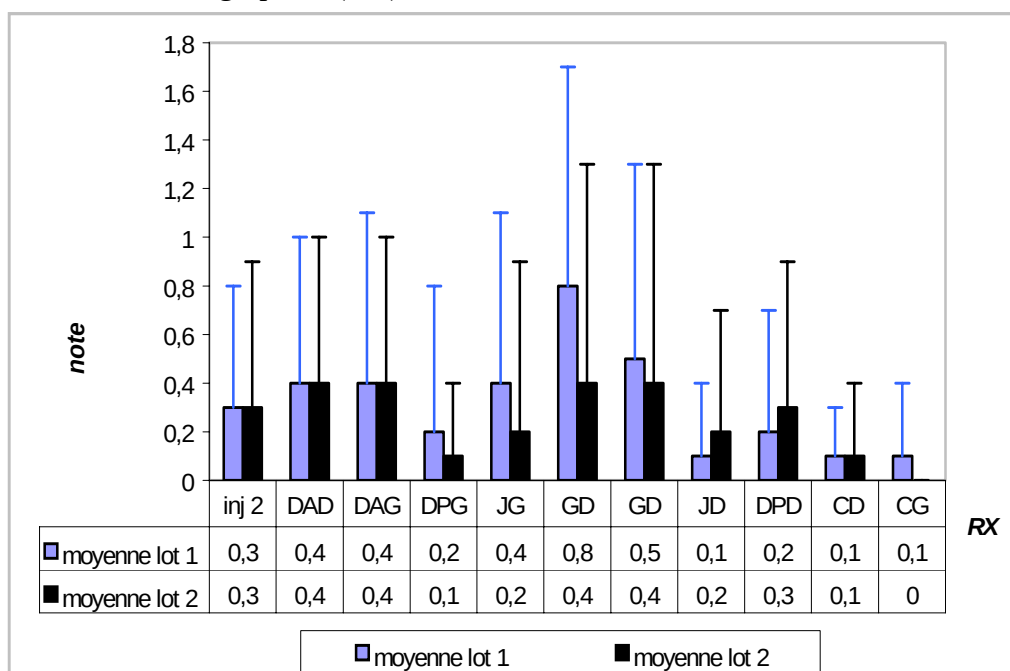
Les premiers signes de sédation, liés à l'utilisation des alpha-2 agonistes, concernent en général :

- les signes de relaxation du corps : relaxation, baisse la tête, mâchonnements, s'ébroue.
- les signes de baisse d'attention : apathie.
- les signes d'ataxie
- les signes d'hyperesthésie.

Notons que les deux effets les plus souvent mentionnés dans les deux lots restent l'ataxie et la baisse de la tête.

- Appréciation de la manipulation des foals

Figure 21 : Comparaison de l'appréciation de la manipulation lors de la 2^{ème} injection et de la réalisation des dix radiographies (RX).



- inj 2 : deuxième injection (morphine ou NaCl)
- DAD et DPG : Doigt Antérieur Droit et Gauche
- DPD et DPG : Doigt Postérieur Droit et Gauche
- JD et JG : Jarret Droit et Jarret Gauche
- GD et GG : Grasset Droit et Gauche
- CD et CG : Carpe Droit et Gauche

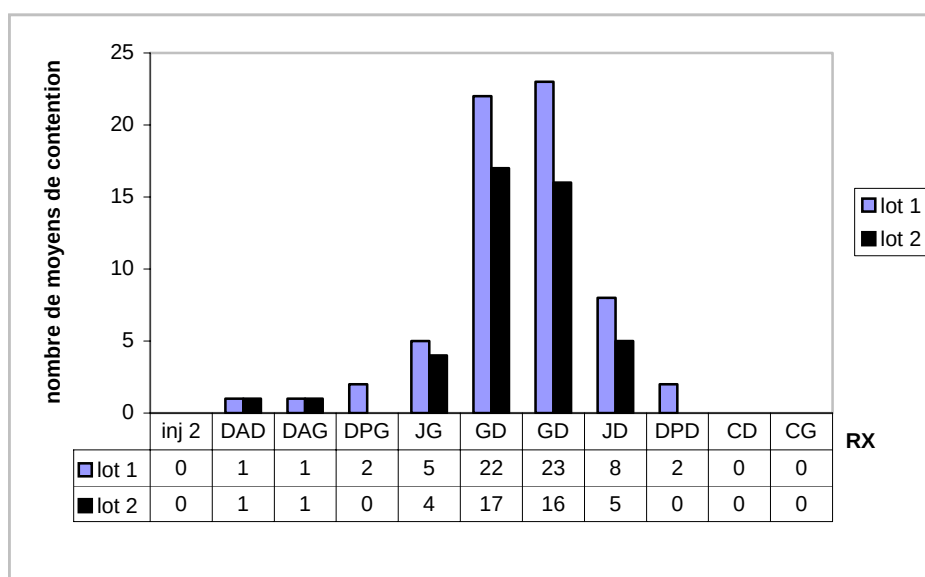
Les notes des deux lots semblent homogènes lors de la réalisation de la deuxième injection et des premières radiographies (les doigts antérieurs). Les notes les plus sévères, surtout pour le lot 1, sont attribués lors des radiographies des grassets : en effet, la cassette est positionnée en face interne de l'articulation, près du pli du grasset, région souvent chatouilleuse pour le poulain. Notons que toutes les moyennes restent faibles, inférieures à 1 (= facile).

Le test de Fischer montre qu'il n'existe pas de différence significative entre les deux lots, quelque soit l'incidence de la radiographie.

- Moyens de contention utilisés

Les manipulateurs disposent de deux moyens de contention : le tord-nez et/ou la prise de queue.

Figure 22 : Moyens de contention (tord-nez et prise de queue confondus) utilisés pour chaque acte dans les deux lots.



De la même façon, l'usage de ces moyens est plus important lors de la réalisation des radiographies « sensibles » comme les grassets.

Dans le nombre total de moyens de contention utilisés dans chaque lot (64 pour le lot 1 et 44 pour le lot 2), il existe une différence significative ($p < 0,001$). Les foals du lot 1 ont nécessité un usage plus important de la contention par rapport à ceux du lot 2.

- Compléments de sédation

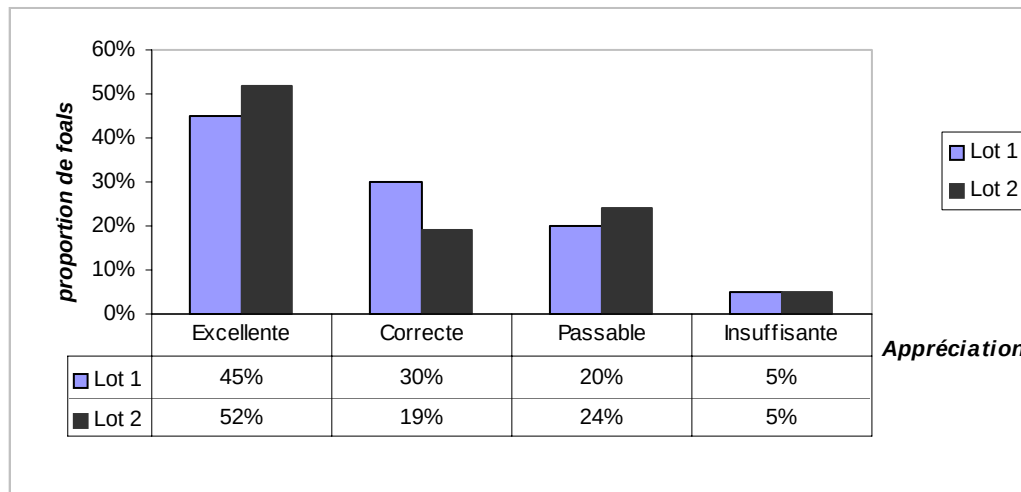
Deux poulains dans le lot 1 ont nécessité un complément de sédation.

La pouliche n° 330 a reçu 0,7 mL de SEDIVET®, 10 minutes après la première injection, juste avant le début de la série de radiographies. Malgré ce complément, la pouliche est restée très difficile à positionner pour les clichés. Avant la sédation, elle avait déjà montré de nombreux signes de défense à l'approche de l'homme.

De la même façon, la pouliche n° 331 a reçu 0,6 mL de SEDIVET®, 10 minutes après la première injection. Elle présentait également un caractère difficile avant la sédation. Le complément de romifidine l'a, en revanche, bien calmé.

- Appréciation globale de la sédation

Figure 23 : Appréciation globale de la sédation.



En grande majorité, les appréciations sont excellentes ou correctes pour les deux lots (75% pour le lot 1 et 71% pour le lot 2).

Néanmoins, d'un point de vue statistique, le test de Fisher indique qu'il existe une différence significative pour cette variable ($p < 0,05$). Ceci montre que le lot 2 donne une meilleure appréciation globale de la sédation que le lot 1.

- Réactions paradoxales

Il s'agit souvent des informations données dans la partie « commentaires » de la fiche d'évaluation. Ce sont les problèmes rencontrés par le manipulateur lors du déroulement du protocole sur chaque foal. En effet, malgré une sédation apparemment correcte, certains foals réagissent malgré tout de manière violente à une manipulation ou font preuve d'attitudes anormales et gênantes mais pas nécessairement dangereuses.

Trois grandes entités résument les effets gênants liés à la sédation :

- mobilité
- hyperesthésie
- difficulté à se positionner.

Or ce sont les propres mots de l'expérimentateur qui décrivent ces effets. Donc, pour chaque catégorie citée ci dessus, voici les différentes manifestations de ces réactions paradoxales :

- Poulains mobiles : recule, se cabre, vacille.
- Poulains hyperesthésiques : hyperesthésie aux mouches, chasse les mouches, tape et palette aux radiographies de grassets.
- Poulains difficiles à positionner : Descend des cales, se couche à la prise du membre.

Tableau 10 : Proportion de foals ayant présenté des effets gênants.

Réactions paradoxales	Lot 1	Lot 2
Mobilité	18%	33%
Hyperesthésie	45%	33%
Difficulté à positionner	36%	33%

Dans le lot 1, l'effet majeur observé est l'hyperesthésie alors que dans le lot 2 les proportions de foals sont équilibrées.

En revanche, le test du X^2 montre qu'il existe une différence significative entre les deux lots pour cette variable qualitative : il y a plus de réactions paradoxales dans le lot 2.

En résumé, toutes les variables pour lesquelles les tests statistiques ont montré qu'il existait une différence significative entre les deux lots 1 et 2 sont récapitulées dans ce tableau final.

Tableau 11 : Récapitulatif des variables pour lesquelles il y a une différence significative (S) entre les deux lots.

Variables		Effet lot	Effet temps
Lot	Répartition sexuelle	S ($F1 > F2$)	
Comportement	Vigilance		oui
	Difficulté à la manipulation/mobilisation		oui
Effets cardio-respiratoires	Fréquence cardiaque		oui
	Fréquence respiratoire		oui
Effets indésirables	Sifflements inspiratoires (en nombre)	S ($2 > 1$)	
	Transit (diminution)	S (+ précoce lot 2)	
	Sudation		oui
	Pilo-érection		oui
	Ataxie (en nombre)	S ($1 < 2$)	oui
	Rigidité musculaire		oui
	Réponse aux stimuli		oui
Réponse à la sédation	Moyens de contention (en nombre)	S ($1 > 2$)	
	Appréciation globale	S (2 mieux)	
	Réactions paradoxales (en nombre)	S ($1 < 2$)	

En effet, l'analyse statistique des résultats a montré que :

- Les foals du lot 2 présentent plus de sifflements inspiratoires que le lot 1.
- La diminution du transit est plus précoce à T8 pour le lot 2.
- L'ataxie en fin d'examen (T20) est plus marquée dans le lot 2.
- Le recours aux moyens de contention est plus important en nombre total sur les foals du lot 1.
- Le nombre de réactions paradoxales (mobilité, hyperesthésie et difficulté à positionner les foals pour les radiographies) est plus élevé dans le lot 2.
- Enfin, les foals du lot 2 ont une qualité de sédation sur l'ensemble des manipulations plus satisfaisante que ceux du lot 1.

Chapitre Troisième

DISCUSSION

I. Population étudiée

A. Biais d'échantillonnage

Cette étude est une analyse de terrain mais dans un contexte expérimental. En effet l'obtention d'un cheptel de 41 foals est la conséquence de croisements soigneusement orchestrés dans le contexte de l'étude sur les AOAJ. La station expérimentale de Chamberret a permis à l'équipe du Dr ROBERT de disposer de ce cheptel expérimental, dont le nombre est suffisant pour une étude statistique. De plus, les lots semblent homogènes et les informations concernant les poulains sont facilement accessibles.

1. Inégalité des deux lots

Pour constituer deux lots équilibrés, l'équipe du Dr ROBERT s'est efforcé de répartir les foals selon la race, l'âge, le poids et le régime alimentaire. En nombre, les deux lots sont considérés comme égaux : 20 foals dans le lot 1 et 21 foals dans le lot 2. Ils ont été fixés à l'avance dans un souci d'homogénéité.

De plus, les doses de sédatifs sont restées les mêmes sur les quatre jours nécessaires à la réalisation des deux protocoles. En effet, nul besoin d'adapter les doses au fur et à mesure du déroulement des manipulations. Le choix d'une dose importante de morphine d'emblée n'a pas posé de problème, cette dose ayant déjà été testée sur des poulains. [26]

Quant à la taille et à l'application stricte du protocole prévu à l'avance, les deux lots semblent homogènes.

2. Inégalité dans la répartition des sexes.

Le seul critère de différence de répartition entre les deux lots est le sexe : il y a 2 fois plus de femelles que de mâles dans le lot 1 alors que le lot 2 est équilibré. Sur des animaux aussi jeunes, l'influence du sexe sur le caractère du poulain n'est pas décisive.

En résumé, dans le cadre d'une étude expérimentale où la constitution des lots est réalisée dans un souci d'homogénéité, ces effets ne sont pas significatifs et n'interfèrent donc pas avec l'effet protocole.

B. Les limites d'une étude de terrain

Les nombreuses publications relatives aux effets cardio-vasculaires des alpha-2 agonistes associés ou non aux opioïdes [2, 4] s'appuient sur des données mesurables comme la pression artérielle (systolique, diastolique) ou les gaz sanguins (pression artérielle en O₂ et CO₂). Mais ces études sont le plus souvent réalisées dans un cadre expérimental et sur un nombre de chevaux très limité.

Notre étude reste une étude de terrain, le lieu choisi, le jeune âge des animaux et le matériel nécessaire aux mesures de toutes ces variables rendent leur réalisation pratique impossible. Par conséquent, les effets cardio-vasculaires mis en évidence restent limités (cardiofréquencemètre pour l'enregistrement des fréquences cardiaques minute par minute) mais recueillis en grand nombre.

En revanche, ces observations sont directement utiles pour le praticien sur le terrain.

II. Variables cliniques et appréciation globale de la sédation

Les deux protocoles ont entraîné une sédation suffisante pour réaliser les radiographies rapidement (durée moyenne = 20 minutes) et dans de bonnes conditions de sécurité. Le protocole associant la romifidine puis 4 minutes plus tard la morphine (lot 2) donne la meilleure appréciation globale de sédation chez le foal.

Mais la qualité de la sédation n'est pas le seul critère à prendre en compte en pratique. Les effets indésirables des alpha-2 agonistes sont bien connus. L'association avec un morphinique permet de potentialiser les effets sédatifs et analgésiques des alpha-2 agonistes tout en limitant les effets indésirables comme l'hyperesthésie cutanée. La sécurité pour l'animal comme pour le praticien est accrue. De plus, chez le poulain, physiologiquement plus sensible que l'adulte à d'éventuelles complications, la prise en considération des effets indésirables prend toute son importance.

Le point clé de cette discussion est de montrer que l'injection simultanée de la romifidine et de la morphine ne produit pas d'effets trop néfastes (par exemple, réactions d'excitation dues à la morphine), tout en assurant une sédation suffisante.

A. Variables cliniques par comparaison des lots.

Les critères de la grille d'évaluation font partie de trois grands domaines d'étude.

1. Influence de la sédation sur le comportement

Quelque soit le mode d'administration (injections simultanée ou différée), l'installation de la sédation est rapide et intense.

Tous les poulains ont montré une baisse de la vigilance dans les huit premières minutes, après la première injection (romifidine seule ou mélangée à la morphine). La stabilisation à un faible niveau de conscience est atteinte après la deuxième injection, que celle-ci soit de la morphine ou un placebo (NaCl).

La difficulté à la manipulation et à la mobilisation diminue très rapidement dans les deux protocoles après la première injection. Tous les foals restent manipulables et mobilisables en toute sécurité après la deuxième injection.

⇒ Les effets observés sont ceux des alpha-2 agonistes, largement décrits dans la littérature, à savoir une sédation profonde et une myorelaxation. La baisse du niveau de conscience altère la vigilance et facilite les manipulations, la myorelaxation (associée à la sédation) facilite la mobilisation des foals. [22, 28]

La morphine, lorsqu'elle est injectée simultanément à la romifidine (protocole 1), ne modifie en rien la qualité de la sédation obtenue avec les injections différées (protocole 2). Les effets de type excitation (augmentation de l'activité locomotrice, trémulations musculaires,...) d'origine dopaminergique [10] sont absents. D'une part, les doses de morphine restent dans les limites conseillées par la littérature [14, 18, 20] et d'autre part, la romifidine semble déprimer ce type d'effet secondaire, malgré l'absence de délai avant l'injection de la morphine (protocole 1).

2. Appareil cardio-vasculaire (FC, FR, arythmies, sifflements à l'inspiration)

Quelque soit le protocole utilisé, un effet dépresseur est observé très rapidement sur la FC et la FR. Les valeurs restent toutefois dans des seuils acceptables.

Ceci est en adéquation avec ce qui est décrits dans la littérature. [2, 4, 8, 28]

Lorsque l'injection de romifidine et de morphine est différée dans le temps, on s'aperçoit que les sifflements à l'inspiration sont plus fréquents.

⇒ Les alpha-2 agonistes produisent une relaxation des muscles des naseaux et du larynx, et des signes d'obstruction des voies respiratoires supérieures apparaissent. Ainsi, la respiration peut devenir bruyante et des sifflements à l'inspiration peuvent se faire entendre. [12, 22, 29]

3. Effets indésirables liés à l'administration de romifidine et de morphine.

Ces effets secondaires sont présents dans les deux protocoles. Néanmoins certains d'entre eux s'expriment différemment selon le lot considéré.

La sudation et la pilo-érection sont présentes quelque soit le mode d'administration des sédatifs. Cela peut être gênant si une intervention chirurgicale est prévue.

De la même façon, l'intensité de la myorelaxation est similaire dans les deux protocoles. Par ailleurs les réponses aux stimuli visuels, tactiles et auditifs diminuent rapidement et cette dépression se maintient jusqu'à la fin de l'examen dans les deux lots.

La baisse du transit intestinal est présente quelque soit le protocole. Elle se poursuit parfois jusqu'à l'arrêt complet en fin de manipulations dans les deux lots. Les alpha-2 agonistes comme les opioïdes contribuent à modifier le transit [1, 11, 12]. Cette baisse peut durer quelques heures [1, 12].

A la fin des manipulations, les poulains sont capables de se déplacer et sont relâchés au pré. Un seul poulain a présenté des coliques (lot 2) quelques heures après la tranquillisation. Ce même foal avait déjà montré des signes de coliques la veille, inconfort imputé au régime alimentaire auquel il était soumis (suralimenté).

Notons que la baisse du transit intestinal est plus précoce dans le lot 2.

L'ataxie est moindre en fin d'examen radiographique (T20) lorsque le protocole 1 est employé. Cependant elle reste modérée dans les deux protocoles et ne constitue pas une gêne majeure en pratique : tous les foals sont capables de rentrer au box à la fin des manipulations.

Les réactions paradoxales, qui se traduisent par un réveil intempestif au cours des manipulations, semblent plus intenses dans le lot 2. Même si les réponses aux stimuli auditifs, tactiles et visuels sont rapidement déprimées dans les deux lots, des réactions gênantes voire potentiellement dangereuses peuvent survenir. Dans chacun des lots, il est arrivé que des poulains bottent ou réagissent violemment à la prise d'un membre par exemple. Moins graves mais gênants, des poulains sont devenus hyperesthésiques, leur mobilité s'est accrue et certains sont devenus difficiles à positionner sur les cales.

Ce type de réaction est plus fréquent dans le lot 2.

En revanche, les foals du lot 1 ont nécessité un usage plus important de moyens de contention (tord-nez, prise de queue).

⇒ Les effets indésirables associés habituellement aux alpha-2 agonistes (sifflements inspiratoires, ataxie, réactions paradoxales) ont été observés dans les deux lots mais semblent plus fréquents avec le protocole 2. Ainsi, la morphine, administrée simultanément à la romifidine, semble mieux contrôler ces effets indésirables. Cependant, les foals du lot 2 sont plus dociles (contention nécessaire moindre). Pour la sécurité du praticien, le choix de l'injection simultanée de la romifidine et de la morphine semble satisfaisant.

B. Appréciation globale de la sédation.

Les deux protocoles ont permis de réaliser les 10 radiographies rapidement (durée moyenne pour les deux protocoles = 20 minutes) et dans de bonnes conditions de sécurité, en particuliers pour les clichés de grassets.

L'étude montre néanmoins que l'appréciation globale de la sédation est meilleure pour les foals du lot 2 : la proportion de sédations qualifiées d'Excellente est supérieure pour le protocole 2. Rappelons que l'attribution de cette note est totalement subjective et n'est pas le résultat de l'intégration de toutes les variables mesurées.

III. Quel protocole de sédation choisir en pratique ?

Protocole 1 : 44 µg/kg de romifidine (IV) et 0,1 mg/kg de morphine (injection simultanée).

Avec ce protocole, l'administration est plus simple (1 seringue, 1 injection), surtout chez un poulain, plus sensible au stress et plus mobile que l'adulte.

Les effets indésirables des alpha-2 agonistes semblent mieux contrôlés par la morphine.

Mais la sédation obtenue semble légèrement moins bonne.

Protocole 2 : 44 µg/kg de romifidine (IV) et 0,1 mg/kg de morphine (injections différées : morphine IV 5' plus tard).

La deuxième injection est souvent plus difficile à réaliser. Le foal est plus méfiant malgré l'apparition progressive de la sédation. L'hypotension, générée par l'alpha-2 agoniste, peut compliquer l'administration par voie intra-veineuse. L'hyperesthésie, présente dès les premiers signes de sédation, peut exacerber les réactions de défense du foal.

La sédation semble en moyenne meilleure.

Les effets indésirables des alpha-2 agonistes sont en plus grand nombre (mais restent acceptables).

Dans les conditions de terrain, le praticien est face à deux impératifs : gagner du temps tout en ayant un confort maximal de travail (immobilité du poulain et sécurité pour l'entourage de l'animal).

L'administration unique des principes actifs est appréciable car elle offre un gain de temps et supprime la contrainte de la deuxième injection, même si la sédation apparaît globalement moins bonne.

IV. Critique du protocole d'étude.

Quelque soit le protocole, la morphine rend plus confortable la sédation induite par les alpha-2 agonistes. Les conditions de sécurité sont respectées dans les deux lots.

Il est appréciable et rare de pouvoir disposer d'un grand nombre de foals au même endroit. De plus, les deux lots ont pu être conçus de manière homogène et sans grande difficulté. Tous les foals disponibles ont pu participer à l'étude.

Cependant, dans notre étude, seule une dose de morphine, fixée à l'avance, est proposée. Certes, l'étude menée sur les foals par M. POIREL (thèse 2004) a permis de nuancer les protocoles de sédation :

- pour les poulains calmes : 0,35 µg/kg de romifidine et 0,075 mg de morphine.
- pour les plus difficiles : 0,44 µg/kg de romifidine et 0,1 mg de morphine.
(IV en deux injections séparées de 5')

Il aurait été utile de tester différentes posologies de romifidine et de faire également varier la dose de morphine.

En effet, l'inconvénient majeur de l'injection simultanée des deux molécules est l'impossibilité d'adapter la dose de morphine en fonction de la réaction du poulain aux alpha-2 agonistes. Le plus souvent une estimation de la dose est nécessairement fixée par le praticien.

De plus, le caractère intrinsèque des poulains issus de la Station Expérimentale de Chamberet ne reflète pas tout à fait la réalité. En effet, ces foals sont manipulés fréquemment par l'homme pour des actes contraignants liés au programme de l'expérimentation sur les AOAJ (pesée fréquente, radiographies,...). Ils deviennent rapidement méfiants de l'homme et sont donc plus difficile à manipuler à l'heure de notre étude que des foals élevés au haras. Ces derniers apprennent très progressivement et avec moins de contrainte à vivre au contact de l'homme.

CONCLUSION

Cette étude, réalisée sur un grand nombre de foals, montre qu'il est possible d'injecter simultanément la romifidine et la morphine pour la tranquillisation du poulain, selon le protocole suivant : 44 µg/kg de romifidine et 0,1 mg/kg de chlorhydrate de morphine.

Lors d'injection unique, les effets indésirables associés habituellement aux alpha-2 agonistes (sifflements inspiratoires, ataxie, réactions paradoxales,...) semblent mieux contrôlés par la morphine.

Cependant, la sédation obtenue semble globalement de moins bonne qualité.

En pratique, sur le terrain, l'injection simultanée des deux principes actifs permet de simplifier l'administration (une seringue, une injection) et de gagner du temps, en supprimant les 5 minutes séparant habituellement les deux injections.

Ce protocole demande un complément d'étude. En effet, l'injection unique revient à estimer la dose de morphine à administrer. Le praticien doit alors faire appel à son expérience.

Il serait intéressant, lors d'une étude complémentaire, de faire varier les doses de morphine, pour proposer par exemple deux protocoles de sédation selon le caractère du foal et la nature des manipulations, plus ou moins douloureuses.

Cependant cette association a tout de même deux points sensibles. Premièrement, les contraintes d'approvisionnement et de détention de stupéfiants peuvent être un frein à l'utilisation par les praticiens de ce protocole. Et deuxièmement, la sédation des poulains très difficiles, voire dangereux, peut demeurer insuffisante. L'exploration de ce protocole, en associant une prémédication à l'acépromazine, peut être intéressante.

ANNEXE

Evaluation clinique de la sédation du poulain par l'association Romifidine - Morphine

N°____ Sexe____ Race____ Age____jours Date : __/__/2003

Etat général :

- bon ☐ - moyen ☐ - médiocre ☐ Poids : ____kg

COMPORTEMENT AVANT SEDATION

	Auscultation	Injection	Examen locomoteur	
facile avec contention minimale	☐	☐	sevré	☐
facile après habitude	☐	☐	en main	☐ en liberté ☐
bonne contention nécessaire	☐	☐	suit sa mère	☐ indépendant ☐
difficile	☐	☐	au pas	☐ trot / galop ☐

1^{ère} Inj. Vol.____mL Heure____ 1er signe de sédation____ Heure____
 2^{ème} Inj. Vol.____mL Heure____ 1er signe de sédation____ Heure____
 Complément de sédation nécessaire ? ____ Produit____ Vol.____mL Heure____

OBSERVATIONS EN COURS D'EXAMEN	Examen initial	1 ^{ère} inj. + 1 min	1 ^{ère} inj. + 1 min	1 ^{ère} inj. + 1 min	2 ^{ème} inj.	Avant les RX	Doigt AD	Doigt AG	Doigt PG	Jarret G	Grasset G	Grasset D	Jarret D	Doigt PD	Carpe D	Carpe G	Examen final
Appréciation de la manipulation																	
FC																	
Arythmies																	
FR																	
Sifflement inspiration																	
Transit																	
Vigilance Dif. à la manip. Dif. à la mobil. Sudation Pilo-érection Ataxie Rigidité musc.																	
Réponse aux stimuli : - visuels - auditifs - tactiles																	
Moyens de contention : - tord-nez (oui/non) - queue (oui/non)																	

TOLERANCE

Avez-vous observé un effet indésirable autre que ceux mentionnés ci-dessus ? oui____ non____
 (si oui, préciser en commentaire)

APPRECIATION GLOBALE DE LA SEDATION Excellente ☐ Correcte ☐ Passable ☐ Insuffisante ☐

APPRECIATION GENERALE ET COMMENTAIRES

0 = absent / très facile **1 = faible** / assez facile **2 = modéré** / un peu difficile **3 = fort** / très difficile

BIBLIOGRAPHIE

1. BENNETT RC, STEFFEY EP. Use of opioids for pain and anesthetic management in horses. *Vet. Clin. Equine*, 2002, **18**, 47-60.
2. BROWNING AP, COLLINS JA. Sedation of horses with romifidine and butorphanol. *Vet. Rec.*, 1994, **134**, 90-91.
3. BRUNSON DB, MAJORS LJ. Comparative analgesia of xylazine, xylazine/morphine, xylazine/butorphanol and xylazine/nalbuphine in the horse, using dental dolorimetry. *Am. J. Vet. Res.*, 1987, **48**, 1087-1090.
4. CLARKE KM, ENGLAND GC, GOOSSENS L. Sedative and cardiovascular effects of romifidine, alone and in combinaison with butorphanol, in the horse. *J. Vet. Anaesth.*, 1991, **18**, 25-29.
5. CLUTTON RE. Unexpected responses following intravenous pethidine injection in two horses. *Equine Vet. J.*, 1987, **19**, 72-73.
6. COMBIE J, SHULTS T, NUGENT EC, DOUGHERTY J, TOBIN T. Pharmacology of narcotic analgesics in the horse: selective blockade of narcotic-induced locomotor activity. *Am. J. Vet. Res.*, 1981, **42**, 716-721.
7. ENGLAND GCW, CLARKE KW, GOOSSENS L. A comparison of the sedative effects of three alpha-2-adrenoreceptor agonists (romifidine, detomidine and xylazine) in the horse. *J. Vet. Pharmacol. Therap.*, 1992, **15**, 194-201.
8. FREEMAN SL, BOWEN IM, BETTSCHART-WOLFENSBERGER R, ALIBHAI HIK, ENGLAND GCW. Cardiovascular effects of romifidine in the standing horse. *Res. Vet. Sc.*, 2002, **72**, 123-129.
9. FREEMAN SL, ENGLAND GCW. Investigation of romifidine and detomidine for the clinical sedation of horses. *Vet. Rec.*, 2000, **147**, 507-511.
10. GEISER DR. Chemical restraint and analgesia in the horse. *Vet. Clin. North Am. (Equine Pract.)*, 1990, **6**, 495-513.
11. GROSS ME. Tranquilizers, α 2-adrenergic agonists and related agents. In: ADAMS HR. *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. Ed Iowa State University Press 1995 (8th Edition), 313-325.
12. GROSS ME, BRANSON KR. Opioid agonists and antagonists. In: ADAMS HR. *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. Ed Iowa State University Press 1995 (8th Edition), 268-295.
13. HAMON M, HOLOPHERNE D, COUROUCE-MALBLANC A, DESFONTIS JC, GOGNY M. Comparaison des effets cardiovasculaires et respiratoires de deux

- protocoles de sédation associant romifidine et morphine. *In : Proceeding du congrès de l'AVEF*. Angers, France, 2005, 560-561.
14. HEILES P. Neuroleptanalgesie lors de chirurgies debout chez le cheval. *In : Proceeding des journées nationales GTV*. Dijon, France, 2000, 319-323.
 15. HELLYER PW. Comparison of opioid and alpha-2-adrenergic receptor binding in horse and dog brain using radioligand autoradiography. *Vet. Anaesth. Analg.*, 2003, **30**, 172-182.
 16. JUNOT S. Spécificités de la sédation et de l'anesthésie du poulain. *Prat. Vét. Equine*, 2003, **35**, 43-49.
 17. KALPRAVIDH M, LUMB WV, WRIGHT M et al. Effects of butorphanol, flunixin, levorphanol, morphine and xylazine in ponies. *Am. J. Vet. Res.*, 1984, **45**, 217-223.
 18. KAMERLING S, WOOD T, DEQUICK D, WECKMAN TJ, JAI C, BLAKE JW, TOBIN T. Narcotic analgesics, their detection and pain measurement in the horse: a review. *Equine Vet. J.*, 1989, **21**, 4-12.
 19. LE BARS D. Mécanismes de l'action analgésique des morphiniques. *Rec. Med. Vét.*, 1986, **162**, 1395-1408.
 20. LEBLANC PH. Chemical restraint for surgery in the standing horse. *Vet. Clin. North Am. (Equine Pract.)*, 1991, **7**, 521-533.
 21. MIRCICA E, CLUTTON RE, KYLES JW, BLISSIT KJ. Problems associated with perioperative morphine in horses : a retrospective case analysis. *Vet. Anaesth. Analg.*, 2003, **30**, 147-155.
 22. MUIR WW. Standing chemical restraint in horse. *In: MUIR WW, HUBBEL JAE. Equine anaesthesia: monitoring and emergency therapy*. St-Louis: Mosby-yearbook, 1991, 247-280.
 23. OIJALA M, KATILA T. Detomidine (DOMOSEDAN ND) in foals: sedative and analgesics effects. *Equine Vet. J.*, 1988, **20**, 327-329.
 24. NOLAN AM, HALL LW. Combined use of sedatives and opiates in horses. *Vet. Rec.*, 1984, **114**, 63-67.
 25. PINAULT L. Vade-mecum de législation en pharmacie vétérinaire. 2005, 45-48.
 26. POIREL M. Etude de l'association romifidine / morphine pour la sédation du foal. *Thèse Méd. Vét.*, ENVA, Maisons-Alfort, 2004, 86p.
 27. ROBERTSON SA. Sedation and general anaesthesia of the foal. *Equine Vet. Educ.*, 1997, **9**, 34-44.
 28. SINCLAIR MD. A review of the physiological effects of the α_2 agonists related to the clinical use of medetomidine in small animal practice. *Can. Vet. J.*, 2003, **44**, 885-897.

29. WALSH CM. Tranquillisation pour la chirurgie debout chez le cheval. *Prat. Vet. Equine*, 2003, **35**, 25-32.