

# TABLE DES MATIERES

<b>LISTE DES ABREVIATIONS .....</b>	<b>6</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>7</b>
<b>PREMIERE PARTIE : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE .....</b>	<b>8</b>
<b>I. OBJECTIFS DE LA TRANQUILLISATION .....</b>	<b>9</b>
<b>II. UNE PREMIERE ETAPE : L'EXAMEN PRE-ANESTHESIQUE.....</b>	<b>9</b>
<b>III. QUEL SEDATIF CHOISIR ? .....</b>	<b>10</b>
A. Les agonistes des récepteurs alpha2 adrénergiques .....	10
1) Mécanisme d'action .....	10
2) Etude clinique des $\alpha$ 2-agonistes .....	10
3) Pharmacocinétique .....	13
4) Utilisation pratique .....	13
B. Les opioïdes.....	15
1) Présentation .....	15
2) Mécanisme d'action .....	15
3) Effets produits par les opioïdes .....	16
4) Pharmacocinétique .....	18
5) Application pratique .....	18
<b>IV. ASSOCIATION DE MOLECULES.....</b>	<b>21</b>
A. Principe.....	21
B. Différents protocoles utilisés.....	21
C. Cas particulier de l'association $\alpha$ 2-agonistes/opioïdes .....	22
1) Avantages .....	22
2) Inconvénients .....	23
<b>DEUXIEME PARTIE : ETUDE EXPERIMENTALE .....</b>	<b>24</b>
<b>Chapitre 1 : MATERIEL ET METHODES .....</b>	<b>25</b>
<b>I. OBJECTIFS ET MISE EN PLACE DE L'ETUDE EXPERIMENTALE ...</b>	<b>25</b>
A. Objectifs .....	25
B. Choix des poulains .....	25
C. Choix du protocole .....	26
1) Romifidine/morphine .....	26
2) Romifidine/nalbuphine.....	26
D. Feuille d'évaluation.....	26
<b>II. DEFINITION DES PARAMETRES ETUDIES .....</b>	<b>27</b>
A. Identification du poulain .....	27
B. Evaluation du comportement du poulain avant sédation .....	27
C. Réalisation de la sédation.....	28
D. Réponse clinique à la sédation .....	28
E. Appréciation globale de la sédation .....	29
<b>III. REALISATION PRATIQUE.....</b>	<b>30</b>

<b>IV. TRAITEMENT DES DONNEES .....</b>	<b>31</b>
A. Population étudiée .....	31
B. Analyse statistique.....	31
C. Présentation des résultats .....	34
1) Tableau .....	34
2) Graphique .....	34
<b>Chapitre 2 : RESULTATS .....</b>	<b>36</b>
<b>I. ETUDE DES DEUX LOTS .....</b>	<b>36</b>
A. Sexe .....	36
B. Race .....	37
C. Age .....	37
D. Poids .....	38
E. Etat général.....	38
F. Sevrage .....	39
G. Comportement avant sédation .....	39
1) Habitude des manipulations .....	39
2) Nombre d'essais .....	40
3) Temps mis pour monter sur la balance.....	41
4) Comportement lors de l'auscultation .....	41
5) Comportement lors de l'injection.....	42
6) Examen locomoteur.....	43
<b>II. ETUDE CLINIQUE : COMPARAISON DES DEUX LOTS .....</b>	<b>45</b>
A. Comportement.....	45
1) Premiers signes observés.....	45
2) Vigilance .....	45
3) Réponse aux stimuli .....	46
B. Effets cardiorespiratoires.....	49
1) Effets sur l'appareil cardio-vasculaire.....	49
2) Effets sur l'appareil respiratoire .....	50
C. Effets indésirables .....	52
1) Arythmie cardiaque .....	52
2) Sifflements inspiratoires.....	53
3) Transit.....	54
4) Ataxie .....	55
5) Réponse trop faible à la sédation.....	56
6) Rigidité musculaire .....	57
7) Sudation.....	58
8) Pilo-érection .....	59
D. Réponse à la sédation .....	60
1) Difficultés à la mobilisation .....	60
2) Difficultés à la manipulation .....	61
3) Moyens de contention utilisés .....	63
4) Appréciation globale de la sédation .....	64
<b>III. CONCLUSION.....</b>	<b>67</b>
<b>IV. ETUDE DESCRIPTIVE CHEZ LES POULAINS EXCLUS DE L'ANALYSE STATISTIQUE.....</b>	<b>69</b>
A. Prémédication avec l'acépromazine.....	69
B. Ajout de romifidine .....	69

<b>TROISIEME PARTIE : DISCUSSION</b> .....	<b>70</b>
<b>I. UNE ETUDE DE TERRAIN</b> .....	<b>71</b>
A. Une démarche scientifique .....	71
1) Une étude en aveugle .....	71
2) Une procédure standardisée .....	71
3) Une population importante et homogène .....	71
B. Les limites d'une étude de terrain .....	71
1) Des mesures moins précises .....	71
2) Une appréciation subjective de nombreux critères .....	72
3) Un manque de temps .....	72
4) Une absence de lot témoin .....	72
<b>II. ANALYSE DES RESULTATS ET COMPARAISON AVEC LA LITTERATURE</b> .....	<b>72</b>
A. Points communs aux deux protocoles .....	72
1) Description de la sédation .....	72
2) Effets sur l'appareil cardio-respiratoire.....	73
3) Effets secondaires liés à l'administration de romifidine .....	73
B. Différences entre les deux protocoles .....	74
1) Sédation.....	74
2) Activité locomotrice.....	74
3) Transit.....	75
4) Dépression respiratoire.....	76
C. Appréciation globale de la sédation .....	76
<b>III. COMPARAISON AVEC L'ETUDE MENEES SUR LES FOALS EN 2003</b>	<b>76</b>
<b>IV. AU FINAL, QUEL PROTOCOLE UTILISER ?</b> .....	<b>77</b>
<b>V. QUELQUES PERSPECTIVES POUR COMPLETER L'ETUDE</b> .....	<b>78</b>
A. Injection simultanée de la romifidine et de l'opioïde.....	78
B. Lot témoin de la romifidine et du soluté physiologique.....	78
C. Etude sur des actes douloureux .....	78
D. Etude sur des poulains plus jeunes .....	79
E. Comparaison avec un autre opioïde : le butorphanol .....	79
<b>CONCLUSION</b> .....	<b>80</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>81</b>
<b>ANNEXE</b> .....	<b>85</b>

## LISTE DES ABBREVIATIONS

$\alpha$	Alpha
ACP	Acépromazine
AMM	Autorisation de mise sur le marché
AOAJ	Affections ostéo-articulaires juvéniles
BAV	Bloc atrio-ventriculaire
C	Correcte
$\delta$	Delta
E	Excellente
ESOAP	Elevage, statut ostéo-articulaire et performance
FC	Fréquence cardiaque
FR	Fréquence respiratoire
g	Gramme
I	Insuffisante
IM	Intramusculaire
IV	Intraveineuse
K	Kappa
Kg	Kilogramme
L	Litre
M	Morphine
mL	Millilitre
Mg	Milligramme
mmHg	Millimètre de Mercure
MW	Test non paramétrique de Mann-Whitney
N	Nalbuphine
NS	Non significatif
P	Passable
PS	Pur sang
S	Test de Student, test T à deux échantillons
SF	Selle français
SNC	Système nerveux central
T	Test de Student, test T sur données appariées
T0	Temps initial = Injection de romifidine
T5	Temps 5 minutes après l'injection de romifidine
T7	Temps 7 minutes après l'injection de romifidine
T8	Temps 8 minutes après l'injection de romifidine
T20	Temps 20 minutes après l'injection de romifidine
TF	Trotteur français
W	Test non paramétrique de Wilcoxon
X <sup>2</sup>	Test du Chi-deux
$\mu$	Mu
$\mu\text{g}$	Microgramme

# INTRODUCTION

Pour le vétérinaire, les actes à réaliser sur les poulains sont multiples et variés. A cet âge, les animaux sont souvent peu manipulés et très vifs. Que ce soit pour un simple dépistage radiographique ou pour suturer une plaie, la sédation est souvent indispensable afin de préserver la sécurité du poulain et celle du praticien.

Chez l'adulte, la combinaison des  $\alpha 2$  agonistes aux opioïdes a fait l'objet de nombreuses études et reste probablement la plus employée aujourd'hui pour tranquilliser les chevaux. Chez le poulain, seule l'association de la romifidine et de la morphine a été décrite. L'utilisation de la morphine entraîne classiquement des effets secondaires liés majoritairement à son activité agoniste des récepteurs  $\mu$  comme, par exemple, la stimulation locomotrice. De plus, la morphine appartient à la classe des stupéfiants, les conditions d'approvisionnement et de détention sont donc contraignantes. La nalbuphine appartient, elle, à la famille des agonistes  $\kappa$  dont les effets indésirables sont moins gênants et l'utilisation de cette spécialité humaine est moins réglementée. Elle présente donc un double intérêt par rapport à la morphine ce qui nous a amené à la retenir pour notre étude.

La nalbuphine, seule ou en association, est encore peu connue en équine, c'est pourquoi il convient de vérifier la tolérance des poulains face à cette molécule et de mesurer la qualité de la sédation obtenue. L'association de la romifidine avec la morphine nous servira de référence pour dégager les éventuels avantages et inconvénients de l'utilisation de la nalbuphine.

Notre étude s'inscrit dans le programme pluridisciplinaire ESOAP (Elevage, Statut Ostéo-Articulaire et Performance) mené auprès des éleveurs de Basse-Normandie. La réalisation pratique d'une partie de ce programme nécessite la prise de clichés radiographiques et donc une tranquillisation. Ceci nous offre donc la possibilité de réaliser une étude de terrain sur un grand nombre de poulains.

Tout d'abord, une revue bibliographique fait le point sur les connaissances actuelles des différents mécanismes d'action des  $\alpha 2$  agonistes, des opioïdes et de leur association. Ensuite, les résultats de la manipulation seront exposés. Enfin, une analyse critique de l'étude permettra de conclure sur l'intérêt de l'utilisation de la nalbuphine pour la tranquillisation des poulains.

**PREMIERE PARTIE :  
ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE**

Cette première partie présente un résumé des connaissances actuelles sur la tranquillisation du cheval, technique utilisée quotidiennement par le vétérinaire équin.

## I. OBJECTIFS DE LA TRANQUILLISATION

La sédation a pour but d'immobiliser le cheval et de le rendre indifférent à son environnement. Elle permet ainsi la réalisation d'actes diagnostiques ou thérapeutiques impossibles à pratiquer sur un cheval vigile et préserve alors le confort et la sécurité du patient et du praticien.

Si le protocole utilisé assure, en plus de la sédation, une analgésie suffisante, certaines chirurgies, réalisées habituellement sous anesthésie générale, peuvent alors être envisagées. On évite ainsi le risque anesthésique. En effet, le cheval est un animal lourd qui possède une importante masse viscérale, il tolère donc mal d'être couché, surtout en décubitus dorsal. Ainsi, le taux de mortalité s'élève à 0,9% lors de l'anesthésie générale d'un cheval en bonne santé [18]. (Ce risque est le même pour un poulain dès qu'il passe l'âge d'un mois [43]). De plus, on diminue aussi le coût lié aux molécules utilisées et à l'équipement nécessaire au couchage d'un cheval. Enfin, la durée d'hospitalisation est théoriquement plus courte. En revanche, cette technique complique en général le travail du chirurgien qui est souvent moins à son aise pour opérer.

## II. UNE PREMIERE ETAPE : L'EXAMEN PRE-ANESTHESIQUE

Il convient de réaliser systématiquement un examen pré anesthésique. Il permet de mieux connaître le patient (race, âge, état général, statut cardiovasculaire, caractère...). En effet, un certain nombre de facteurs influencent la réponse à la sédation.

Il existe tout d'abord des facteurs génétiques. L'expérience clinique montre que les races près du sang, plus nerveuses, répondent souvent moins bien à la sédation. A l'inverse, l'effet de la tranquillisation est souvent plus marqué chez les races lourdes [29]. Par ailleurs, une certaine sensibilité individuelle est également notée : 5 à 10% des chevaux ne répondent pas de façon satisfaisante aux  $\alpha 2$ -agonistes.

D'autre part, l'âge de l'animal a également une influence sur la qualité de la sédation. Chez un poulain, principalement jusqu'à trois mois [19], la biotransformation hépatique des médicaments est plus faible que chez un adulte, à cause d'une immaturité de son activité enzymatique. Par conséquent, les effets des sédatifs peuvent être prolongés et leur élimination retardée, ce qui oriente souvent le choix vers un sédatif à courte durée d'action. Chez l'animal âgé, la diminution de l'activité enzymatique et du débit sanguin hépatique s'accompagne d'une baisse des capacités de biotransformation des médicaments.

Enfin, certaines pathologies, surtout celles qui concernent l'atteinte des organes impliqués dans l'élimination des médicaments, à savoir le foie pour la transformation et le rein pour l'excrétion, peuvent modifier la sédation obtenue habituellement [1].

Même si le risque lors d'une tranquillisation apparaît moins important que pour une anesthésie générale, il persiste. L'examen pré-anesthésique permet au praticien d'évaluer le risque de la sédation et de choisir un protocole adapté à la situation.

### III. QUEL SEDATIF CHOISIR ?

Classiquement, quatre familles de produits sont utilisées pour leurs propriétés sédatives ou analgésiques : les neuroleptiques, les benzodiazépines, les  $\alpha 2$ -agonistes et les opioïdes. On les associe fréquemment pour mettre en valeur les effets souhaités tout en limitant les effets néfastes.

La revue bibliographique se limitera aux  $\alpha 2$  agonistes et aux opioïdes ainsi qu'à leur association puisque c'est cette combinaison qui a été utilisée sur les poulains de notre étude de terrain.

#### A. Les agonistes des récepteurs alpha2 adrénergiques

En France, trois  $\alpha 2$  agonistes sont disponibles avec une AMM chez le cheval : la xylazine (Rompun ® et son générique), la détomidine (Domosedan ®) et la romifidine (Sedivet ®). Ce sont les molécules les plus utilisées en anesthésiologie équine car elles possèdent des propriétés à la fois sédatives, analgésiques et myorelaxantes.

##### 1) Mécanisme d'action

Ces molécules ont un effet agoniste sur les récepteurs  $\alpha 2$  adrénergiques centraux, récepteurs situés sur les neurones du bulbe rachidien appartenant au mésencéphale [48].

La stimulation des récepteurs  $\alpha 2$  adrénergiques centraux induit une sédation et une analgésie proportionnelles à la dose administrée [29, 31, 48, 51]. Les degrés de sédation et d'analgésie sont variables d'une molécule à l'autre et dépendent de l'affinité de la molécule pour les différents récepteurs  $\alpha 1$  ou  $\alpha 2$  adrénergiques. En effet, la majorité des  $\alpha 2$  agonistes peut également se lier aux récepteurs  $\alpha 1$  adrénergiques. Cette activation explique certains des effets parfois produits par ces agents comme une excitation, une agitation, une augmentation de l'activité locomotrice et de la vigilance. Ces effets peuvent être particulièrement marqués avec la xylazine, qui est un agent peu spécifique, notamment lorsqu'elle est utilisée à forte dose (4 à 8 mg/kg). Plus une molécule est spécifique des récepteurs  $\alpha 2$  adrénergiques, plus elle aura d'effet sédatif. [29, 48]

##### 2) Etude clinique des $\alpha 2$ -agonistes

###### a. Effets sédatifs

- Mécanisme d'action

La liaison des  $\alpha 2$  agonistes aux récepteurs  $\alpha 2$  adrénergiques dans le système nerveux central inhibe la libération de noradrénaline, neurotransmetteur indispensable à la stimulation du SNC, ce qui induit une sédation. [29, 48].

L'effet produit est dose dépendant jusqu'à un plateau, au-delà duquel une augmentation de la dose induit une prolongation de la sédation et une augmentation des effets secondaires.

- Manifestations externes de la sédation

L'attitude du cheval est caractéristique et se manifeste par un abaissement de la tête, un relâchement des paupières et des lèvres ainsi qu'une ptôse du pénis pour les mâles. Le cheval devient rapidement instable, voire ataxique et se désintéresse de son environnement.

Cependant, il faut rester prudent car il peut réagir brutalement aux stimuli, surtout tactiles, et taper subitement, avec précision et sans retenue. [11, 51, 29, 17].

- Précautions à prendre

Une augmentation du taux de catécholamines endogènes relâchées lors de peur, de stress, d'excitation et de douleur peut interférer avec l'inhibition de la libération de noradrénaline. Il faut donc injecter les  $\alpha_2$  agonistes dans un endroit calme si l'on désire obtenir une sédation fiable. [48].

#### b. Effets analgésiques

L'analgésie est due à la stimulation de plusieurs récepteurs en différentes localisations sur les voies nociceptives, dans la moelle épinière et dans le cerveau. Le mécanisme d'action n'est pas connu précisément [48, 29]. L'utilisation des  $\alpha_2$ -agonistes en clinique a prouvé leurs propriétés analgésiques même s'il est parfois difficile de distinguer l'effet analgésique de l'absence de réponse aux stimuli douloureux provoquée par la sédation [11, 51].

La relation entre la dose administrée et l'effet antalgique suit la même évolution que la sédation, c'est-à-dire une relation dose / effet jusqu'à un plateau. Cependant, la dose nécessaire à l'apparition d'un effet antalgique est plus importante et l'effet plateau est atteint plus rapidement [11, 51]. En général, l'effet analgésique dure moins longtemps que l'effet sédatif [51].

#### c. Effets cardiovasculaires

Les  $\alpha_2$  agonistes entraînent, même à des doses cliniques, des effets indésirables sur l'appareil cardio-vasculaire [29, 30, 48, 51].

- Vasoconstriction initiale et hypertension induite

La stimulation des récepteurs  $\alpha_1$  et  $\alpha_2$  adrénergiques périphériques induit une vasoconstriction, ce qui déclenche une hypertension d'installation rapide (2 à 10 minutes lors d'administration par voie IV), de durée variable (5 à 30 minutes) et semblant dose dépendante [13]. En revanche, l'administration par voie IM n'entraîne pas de phase hypertensive [11].

- Bradycardie et blocs atrio-ventriculaires

En réponse à l'hypertension systémique, une bradycardie réflexe s'installe. La fréquence cardiaque diminue (effet dose-dépendant) et des blocs atrio-ventriculaires du 1<sup>er</sup> et du 2<sup>ème</sup> degrés (BAV) apparaissent fréquemment [29], le plus souvent dans les premières minutes qui suivent l'injection, au moment où la bradycardie est la plus forte [11]. La bradycardie peut se prolonger jusqu'à 120 minutes. L'utilisation des  $\alpha_2$  agonistes entraîne une chute significative du débit cardiaque d'installation rapide (une administration de romifidine à la dose de 40  $\mu\text{g}/\text{kg}$  entraîne une diminution du débit cardiaque de près de 40% pendant 30 minutes). Ensuite, ce dernier revient très lentement à la normale. La diminution du débit cardiaque est principalement due à la bradycardie car le volume d'éjection reste quasiment constant [13].

- Hypotension

Après avoir passé la barrière hémato-encéphalique, les  $\alpha_2$  agonistes se lient aux récepteurs  $\alpha_2$  adrénergiques centraux, ce qui entraîne une diminution de la libération de noradrénaline, elle-même à l'origine d'une baisse du tonus sympathique. Celle-ci, associée à la bradycardie et à la baisse du débit cardiaque, peut entraîner une hypotension qui dure parfois plus de 120 minutes [11, 17, 29, 51].

#### d. Effets respiratoires

Les  $\alpha_2$  agonistes exercent un effet dépresseur sur la respiration occasionnant une bradypnée. L'effet est dose-dépendant [11]. La bradypnée est l'effet le plus courant mais parfois, pour des raisons inconnues, une sévère hyperventilation superficielle apparaît. Elle s'arrête spontanément et pourrait s'expliquer par des mouvements asynchrones des cartilages arythénoïdes.

Les pressions artérielles en oxygène et en dioxyde de carbone semblent peu varier sous l'influence des  $\alpha_2$  agonistes. Cependant, les études s'accordent à dire que la dépression respiratoire entraîne une légère diminution de la PaO<sub>2</sub> et une discrète augmentation de la PaCO<sub>2</sub>. Par contre, selon les agents, les doses et les protocoles choisis, les résultats sont significatifs ou non [12].

Les  $\alpha_2$  agonistes entraînent une relaxation des muscles des naseaux et du larynx et un abaissement de la tête. Ceci peut entraîner une obstruction des voies respiratoires. Ainsi, de nombreux chevaux peuvent développer des bruits inspiratoires au cours de la tranquillisation [2, 29, 45].

Enfin, les  $\alpha_2$  agonistes dépriment le réflexe de toux, ce qui augmente le risque de fausse déglutition [29].

#### e. Autres effets

- Myorelaxation et ataxie

La dose myorelaxante est proche de la dose sédatrice. La myorelaxation est proportionnelle à la dose administrée [24]. La romifidine semble procurer moins d'ataxie que la xylazine et que la détomidine [12].

- Hyperesthésie cutanée

Effet non négligeable, elle peut s'avérer dangereuse, en particulier lorsqu'elle concerne l'arrière main.

- Diminution de la motilité et des sécrétions gastro-intestinales

La dépression est faible mais parfois prolongée [11, 51].

- Augmentation de la diurèse

Elle s'explique de deux façons, par un effet osmotique dû à la glycosurie induite par les  $\alpha_2$  agonistes et par l'inhibition de la sécrétion de vasopressine [11, 29, 51].

- Sudation

- Augmentation de la tonicité utérine, ptôse du pénis

Aucun avortement suite à l'utilisation d'  $\alpha_2$  agonistes n'a été décrit jusqu'à présent chez le cheval [11, 29].

- Piloérection

- Modifications biochimiques

Une hyperglycémie est induite par action directe sur le pancréas, en diminuant la synthèse d'insuline [12, 17, 51]. L'effet dure en moyenne trois heures [29].

L'hématocrite chute en raison d'une diminution de la contraction splénique et d'une hémodilution, suite à l'hypotension d'origine centrale. La concentration en protéines totales diminue aussi par le même mécanisme [29].

### 3) Pharmacocinétique

Les  $\alpha_2$  agonistes sont des molécules très lipophiles, ils diffusent donc rapidement dans les tissus. L'effet maximum est atteint rapidement, en moyenne entre 3 et 5 minutes après administration IV et entre 10 et 15 minutes après administration IM. La durée d'action varie en fonction de la molécule et de la dose utilisées. La demi-vie de la xylazine, administrée par voie IV, est d'environ 45 minutes tandis que celles de la détomidine et de la romifidine sont plus longues. Les  $\alpha_2$  agonistes sont métabolisés dans le foie avant d'être éliminés par voie urinaire [29].

### 4) Utilisation pratique

#### a. Indications

Ces agents apportent à la fois une sédation et, à un degré moindre, une analgésie. Ils facilitent la réalisation de différents actes ou examens sur un animal stressé ou algique [17], notamment en cas de coliques [35]. Les  $\alpha_2$  agonistes peuvent être associés aux opioïdes lorsque l'acte est trop douloureux pour l'animal ou devient dangereux pour le praticien. On obtient alors une sédation-analgésie puissante qui permet la réalisation de chirurgie debout. Enfin, les  $\alpha_2$  agonistes sont également utilisés lors de la prémédication ou lors du réveil après une anesthésie générale [11, 25].

### b. Posologies recommandées

Tableau 1 : Relation dose- effet- durée pour la xylazine, la détomidine et la romifidine en IV d'après [51].

Molécule	Nom déposé	Dose (mg/kg)	Effet	Durée (min)
Xylazine	Rompun® Paxman®	1	Sédation analgésie	30
Détomidine	Domosédan®	0,01	Sédation légère	30
		0,02	Sédation et analgésie	60
		0,04	Sédation et analgésie profondes	120
Romifidine	Sedivet®	0,04	Sédation légère	30
		0,08	Sédation et analgésie	60 à 90
		0,12	Sédation et analgésie profondes	> 180

Il existe des antagonistes spécifiques des récepteurs  $\alpha_2$  adrénergiques. L'atipamézole (Antisedan ®) ne possède une AMM que chez les carnivores domestiques mais il peut être utilisé chez le cheval à la dose de 60 à 120  $\mu\text{g}/\text{kg}$  par voie IV afin d'obtenir une réversion des effets. Cependant, son utilisation en pratique n'est pas recommandée sauf dans le cas d'ataxie sévère où le cheval risque de tomber [51].

### c. Précautions d'emploi

Les  $\alpha_2$  agonistes doivent être utilisés avec précaution sur :

- un animal ataxique
- un animal en état de stress intense
- un animal prédisposé à une obstruction respiratoire haute
- un jeune animal car les  $\alpha_2$  agonistes semblent être plus dépresseurs respiratoires chez ces sujets [29].

Attention, les  $\alpha_2$  agonistes sont inscrits sur la liste des produits dopants.

Il est préférable de les éviter en cas :

- de déshydratation, d'hypovolémie ou d'hypotension
- d'insuffisance cardiaque
- de gestation lors du dernier tiers (même s'ils ne semblent pas abortifs).

Tableau 2 : Avantages et inconvénients des  $\alpha_2$  agonistes d'après [40].

Avantages	Inconvénients
Sédation dose-dépendante Analgésie dose-dépendante Myorelaxation Antagonisable Latence faible Effets prévisibles	Bradycardie et hypotension Dépression respiratoire Ataxie Hyperesthésie des postérieurs Sédation et analgésie avec un effet plateau

Les  $\alpha_2$  agonistes sont des molécules fiables qui présentent de puissantes propriétés sédatives. Ce sont probablement les molécules les plus utilisées pour la sédation chez le cheval. Cependant, leurs effets analgésiques restent limités.

Les effets secondaires induits sont assez bien tolérés par le cheval mais l'hyperesthésie cutanée peut mettre le praticien en situation dangereuse.

## B. Les opioïdes

### 1) Présentation

Les opiacés sont les produits naturels dérivés de l'opium comme la morphine. Le terme opioïde est plus global et s'applique aux peptides opioïdes endogènes et exogènes, naturels ou synthétiques.

Les molécules les plus utilisées actuellement en clinique équine, en France, sont la morphine et le butorphanol. [22,24]

### 2) Mécanisme d'action

L'action des opioïdes s'explique par leur liaison avec les différents récepteurs opioïdes  $\mu$ ,  $\kappa$  et  $\delta$ . La distribution et la densité des récepteurs ne sont pas les mêmes d'une espèce à l'autre, ce qui explique la variabilité des réponses entre deux espèces comme le chien et le cheval [16].

Tableau 3 : Affinité et activité de différents opioïdes sur les récepteurs  $\mu$  et  $\kappa$  d'après [39].

Groupe	Molécule	Récepteur $\mu$	Récepteur $\kappa$
Agoniste $\mu$	Morphine	+++	+
Agoniste $\kappa$	Butorphanol	P	+++
	Nalbuphine	--	++
Antagoniste	Naloxone	---	--

Légende du tableau 3:

+ : agoniste

- : antagoniste

P : agoniste partiel

La morphine est le chef de file des agonistes  $\mu$ , même si elle est aussi agoniste des récepteurs  $\kappa$ .

Le butorphanol est un des agonistes  $\kappa$  dont il est le représentant. Il est également agoniste partiel des récepteurs  $\mu$ , c'est-à-dire que son action sur ces récepteurs est faible (comprise entre 0 et 1). Il s'agit probablement de l'opioïde le plus utilisé chez le cheval. L'AMM pour son utilisation chez le cheval en France est très récente.

La nalbuphine est elle aussi agoniste  $\kappa$  mais, contrairement au butorphanol, c'est un antagoniste des récepteurs  $\mu$ . Elle est donc plus représentative des agonistes du récepteur  $\kappa$ . Cependant, elle est encore très peu utilisée en médecine vétérinaire. Bien que ses effets sur le cheval s'apparentent probablement à ceux du butorphanol, ils sont encore peu connus. La plupart des données utilisées par la suite sont donc tirées de la littérature humaine.

Pour les récepteurs  $\delta$ , aucun agoniste n'est actuellement disponible en clinique. Les effets de la stimulation de ces récepteurs restent encore à préciser.

Tableau 4 : Différents effets de la stimulation des récepteurs  $\mu$ ,  $\kappa$  et  $\delta$  chez le cheval d'après [31].

Type de récepteur	Réponse physiologique			Activité locomotrice
	Analgésie	Respiration	Comportement	
$\mu$	Oui	Dépression	Euphorie, excitation	Augmentée
$\kappa$	Oui	Pas d'effet ou faible dépression	Sédation	Minime
$\delta$	Oui	Dépression	Sédation	Inconnue

### 3) Effets produits par les opioïdes

#### a. Effets analgésiques

Les opioïdes interviennent par plusieurs mécanismes dans la modulation du message nociceptif au niveau central et périphérique.

L'effet analgésique produit est dose-dépendant [33] et il n'existe pas d'effet plateau sauf pour la nalbuphine [44].

La morphine est utilisée chez le cheval à des doses de 0,1mg/kg par voie IV lente (analgésie légère) et jusqu'à 0,6mg/kg. Elle induit alors une analgésie très puissante. Au-delà, des effets secondaires apparaissent et limitent son emploi [28].

Sur le plan pharmacologique, l'activité analgésique du butorphanol est 20 fois plus importante que celle de la morphine [33]. Sur le plan clinique, l'effet antalgique du butorphanol est dose dépendant mais, contrairement à la morphine, seulement jusqu'à un plateau au-delà duquel l'augmentation de la dose n'induit plus une augmentation de l'intensité de l'analgésie. Il en est de même pour la nalbuphine [28]. Chez l'homme, elle ne suffit pas à soulager les douleurs intenses [3,14].

#### b. Effets sédatifs, interaction avec l'activité locomotrice

La morphine aux doses thérapeutiques n'a qu'une faible activité sédatif. Une excitation et une stimulation locomotrice apparaissent lors de l'augmentation des doses. [9, 21, 27, 34]. On peut alors observer des mouvements de contraction, surtout du nez et de la tête, une agitation, des balancements du corps et parfois une marche incontrôlable dans le box [31]. Cette réaction est le principal effet secondaire qui limite l'utilisation de la morphine chez le cheval.

De par son activité agoniste  $\kappa$ , le butorphanol induit une sédation aux doses thérapeutiques. Lors de l'augmentation de la dose, il peut entraîner de la dysphorie [39]. Le butorphanol peut aussi déclencher une stimulation locomotrice mais moins marquée qu'avec les agonistes  $\mu$ . Cette réaction est liée à l'activité agoniste  $\mu$  partielle de la molécule, qui s'exerce préférentiellement aux faibles doses [32, 33].

La nalbuphine ayant un effet antagoniste sur les récepteurs  $\mu$ , elle ne devrait pas être responsable de stimulation [40, 50].

Avec le butorphanol, l'ataxie constitue l'effet locomoteur le plus fréquemment rapporté par les cliniciens. Souvent peu prononcée et toujours transitoire, elle reste plus marquée qu'avec les agonistes  $\mu$ . Elle serait liée à l'interaction du butorphanol avec les récepteurs  $\kappa$  [21, 27, 33]. L'ataxie est donc probablement aussi présente avec la nalbuphine, ce qui semble confirmé dans les études de Taylor *et al.* (1990) et de Reynaud (2006).

### c. Effets sur l'appareil respiratoire

Les agonistes  $\mu$  entraînent une dépression au niveau central (centres respiratoires du tronc cérébral) et au niveau périphérique (récepteurs carotidiens) [39]. Aux doses utilisées, chez le cheval, les agonistes  $\mu$  sont peu déprimeurs [28, 29, 51]. Cependant, la dépression respiratoire est dose dépendante et ne possède pas d'effet plateau. A des doses plus élevées, elle peut mener à une hypoventilation prononcée [29, 30, 31]. De plus, sur un cheval déjà tranquilisé, l'effet déprimeur respiratoire est à prendre en compte avant toute administration de morphine [29].

Le butorphanol n'exerce qu'une très faible action dépressive sur l'appareil respiratoire. Il constitue un agent sûr d'utilisation [47].

La nalbuphine aux doses thérapeutiques déprime très faiblement la respiration. De plus, chez l'homme, contrairement à la morphine, il existe un effet plateau [23]. Sur les quelques études réalisées chez le cheval, l'association d'un  $\alpha 2$ -agoniste et de la nalbuphine ne pose pas de problème de dépression respiratoire [40, 50].

Par ailleurs, les opioïdes possèdent aux doses thérapeutiques des propriétés antitussives. Ils prédisposent ainsi à une accumulation de sécrétions ou de mucus dans la trachée. Il convient donc d'y prêter attention chez des chevaux présentant des troubles respiratoires [29], surtout avec le butorphanol qui possède un effet antitussif marqué chez les équidés [33, 44].

### d. Effets sur l'appareil cardiovasculaire

Les résultats sont variables d'une étude à l'autre mais l'administration d'opioïdes semble exercer peu de perturbations sur l'appareil cardiovasculaire [3, 30, 31, 44]. Lorsqu'il y a des modifications, elles sont transitoires et sans incidence clinique [33]. Néanmoins, il convient de rester prudent et d'injecter le produit en intraveineuse lente, au moins pour la morphine [26].

#### e. Effets sur le transit

La morphine provoque parfois une diminution de la motilité gastro-intestinale et augmenterait ainsi le risque d'iléus et d'impaction du côlon [51]. Cette action est due essentiellement à l'activation des récepteurs  $\mu$  [3].

Le butorphanol à dose équianalgésique avec la morphine exerce moins de un dixième de l'activité de cette dernière sur le transit [29, 33].

Chez l'homme, la nalbuphine aux doses thérapeutiques ne modifie ni les sécrétions ni la motilité intestinale [39].

#### 4) Pharmacocinétique

Le métabolisme des opioïdes n'a pas été complètement déterminé chez le cheval. Les agonistes  $\mu$  et  $\kappa$  sont métabolisés majoritairement par le foie et leurs métabolites sont éliminés par l'urine [29].

L'élimination de la morphine est longue : elle est détectable 48 h dans le sang et jusqu'à 6 jours dans les urines après une injection intraveineuse à la dose de 0,1mg/kg [26]. A ce jour, aucune étude pharmacologique n'est disponible chez le cheval que ce soit pour le butorphanol ou pour la nalbuphine.

Les opioïdes traversent la barrière placentaire et sont également retrouvés dans le lait. Leur usage est donc à faire avec précaution chez les juments en gestation ou en lactation.

#### 5) Application pratique

##### a. Indications

Les opioïdes sont des analgésiques puissants. Ils sont surtout utilisés pour gérer la douleur per ou post-opératoire ainsi qu'en association avec les  $\alpha_2$  agonistes afin d'obtenir une sédation-analgésie puissante. Ils permettent alors la réalisation de chirurgie debout.

Chez l'homme, la nalbuphine est utilisée pour soulager la douleur chez l'enfant et lors de l'accouchement. En effet, la dépression respiratoire étant limitée, les risques encourus sont moindres pour le nouveau né. Par ailleurs, elle sert également à antagoniser partiellement les effets secondaires des agonistes  $\mu$  tout en conservant une analgésie.

## b. Posologie

Chez le cheval, ces molécules sont utilisées le plus souvent par voie intraveineuse aux doses suivantes.

<p><b>Morphine : 0,1 à 0,6 mg/kg injection lente</b> ([26, 28])</p> <p><b>Butorphanol : 0,01 à 0,5 mg/kg</b> ([278, 29, 33])</p> <p><b>Nalbuphine : 0,1 à 0,3 mg/kg*</b> ([40, 50])</p>
---

\* Ces données sont proposées en se fondant sur les posologies humaines et sur les quelques études réalisées sur les chevaux. Taylor *et al.* ont utilisé la nalbuphine jusqu'à 0,3 mg/kg en association avec la détomidine dans leur étude de la sédation sans stimulation douloureuse mais leurs sujets sont des poneys qui nécessiteraient une posologie un peu plus élevée. Afin d'antagoniser les effets de ces molécules, la naloxone peut être utilisée à la dose de 0,005 à 0,02 mg/kg par voie IV.

## c. Précautions d'emploi

L'injection d'opioïdes et notamment de morphine doit être réalisée uniquement sur un cheval calme.

Les opioïdes doivent être administrés avec précaution lors du dernier tiers de gestation ou pendant l'allaitement (en l'absence de données suffisamment pertinentes en clinique, il est déconseillé d'utiliser la nalbuphine pendant la gestation).

Chez un cheval ataxique, la dose devra être diminuée, en particulier avec les agonistes du récepteur  $\kappa$ .

Lors de l'utilisation de la morphine, la dépression respiratoire est à prendre en compte sur un animal sédaté ou anesthésié. Le dosage devra alors être adapté.

En l'absence de données pharmacocinétiques, il est recommandé de rester prudent quant à leur usage avant une épreuve officielle.

Tableau 5: Comparaison des différents opioïdes

	<b>Morphine</b>	<b>Butorphanol</b>	<b>Nalbuphine</b>
<b>Classe pharmacologique</b>	Agoniste $\mu$	Agoniste $\kappa$ et agoniste partiel $\mu$	Agoniste $\kappa$ et antagoniste $\mu$
<b>Analgésie</b>	Effet dose-dépendant	Effet dose-dépendant avec plafond	Effet dose dépendant avec plafond
<b>Sédation</b>	Modérée avec parfois excitation	Modérée	Modérée
<b>Effets locomoteurs</b>	Stimulation majeure Plafonnement aux doses toxiques	Stimulation mineure Ataxie	A priori : Pas de stimulation Ataxie
<b>Effets cardiovasculaires</b>	Peu d'effets	Peu d'effets	Peu d'effets
<b>Effets respiratoires</b>	Dépression aux doses élevées et sous anesthésie générale Effet dose dépendant	Dépression aux doses élevées	Dépression aux doses élevées Effet plafond
<b>Effets digestifs</b>	Diminution du transit et des sécrétions aux doses élevées	Peu d'effet même aux doses élevées	Peu d'effet (chez l'homme)
<b>Dépendance et tolérance chez l'homme</b>	Elevées	Modérées	Modérées
<b>Situation législative</b>	AMM humaine mais pas d'AMM vétérinaire Usage contrôlé (Stupéfiant)	AMM cheval disponible en France depuis peu	AMM humaine mais pas d'AMM vétérinaire Usage non contrôlé (Classe I)
<b>Doses recommandées</b>	0,1 à 0,6 mg/kg	0,01 à 0,5 mg/kg	0,1 à 0,3 mg/kg
<b>Coût</b>	Le moins cher	Le plus cher	Intermédiaire

Les opioïdes possèdent des effets analgésiques puissants. Ils sont cependant rarement utilisés seuls en raison de leurs effets secondaires, notamment la stimulation locomotrice produite par les agonistes  $\mu$ .

Les effets de la nalbuphine sont encore peu décrits chez le cheval mais devraient s'apparenter à ceux du butorphanol.

## IV. ASSOCIATION DE MOLECULES

### A. Principe

L'association de différents principes actifs présente plusieurs intérêts. Elle permet, d'une part, de combiner des effets complémentaires. D'autre part, pour un même effet, les molécules peuvent avoir une action additive ou mieux synergique. Enfin, en associant les agents, on peut alors réduire leur dose et diminuer ainsi l'impact des effets secondaires propres à chaque principe actif.

### B. Différents protocoles utilisés

De nombreuses associations sont utilisées couramment en pratique. C'est souvent l'expérience du praticien qui gouverne le choix du protocole. Trois grandes catégories d'association peuvent être dégagées :

- $\alpha 2$  agonistes + opioïdes : romifidine + morphine ou romifidine + nalbuphine par exemple.
  - Sédation puissante, analgésie puissante
- Neuroleptique +  $\alpha 2$  agonistes : acépromazine + xylazine par exemple.
  - Sédation puissante, analgésie limitée
- Neuroleptique +  $\alpha 2$  agonistes + Opioïdes : acépromazine + détomidine + butorphanol par exemple.
  - Sédation excellente, analgésie excellente, longue durée d'action

Tableau 6 : Quelques associations utilisées par voie intraveineuse chez le cheval d'après [5, 24, 51]

Neuroleptique	$\alpha 2$ agoniste	Opiöide	Commentaires
Acépromazine 0,03mg/kg	Xylazine 0,5mg/kg		Sédation puissante Analgésie limitée
	Détomidine 0,01-0,015mg/kg		
	Romifidine 0,04-0,08mg/kg		
Acépromazine 0,05mg/kg		Butorphanol 0,02-0,04mg/kg	Sédation limitée Analgésie limitée
	Xylazine 0,5-1mg/kg	Butorphanol 0,02mg/kg	Sédation puissante Analgésie puissante
	Détomidine 0,01-0,015mg/kg		
	Romifidine 0,04-0,08mg/kg		
	Xylazine 0,5-1,1mg/kg	Morphine 0,1-0,6mg/kg	
Acépromazine 0,03mg/kg	Détomidine 0,01mg/kg Romifidine 0,01mg/kg	Butorphanol 0,02mg/kg Morphine 0,1-0,12mg/kg	Sédation excellente Analgésie excellente Longue durée d'action

### C. Cas particulier de l'association $\alpha 2$ -agonistes/opiöides

#### 1) Avantages

Cette combinaison apparaît comme synergique, c'est-à-dire que la sédation et l'analgésie produites par l'association sont plus marquées que la somme des effets de chaque produit utilisé seul aux mêmes doses [3, 5, 22].

Il faut préciser que l'effet analgésique se dissipe plus rapidement que l'effet sédatif (environ deux fois plus vite). Il convient alors d'utiliser des anesthésiques locaux ou d'autres agents anesthésiques pour des chirurgies debout [48].

Certains effets secondaires sont limités par l'utilisation de cette association. Les  $\alpha 2$  agonistes limitent les effets de type excitation engendrés par les opiöides agonistes du récepteur  $\mu$  comme la morphine [34]. Comme ces effets apparaissent rapidement après l'administration intraveineuse de l'opiöide, il est recommandé d'attendre l'apparition des effets des  $\alpha 2$  agonistes avant l'injection de l'opiöide, par exemple, 5 à 10 minutes pour la xylazine [5]. Néanmoins, plusieurs études [4, 41, 42] montrent que l'injection simultanée des deux molécules est possible. Enfin il convient de choisir deux molécules qui ont environ la même durée d'action car parfois, si l' $\alpha 2$  n'agit plus, une stimulation pourrait alors apparaître.

Les opiöides diminuent l'hyperesthésie provoquée par les  $\alpha 2$  agonistes et réduisent alors les réactions inattendues et les coups de pied [29].

La diminution des posologies permet de limiter les effets secondaires et notamment les répercussions cardiovasculaires des  $\alpha 2$  agonistes.

Enfin, la combinaison  $\alpha 2$  agonistes / opioïdes offre l'avantage d'être antagonisable en utilisant l'atipamézole pour les  $\alpha 2$  agonistes et la naloxone pour les opioïdes [7, 50, 51].

## 2) Inconvénients

Parfois, ce sont les effets secondaires qui sont potentialisés, notamment la dépression respiratoire et l'ataxie. Les  $\alpha 2$  agonistes potentialisent la dépression respiratoire engendrée par l'emploi d'opioïdes, surtout avec les agonistes  $\mu$ . Cependant, cet effet a peu d'incidence clinique tant que l'animal sédaté est exempt de gêne respiratoire. De plus, l'ataxie qui apparaît lors de l'injection d' $\alpha 2$  agonistes peut être plus marquée, surtout lorsque l'opioïde utilisé est un agoniste  $\kappa$  [7].

L'association des $\alpha 2$ agonistes et des opioïdes permet d'assurer une sédation et une analgésie de qualité tout en diminuant les effets secondaires produits.
---

**DEUXIEME PARTIE :  
ETUDE EXPERIMENTALE**

# Chapitre 1 :

## MATERIEL ET METHODES

Maintenant que les connaissances actuelles sur l'association des  $\alpha 2$  agonistes avec les opioïdes ont été exposées, l'étude de terrain va pouvoir être détaillée.

### I. OBJECTIFS ET MISE EN PLACE DE L'ETUDE EXPERIMENTALE

#### A. Objectifs

Il s'agit d'une étude prospective dont l'objectif est de comparer, en aveugle, deux protocoles de sédation chez le poulain : l'association romifidine/morphine, déjà décrite dans la thèse de Mélanie Poirel (2004), et celle de la romifidine avec la nalbuphine, peu utilisée chez le cheval et encore jamais testée sur le poulain. L'étude expérimentale porte sur la réponse des poulains à la sédation lors de la réalisation des radiographies mais aussi sur les effets secondaires liés à l'administration des différentes molécules. On cherchera ensuite à mettre en évidence les éventuels avantages et inconvénients de l'utilisation de la nalbuphine par rapport à celle de la morphine, mieux connue et pouvant servir de référence.

#### B. Choix des poulains

L'étude concerne 128 poulains, appartenant à 13 haras de la région Basse Normandie. Elle est menée dans le cadre du programme ESOAP « Elevage, Statut Ostéo-articulaire et Performance ».

Le programme ESOAP a pour but de mieux cerner les conditions environnementales des élevages, de quantifier la croissance des produits et d'apprécier le statut radiographique des membres des poulains, afin d'identifier les facteurs de risque pouvant conduire à l'apparition d'affections ostéo-articulaires du jeune cheval (AOAJ). En effet, les AOAJ sont une cause majeure de boiterie chez le cheval en cours d'exploitation sportive et induisent des pertes économiques substantielles pour l'industrie des courses et du cheval de sport.

Deux séries de radiographies comprenant dix clichés selon le protocole décrit par Denoix et Valette (2001) sont réalisées sur chaque individu : une première lorsqu'il est encore foal, puis une seconde à l'âge de 18 mois. Chaque examen radiologique nécessite au préalable une sédation, offrant ainsi l'opportunité de réaliser une étude de terrain sur un grand nombre de poulains.

Pour quatre poulains, la sédation n'a pas été suffisante. Un ajout de sédatif (dose supplémentaire de romifidine ou acépromazine) a donc été nécessaire afin de garantir le bon déroulement des radiographies. Le protocole expérimental n'étant pas respecté pour ces poulains, ils ont été exclus de l'étude qui porte donc réellement sur 124 sujets.

## C. Choix du protocole

### 1) Romifidine/morphine

Nous avons retenu la posologie proposée dans la thèse de Mélanie Poirel (2004) pour les poulains sevrés et réactifs.

44µg/kg de romifidine soit 0,5mL/100kg de Sédivet ®  
0,1mg/kg de morphine soit 0,5mL/100kg de Chlorhydrate de Morphine 2% (ampoule de 20mg)  
0,5mL/kg de NaCl 0,9%

Remarque : pour un même poids, le volume de morphine à utiliser est plus petit que celui de nalbuphine. Afin que l'étude soit faite « en aveugle », la concentration de morphine est ramenée à 1% en la diluant avec du NaCl à 0,9%. Le volume à injecter est alors le même, quelque soit le morphinique.

### 2) Romifidine/nalbuphine

Pour l'association romifidine/nalbuphine, peu d'études ont été menées chez le cheval et aucune ne porte sur le poulain. Le choix des posologies a tenu compte de la posologie utilisée chez l'humain, de la dose considérée comme équivalant à celle retenue pour la morphine et des rares études menées chez le cheval, notamment celle de Fabrice Reynaud (2006).

44µg/kg de romifidine soit 0,5mL/100kg de Sédivet ®  
0,1mg/kg de nalbuphine soit 1mL/100kg de Nalbuphine 1% Renaudin®

## D. Feuille d'évaluation

Une feuille d'évaluation est utilisée dans le but d'évaluer de manière standardisée :

- le comportement du poulain avant la tranquillisation,
- les effets de la sédation sur ce poulain, tant sur le plan du comportement que sur le plan clinique (appareil cardiovasculaire),
- les effets indésirables (ceux dus à la romifidine et à la morphine sont connus et mesurés mais on note également l'apparition éventuelle d'autres effets secondaires).

Ces observations sont soit directement mesurées (fréquence cardiaque, poids,...) soit évaluées à l'aide du code suivant :

0= absent ou très facile

1= faible ou assez facile

2= modéré ou un peu difficile

3= fort ou très difficile

La rapidité d'utilisation est un critère important pour l'équipe car l'étude de la sédation se superpose à la réalisation du protocole radiographique, qui requiert une certaine disponibilité des manipulateurs.

Cette feuille a été établie avec le laboratoire Boehringer, à partir de son fichier des essais cliniques de la romifidine, pour l'étude de Mélanie Poirel en 2004 portant sur l'association romifidine/morphine chez les poulains. Elle a ensuite été remaniée pour la même étude réalisée cette fois sur les yearlings. Cette feuille a donc fait ses preuves précédemment c'est pourquoi nous l'avons réutilisée. Un exemplaire est fourni en annexe.

## II. DEFINITION DES PARAMETRES ETUDIES

### A. Identification du poulain

Sont notés :

- le nom de l'animal et le nom du haras : il s'agit en fait du nom de la mère car les noms des poulains sont choisis plus tard.
- le sexe : mâle ou femelle.
- la race : selle français, pur sang ou trotteur français.
- l'âge (en jours)
- le poids (en kg) : il est déterminé avec précision le jour de l'examen. Le poulain est pesé sur une balance électronique. A cette occasion, on mesure aussi le temps (en secondes) nécessaire pour monter sur la balance et le nombre d'essais requis, ce qui donne une première idée du comportement du poulain. Parfois, la pesée est impossible (poulain trop vif) et une estimation est alors nécessaire grâce aux tables de l'INRA et à l'expérience de l'opérateur.
- l'état général : bon, moyen ou médiocre. Ce paramètre est évalué par l'opérateur.
- l'habitude des manipulations : très manipulé, occasionnellement manipulé ou pas manipulé. Ce paramètre est précisé par la personne qui s'occupe du poulain au haras.

### B. Evaluation du comportement du poulain avant sédation

- La réalisation de l'auscultation et de l'injection de romifidine s'évalue selon quatre catégories : facile avec contention minimale, facile après habituation, bonne contention nécessaire et difficile. Les réactions du poulain lors de l'auscultation (examen clinique avant toute sédation) et lors de l'injection de romifidine renseignent sur son comportement. Ces deux paramètres reposent sur l'expérience clinique de l'opérateur. L'examen et l'injection ont toujours été réalisés par la même personne expérimentée.
- L'examen locomoteur se passe à l'extérieur. Présentés en mouvement, en ligne droite, les poulains sont filmés de face, de dos et de profil. Suivant leur âge et les habitudes de l'élevage, ils sont présentés en main ou en liberté, seuls ou avec leur mère. On note également le caractère des poulains (indépendants ou proches de leur mère pour les poulains non sevrés) ainsi que les allures qu'ils prennent (pas, trot ou galop).

## C. Réalisation de la sédation

Deux injections distinctes de sédatifs sont réalisées par voie intraveineuse. La romifidine est injectée en premier et le morphinique (morphine ou nalbuphine) environ cinq minutes plus tard.

Les doses à injecter sont calculées en fonction du poids.

L'heure de chaque injection est notée.

Le premier signe de sédation après l'injection de romifidine est également rapporté par l'opérateur.

C'est une personne autre que l'opérateur qui prépare la seringue de morphinique. Elle complète, si besoin, avec du sérum physiologique de manière à ce que le volume à injecter soit le même, quelque soit le produit utilisé. De plus, les deux substances sont incolores. Ainsi, l'opérateur ne connaît pas la nature de l'injection.

## D. Réponse clinique à la sédation

Trois examens cliniques du poulain sont réalisés: avant l'injection de romifidine (afin d'avoir les valeurs de référence pour le poulain en question) puis, juste après l'injection du morphinique et enfin, après la réalisation des dix clichés radiographiques.

Il comprend :

- un examen de l'appareil cardiovasculaire : la fréquence cardiaque est mesurée. De plus, l'opérateur expérimenté évalue alors la présence ou non d'arythmie.  
0= auscultation normale  
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.
- un examen de l'appareil respiratoire : la fréquence respiratoire est mesurée et la présence de sifflements inspiratoires est recherchée.  
0= absence de sifflement  
1= faibles sifflements  
2= sifflements modérés  
3= sifflements forts
- une auscultation des quatre cadrans abdominaux : le transit est évalué par l'intensité des bruits abdominaux et qualifié de normal, diminué ou absent.

En même temps que chacun des examens cliniques, l'opérateur note également l'effet de la sédation sur le comportement du poulain. Il apprécie alors la vigilance, la difficulté à mobiliser et à manipuler le poulain ainsi que sa réponse aux stimuli tactiles, visuels et auditifs. La difficulté à la manipulation est également évaluée lors de l'injection du morphinique, lors des mesures du poulain (périmètre thoracique et hauteur au garrot) et lors de chaque radiographie.

Enfin, l'opérateur recherche également la présence des effets secondaires déjà connus comme l'ataxie, la sudation, la pilo-érection et la rigidité musculaire.

Pour chacun de ces paramètres, une note est attribuée de 0 à 3 pour quantifier les effets observés ou pour qualifier la réalisation pratique.

0= absent ou très facile

1= faible ou assez facile

2= modéré ou un peu difficile

3= fort ou très difficile

## E. Appréciation globale de la sédation

Il est noté si une éventuelle prémédication est employée. Le produit alors utilisé est de l'acépromazine (ACP).

Pour chaque étape, l'opérateur note s'il a utilisé un ou plusieurs moyens de contention supplémentaires. Il indique 0 s'il n'en a pas eu besoin et 1, 2 ou 3 selon la méthode employée (par exemple = 1 s'il ne se sert que du tord nez, 2 s'il prend la queue en plus).

Un complément de sédation peut s'avérer nécessaire lorsque la sédation classique est insuffisante. La nouvelle dose de romifidine et l'heure de son administration sont alors notées.

L'opérateur note également s'il observe (O) ou non (N) un effet indésirable (critère appelé tolérance dans la grille d'évaluation). Si oui, il le précise en quelques mots.

Enfin, l'appréciation globale de la sédation est une synthèse de la grille d'évaluation. Elle est qualifiée d'excellente (E), de correcte (C), de passable (P) ou d'insuffisante (I).

Par ailleurs, l'opérateur est libre de noter tout événement particulier ou inhabituel, non évalué dans la grille, afin de compléter les informations recueillies.

### III. REALISATION PRATIQUE

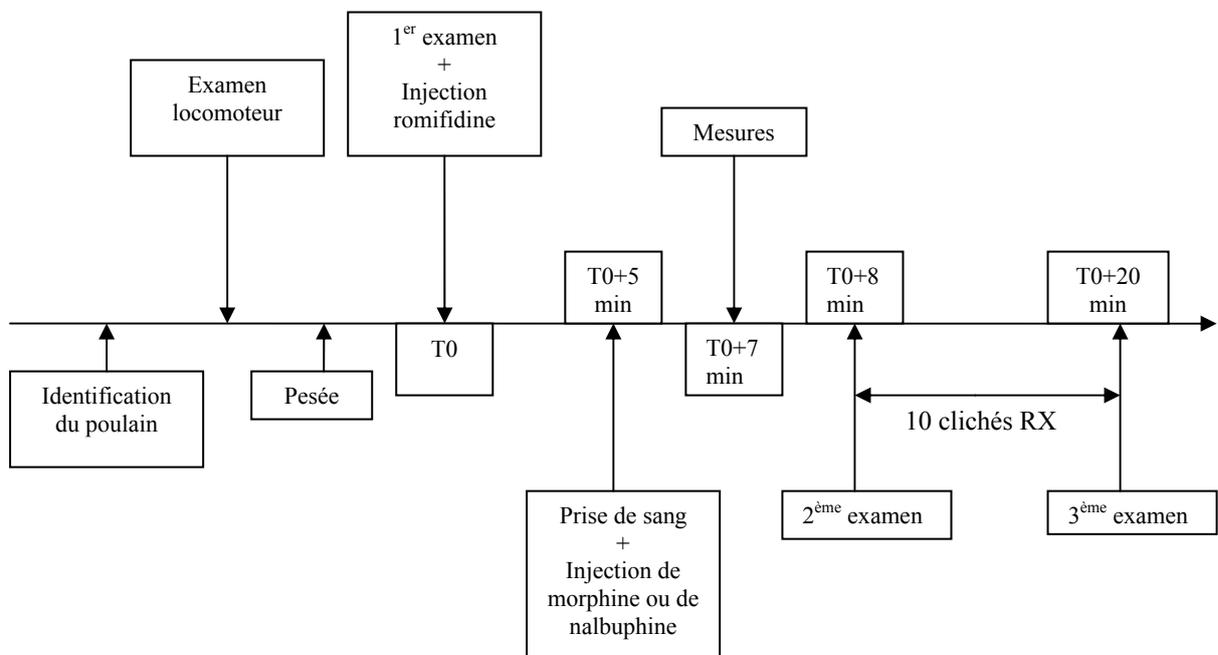
L'équipe du Dr ROBERT se déplace dans chaque haras avec le matériel nécessaire à la mise en œuvre du protocole : caméra vidéo, toise, mètre ruban, balance électronique, seringues et aiguilles, sédatifs, appareil radiographique portable et cassettes.

Mis à part l'examen locomoteur, le reste du protocole est réalisé dans un endroit calme et sombre.

Afin de ne pas biaiser les observations, l'opérateur ne sait à aucun moment de l'expérience quel morphinique est utilisé.

La prise de sang et les mesures sont effectuées dans le cadre du programme ESOAP.

Figure 1 : Les différentes étapes du protocole.



## IV. TRAITEMENT DES DONNEES

### A. Population étudiée

Dans le cadre du protocole ESOAP, un certain nombre de poulains issus d'élevages de Basse Normandie sont retenus pour l'étude. Au sein de chaque élevage, le choix des poulains ne se fait pas de manière aléatoire mais respecte un certain nombre de critères (nombre total de poulains de l'élevage, poulinière déjà retenue dans une étude antérieure etc...). Ces poulains sont répartis en deux groupes, de manière à avoir deux lots homogènes, au moins pour les données zootechniques. Sur les 128 poulains, le groupe morphine en compte 63, contre 65 pour le groupe nalbuphine.

Certains poulains ont reçu soit une dose d'acépromazine, soit une injection supplémentaire de romifidine. Le protocole n'étant pas respecté, ces poulains ont été exclus de l'étude. Les résultats les concernant sont cependant décrits dans un paragraphe à part.

Au final, le groupe morphine regroupe donc 60 poulains tandis que le lot nalbuphine en compte 64.

### B. Analyse statistique

Le principe utilisé est de réfuter, à l'aide d'un test statistique, une hypothèse nulle  $H_0$  d'égalité des variables au profit d'une hypothèse d'effet du traitement,  $H_1$ . Nous avons choisi un risque d'erreur de 5%. Quand  $p \leq 0,05$ , on rejette  $H_0$  pour valider  $H_1$ , c'est-à-dire que cliniquement, il y a un effet lot ou un effet temps. Une autre façon d'expliquer consiste à dire qu'à chaque que l'on va trouver une différence significative entre deux lots ou entre deux instants, on émettra l'hypothèse que cette différence est lié au traitement et non aux fluctuations d'échantillonnage, avec un risque d'erreur de 5%.

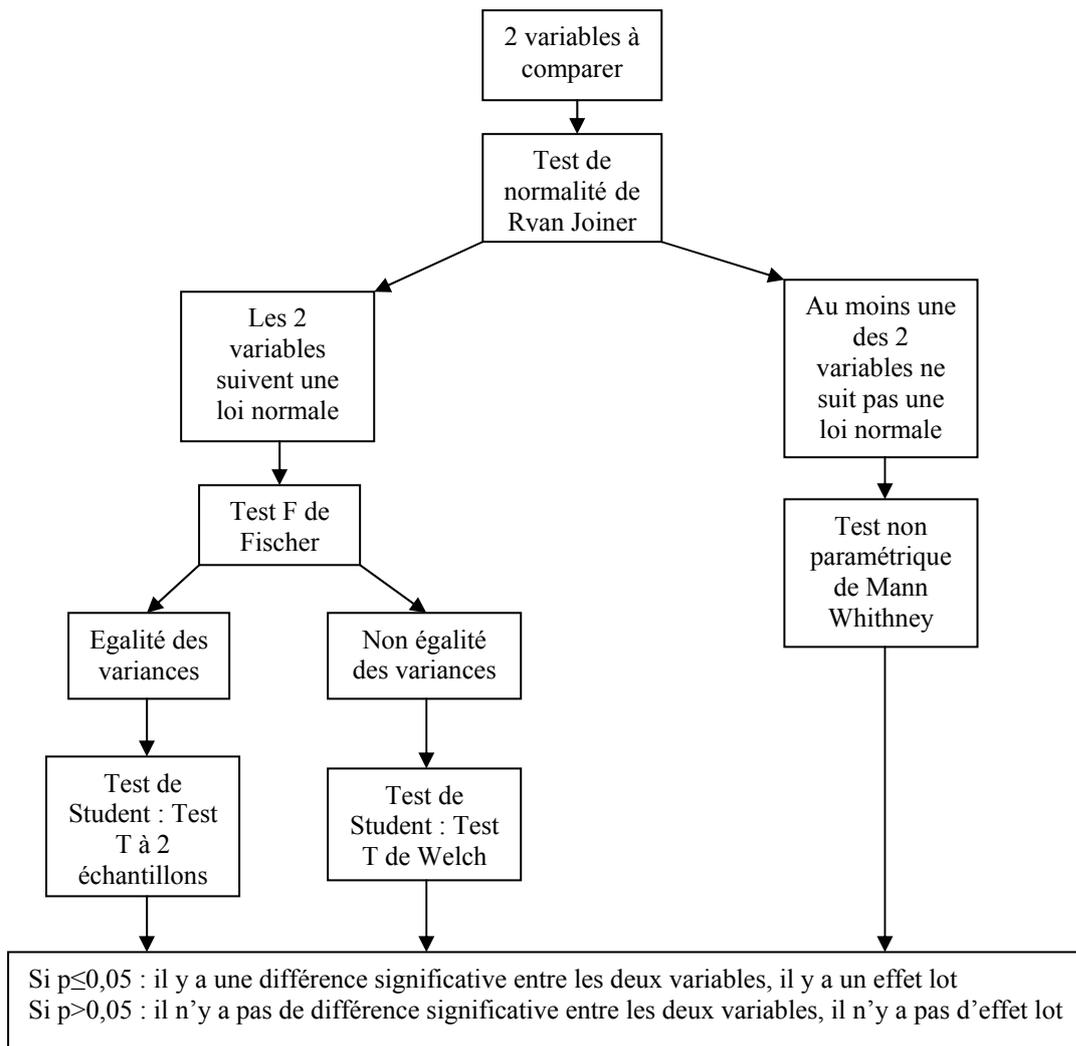
Le logiciel utilisé pour le traitement des données est Minitab version 13.

Les comparaisons des variables qualitatives sont réalisées à l'aide d'un test du Chi-deux ( $X^2$ ). Lorsque les effectifs sont compris entre 1 et 5, des regroupements entre certaines catégories sont parfois réalisés. Sinon, la correction de Yates est appliquée en utilisant alors le logiciel VisualStat (cette fonction n'est pas disponible dans Minitab version 13).

Plusieurs tests ont été utilisés pour les variables quantitatives.

- Comparaison entre les deux lots à un instant T donné (« effet lot » : figure 2).  
 Quand la distribution suit, dans les deux lots, une loi normale d'après le test de Ryan-Joiner, nous avons appliqué le test de Fischer (F) pour voir s'il y avait égalité des variances puis le test de Student (test T à deux échantillons ou test T de Welch suivant le résultat) noté S afin de mettre en évidence une différence significative entre les deux lots.  
 Quand la distribution ne suit pas une loi normale dans au moins un des deux lots, nous avons utilisé le test non paramétrique de Mann-Whitney (MW).

Figure 2 : Démarche statistique lors de recherche d'un « effet lot »

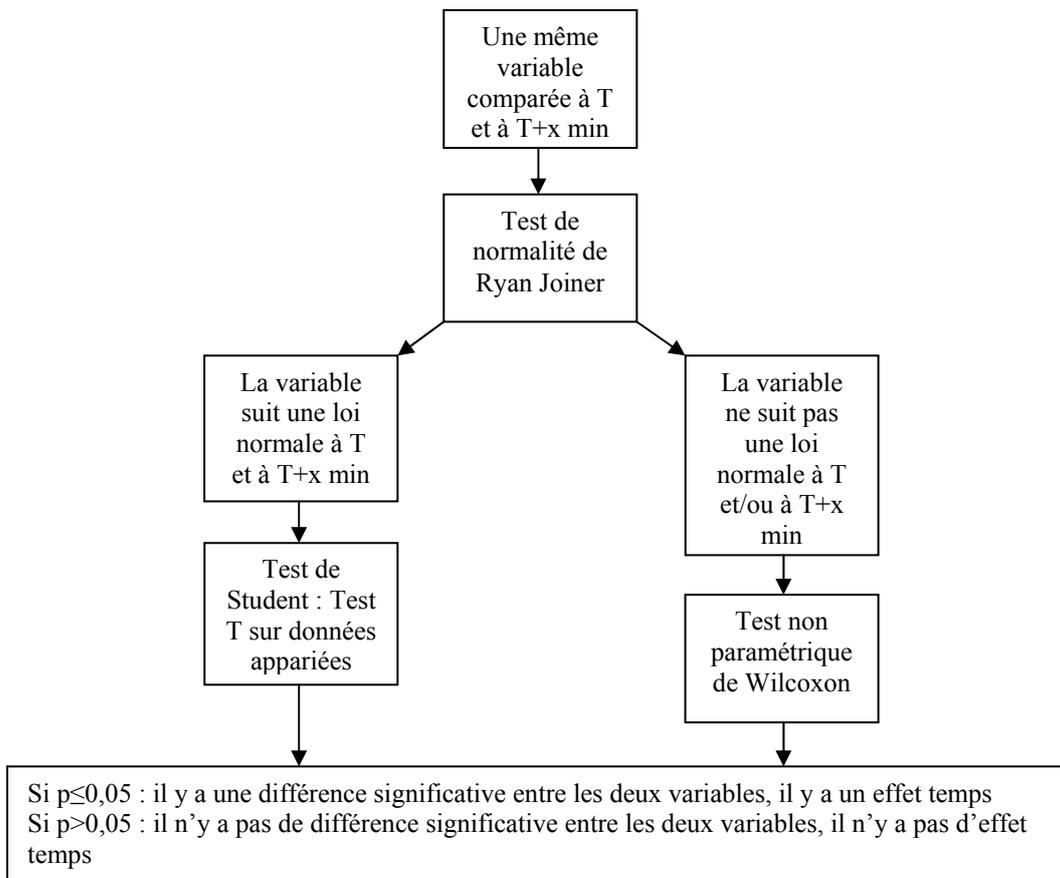


- Evolution d'un même lot entre deux instants T (« effet temps » : figure 3)

Quand la variable suit une loi normale aux deux instants T, le test de Student (test T sur données appariées) noté T est utilisé afin de préciser si l'évolution dans le temps est significative.

Quand la variable ne suit pas une loi normale à au moins un des instants T, le test non paramétrique de Wilcoxon (W) est alors choisi pour démontrer l'existence ou non d'un effet temps.

Figure 3 : Démarche statistique lors de recherche d'un « effet temps »



On rappelle donc que si  $p \leq 0,05$  pour :

- F : il n'y a pas égalité des variances. Cela signifie que la dispersion des données des deux séries par rapport à la moyenne est différente. Cliniquement, on peut conclure que les résultats d'une série sont plus irréguliers que celui d'une autre série. Le test utilisé pour comparer les données doit en tenir compte (correction de Welch).
- S ou MW : il existe un effet lot
- T ou W : il existe un effet temps.

## C. Présentation des résultats

### 1) Tableau

Dans un souci de synthèse, les résultats ont été présentés dans des tableaux dont la mise en forme est expliquée ci dessous.

Exemple :

	Lot	Valeurs	Effet lot	Effet temps	
FC0	Morphine	...	MW	<b>M : Wp ≤ 0,01</b>	= Effet temps entre T0 et T8
	Nalbuphine	...		<b>N : Tp ≤ 0,01</b>	
FC8	Morphine	...	F puis S	<b>M : Tp ≤ 0,01</b>	= Effet temps entre T8 et T20
	Nalbuphine	...		<b>N : Tp ≤ 0,01</b>	
FC20	Morphine	...	F puis S	<b>M : Wp ≤ 0,01</b>	= Effet temps entre T0 et T20
	Nalbuphine	...		<b>N : Tp ≤ 0,01</b>	

Dans la colonne « effet lot », on a noté le ou les test(s) utilisés pour comparer les deux lots à un instant T.

Dans la colonne « effet temps », on a recherché les « effets temps », d'une part, entre Tx et Tx+1 et, d'autre part, entre T0 et Tx. Dans ces cases, il y a toujours deux lignes car l'effet temps est recherché pour chacun des deux lots (Morphine et Nalbuphine). Le test statistique utilisé est à nouveau précisé.

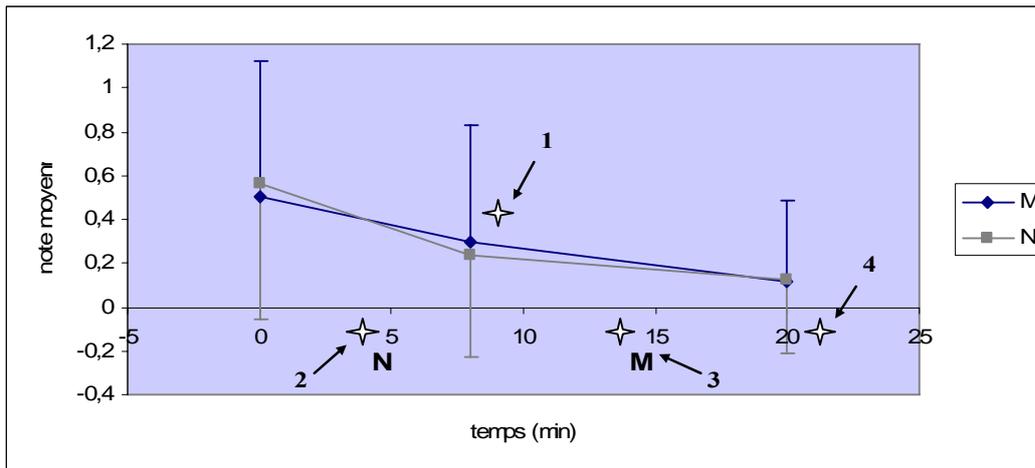
Lorsque le test est significatif (c'est-à-dire que  $p \leq 0,05$ ), le test est surligné en gras et le fond de la case est grisé. Lorsque la valeur de p est comprise entre 0,06 et 0,1, cela est noté gras et entre parenthèses.

### 2) Graphique

Pour les représentations graphiques, le code utilisé est le suivant:

- Le fond du graphe est grisé lorsqu'il existe un effet lot.
- Un astérisque est placé sur le graphe à côté des points où il y a un effet lot.
- Un astérisque est placé sous l'axe des abscisses quand il existe un effet temps :
  - entre 0 et 8 pour un effet temps entre T0 et T8,
  - entre 8 et 20 pour un effet temps entre T8 et T20,
  - après 20, pour un effet temps entre T0 et T20.
- Une lettre majuscule précise le groupe concerné quand l'effet temps n'est valable que pour un groupe

Par exemple :



Pour ce graphe, il existe :

- 1 : Un effet lot à T8
- 2 : Un effet temps entre T0 et T8 pour le groupe nalbuphine
- 3 : Un effet temps entre T8 et T20 pour les deux groupes
- 4 : Un effet temps entre T0 et T20 pour les deux groupes

## Chapitre 2 : RESULTATS

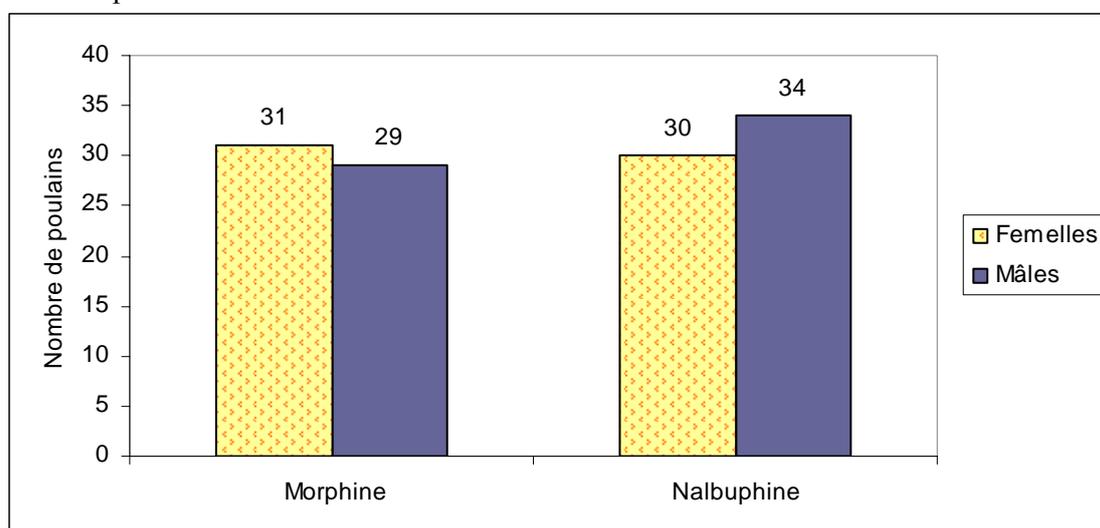
### I. ETUDE DES DEUX LOTS

#### A. Sexe

Tableau 7 : Répartition des sexes dans les deux lots

	Morphine	Nalbuphine
Femelles	31	30
Mâles	29	34
Total	60	64

Figure 4 : Répartition des sexes dans les deux lots



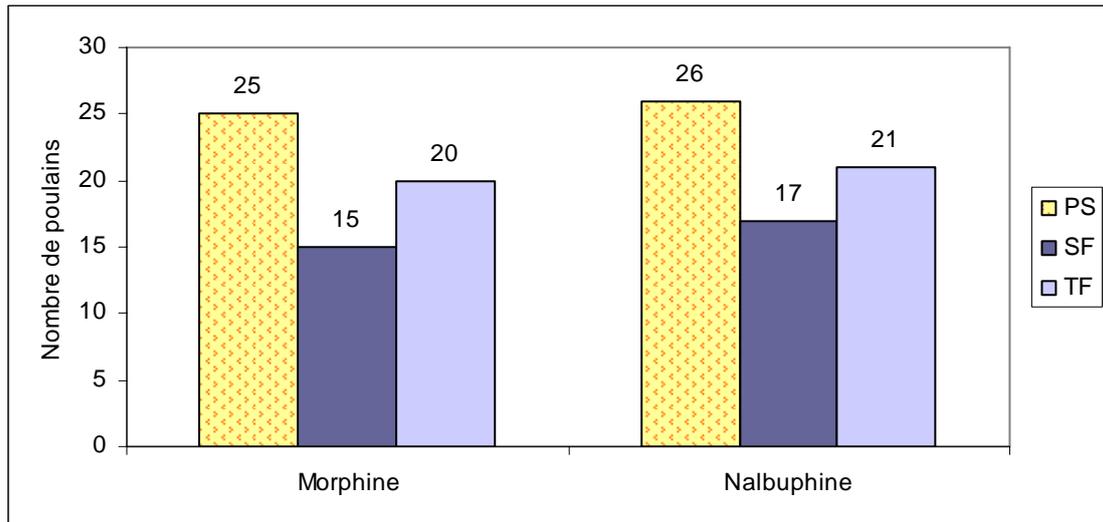
Le test du  $X^2$  montre qu'il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les deux lots pour cette variable qualitative.

## B. Race

Tableau 8 : Répartition des races dans les deux lots.

	<b>Morphine</b>	<b>Nalbuphine</b>
<b>Pur sang</b>	25	26
<b>Selle Français</b>	15	17
<b>Trotteur Français</b>	20	21
<b>Total</b>	<b>60</b>	<b>64</b>

Figure 5 : Répartition des races dans les deux lots



Le test du  $X^2$  montre qu'il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les deux lots pour cette variable qualitative. Les races sont représentées de manière équivalente.

## C. Age

Tableau 9 : Répartition des âges en jours dans les deux lots

	<b>Morphine</b>	<b>Nalbuphine</b>
<b>Age moyen en jours</b>	174	177
<b>Ecart type</b>	29,9	28,5
<b>Âges minimum et maximum en jours</b>	[110-243]	[132-244]

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

## D. Poids

Tableau 10 : Répartition des poids en kgs dans les deux lots.

	Morphine	Nalbuphine
<b>Poids moyen en kgs</b>	243,3	245,9
<b>Ecart type</b>	33,5	31,4
<b>Poids minimum et maximum en kgs</b>	[175-325]	[180-322]

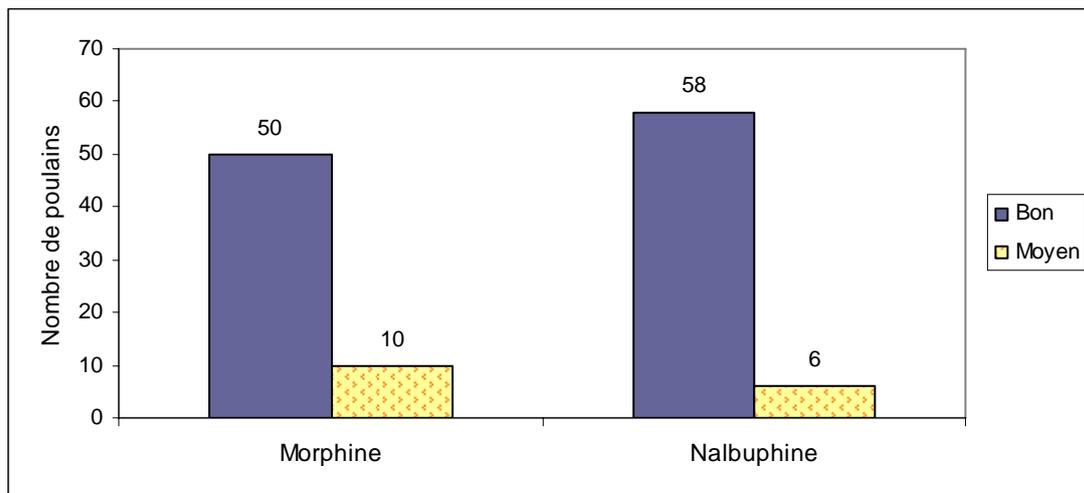
Le test de Student montre qu'il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les deux lots pour cette variable quantitative.

## E. Etat général

Tableau 11 : Evaluation de l'état général des poulains dans les deux lots

	Morphine	Nalbuphine
<b>Bon</b>	50	58
<b>Moyen</b>	10	6
<b>Total</b>	<b>60</b>	<b>64</b>

Figure 6 : Evaluation de l'état général des poulains dans les deux lots



Les groupes « moyen » et « médiocre » ont été regroupés pour permettre la réalisation du test du  $\chi^2$ . Le test montre alors qu'il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les deux lots pour cette variable qualitative.

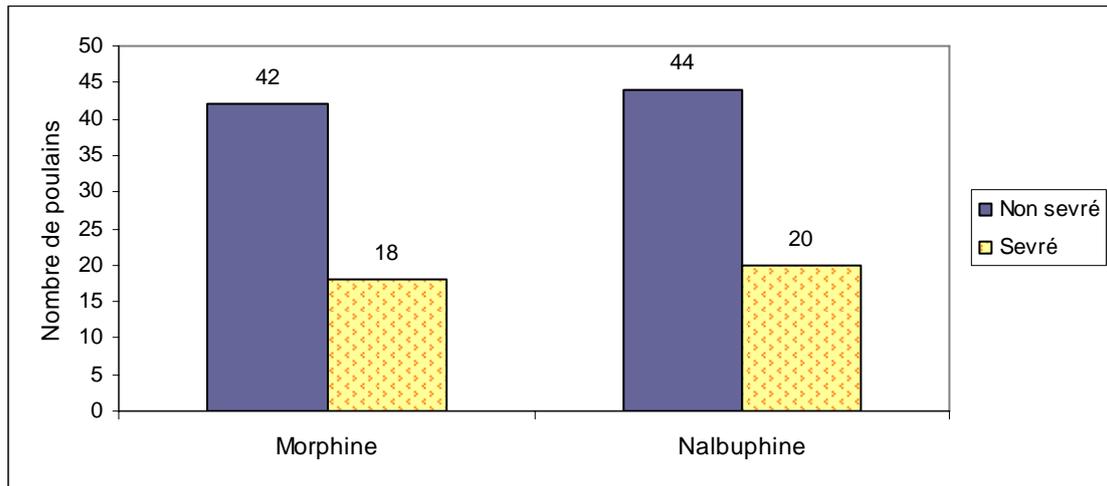
L'état général des poulains est majoritairement bon.

## F. Sevrage

Tableau 12 : Répartition des poulains sevrés et non sevrés dans les deux lots

	Morphine	Nalbuphine
<b>Non sevré</b>	42	44
<b>Sevré</b>	18	20
<b>Total</b>	<b>60</b>	<b>64</b>

Figure 7 : Répartition des poulains sevrés et non sevrés dans les deux lots



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

Dans les deux lots, environ 2/3 des poulains sont encore avec leur mère.

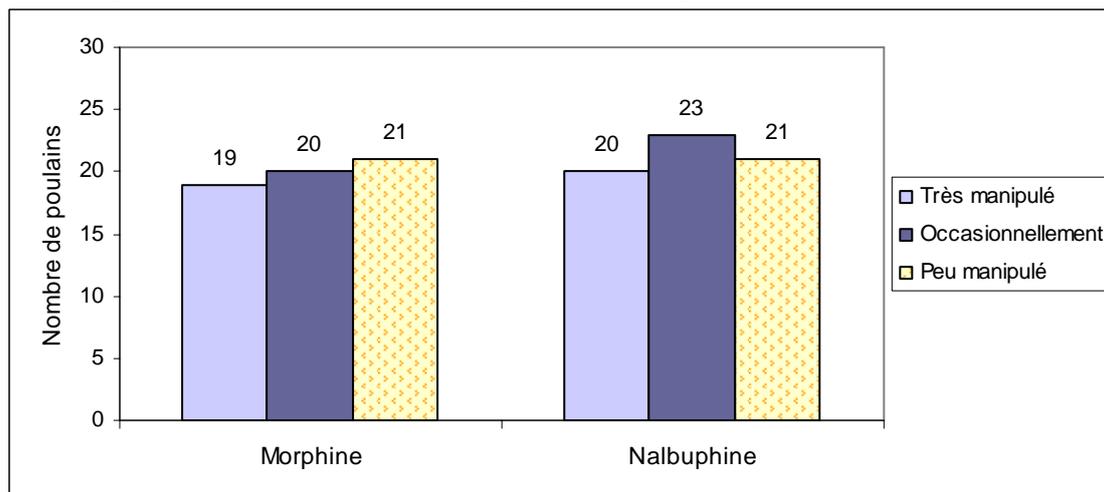
## G. Comportement avant sédation

### 1) Habitude des manipulations

Tableau 13 : Répartition de l'habitude de la manipulation des poulains dans les deux lots.

	Morphine	Nalbuphine
<b>Très manipulé</b>	19	20
<b>Occasionnellement</b>	20	23
<b>Peu manipulé</b>	21	21
<b>Total</b>	<b>60</b>	<b>64</b>

Figure 8 : Répartition de l'habitude de la manipulation des poulains dans les deux lots.



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

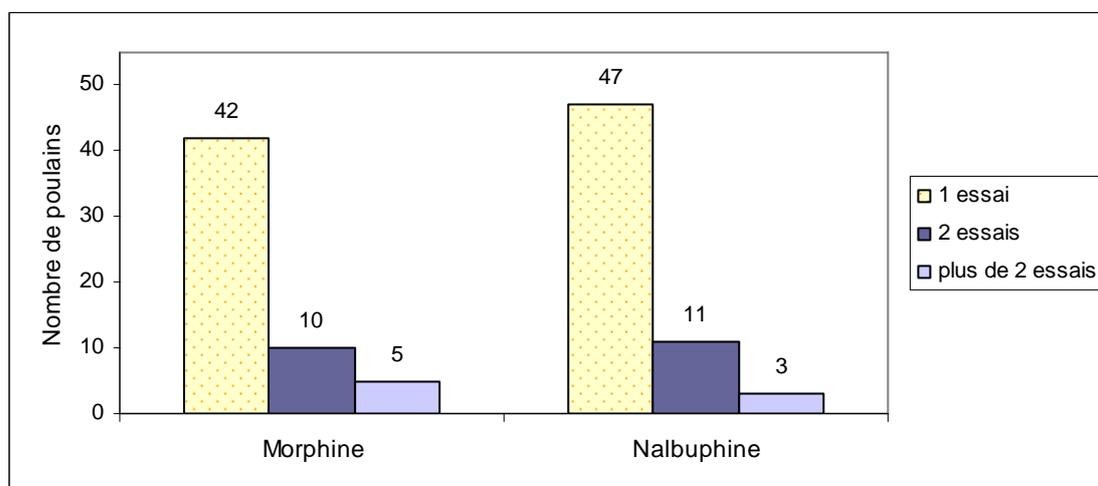
Dans chaque lot, les poulains se répartissent équitablement dans chacune des trois catégories.

## 2) Nombre d'essais

Tableau 14 : Répartition du nombre d'essais nécessaires aux poulains pour monter sur la balance dans les deux lots

	Morphine	Nalbuphine
<b>1 essai</b>	42	47
<b>2 essais</b>	10	11
<b>plus de 2 essais</b>	5	3
<b>Total</b>	<b>57</b>	<b>61</b>

Figure 9 : Répartition du nombre d'essais nécessaires aux poulains pour monter sur la balance dans les deux lots



Le test du  $X^2$  réalisé avec la correction de Yates montre qu'il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les deux lots pour cette variable qualitative.

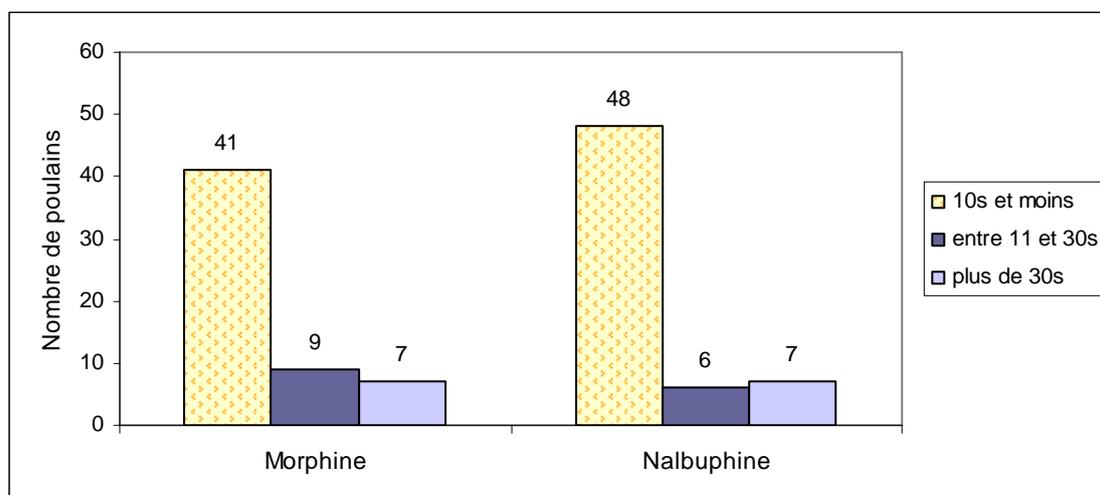
Il faut rarement plus de deux essais pour que les poulains montent sur la balance.

### 3) Temps mis pour monter sur la balance

Tableau 15 : Répartition du temps nécessaire aux poulains pour monter sur la balance dans les deux lots

	Morphine	Nalbuphine
<b>10s et moins</b>	41	48
<b>Entre 11 et 30s</b>	9	6
<b>Plus de 30s</b>	7	7
<b>Total</b>	<b>57</b>	<b>61</b>

Figure 10 : Répartition du temps nécessaire aux poulains pour monter sur la balance dans les deux lots



Le test du  $X^2$  montre qu'il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les deux lots.

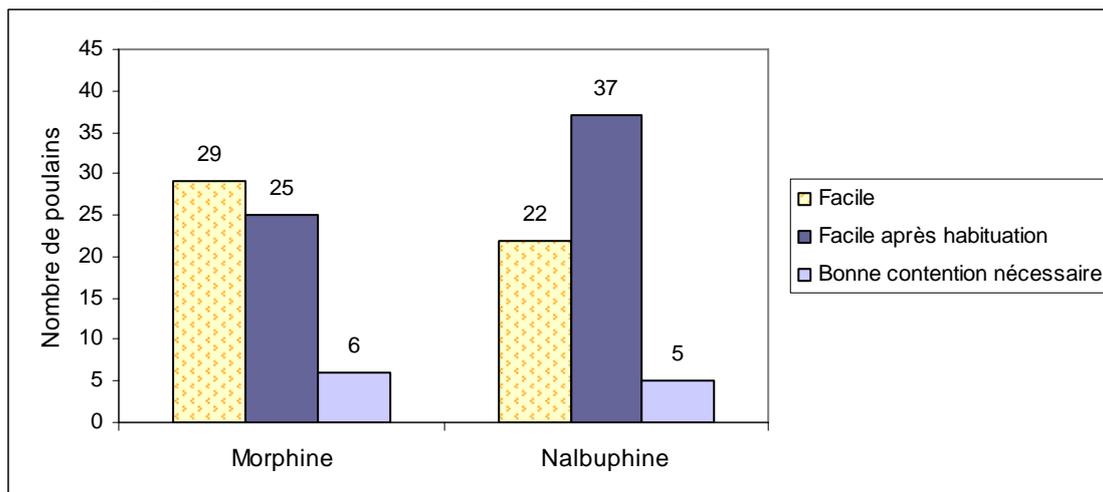
Plus des deux tiers des poulains mettent dix secondes maximum pour monter sur la balance.

### 4) Comportement lors de l'auscultation

Tableau 16 : Comparaison de la difficulté à ausculter les poulains dans les deux lots

	Morphine	Nalbuphine
<b>Facile</b>	29	22
<b>Facile après habitude</b>	25	37
<b>Bonne contention nécessaire</b>	4	4
<b>Difficile</b>	2	1
<b>Total</b>	<b>60</b>	<b>64</b>

Figure 11 : Comparaison de la difficulté à ausculter les poulains dans les deux lots



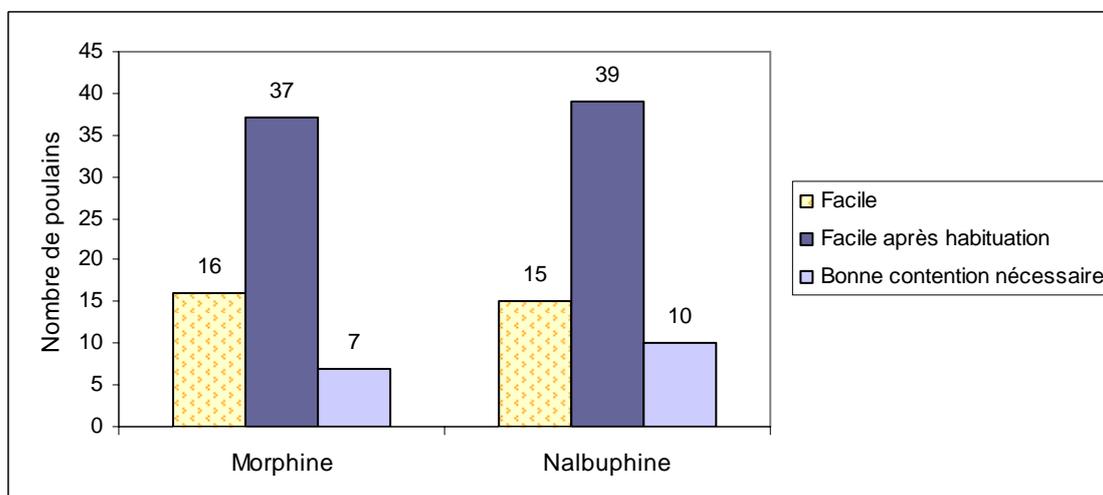
Les effectifs des groupes « bonne contention nécessaire » et « difficile » sont trop faibles pour appliquer le test du  $X^2$ , même corrigé. Un regroupement a donc été effectué entre ces catégories. Le test du  $X^2$  appliqué avec la correction de Yates montre qu'il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les deux lots pour cette variable qualitative. Neuf fois sur dix, l'auscultation ne nécessite pas une contention particulière.

### 5) Comportement lors de l'injection

Tableau 17 : Comparaison de la difficulté à réaliser la première injection aux poulains dans les deux lots.

	Morphine	Nalbuphine
<b>Facile</b>	16	15
<b>Facile après habitude</b>	37	39
<b>Bonne contention nécessaire</b>	4	8
<b>Difficile</b>	3	2
<b>Total</b>	<b>60</b>	<b>64</b>

Figure 12 : Comparaison de la difficulté à réaliser la première injection aux poulains dans les deux lots.



Les effectifs des groupes « bonne contention nécessaire » et « difficile » sont trop faibles pour appliquer le test du  $X^2$ , même corrigé. Un regroupement a donc été effectué entre ces catégories. Le test du  $X^2$  appliqué avec la correction de Yates montre qu'il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les deux lots pour cette variable qualitative. La plupart du temps, l'injection est réalisée sans contention particulière.

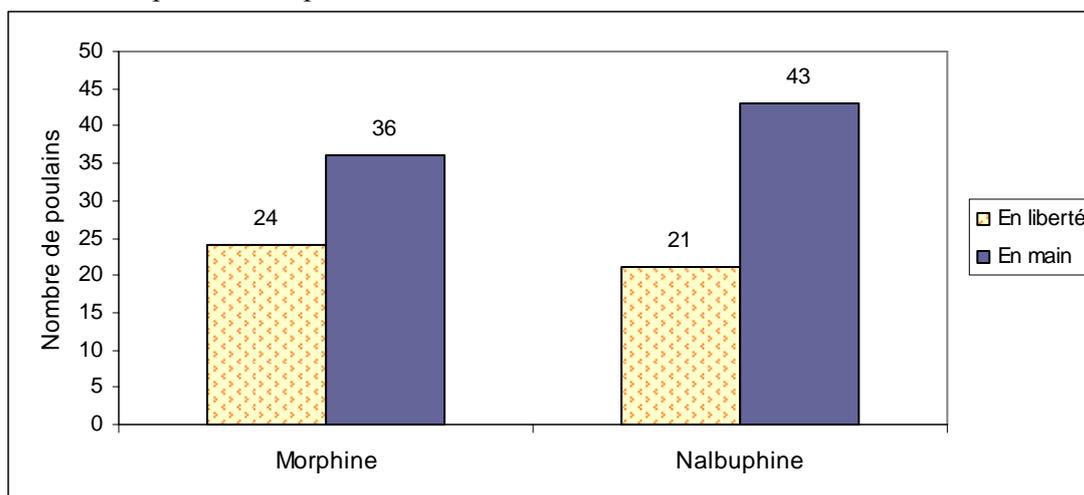
## 6) Examen locomoteur

### a. En main ou en liberté

Tableau 18 : Comparaison du protocole d'examen locomoteur dans les deux lots.

	Morphine	Nalbuphine
En liberté	24	21
En main	36	43
Total	60	64

Figure 13 : Comparaison du protocole d'examen locomoteur dans les deux lots.



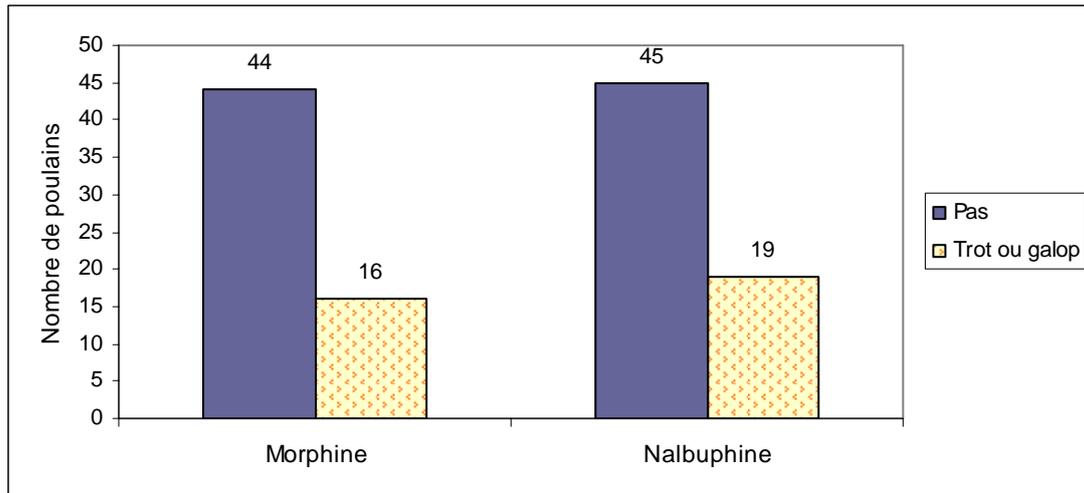
Le test du  $X^2$  montre qu'il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les deux lots pour cette variable qualitative. Les poulains évoluent plus souvent en main qu'en liberté.

### b. Allure

Tableau 19 : Comparaison de l'allure des poulains pendant l'examen locomoteur dans les deux lots.

	Morphine	Nalbuphine
Pas	44	45
Trot ou galop	16	19
Total	60	64

Figure 14 : Comparaison de l'allure des poulains pendant l'examen locomoteur dans les deux lots.



Le test du  $X^2$  montre qu'il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les deux lots.

Plus de deux fois sur trois, les poulains marchent au pas pendant l'examen locomoteur.

Qu'ils en aient l'habitude ou pas, la plupart des poulains semblent relativement faciles à manipuler dans les deux lots.

La comparaison entre les deux associations romifidine / morphine et romifidine / nalbuphine va donc être effectuée dans des conditions idéales puisque les deux lots de poulains utilisés sont homogènes aussi bien pour leurs caractères purement zootechniques (sexe, race, poids,...) que pour leur comportement avant la sédation.

## II. ETUDE CLINIQUE : COMPARAISON DES DEUX LOTS

### A. Comportement

#### 1) Premiers signes observés

Tableau 20 : Premiers signes de sédation observés après l'injection de romifidine.

1 <sup>er</sup> signe observé	Réurrence
Machouille	22
Relaxation	22
Hyperesthésie	17
Paupières lourdes	16
Ataxie	15
Baisse la tête	14
Soulage un postérieur	12
Calme	6
S'ébroue	4
Abattement	3
Secoue la tête	2
Ptôse du pénis	2
Soupire	1
Désorientation	1
Piétine des postérieurs	1

Les deux lots ont été réunis dans ce tableau car, durant les cinq premières minutes, ils suivent le même protocole à savoir une injection de romifidine. Les premiers signes de sédation sont relevés et classés du plus fréquent au moins fréquent.

Ils décrivent largement le comportement classique observé lors de toute tranquillisation aux  $\alpha$ -2-agonistes. On peut les regrouper en quatre catégories :

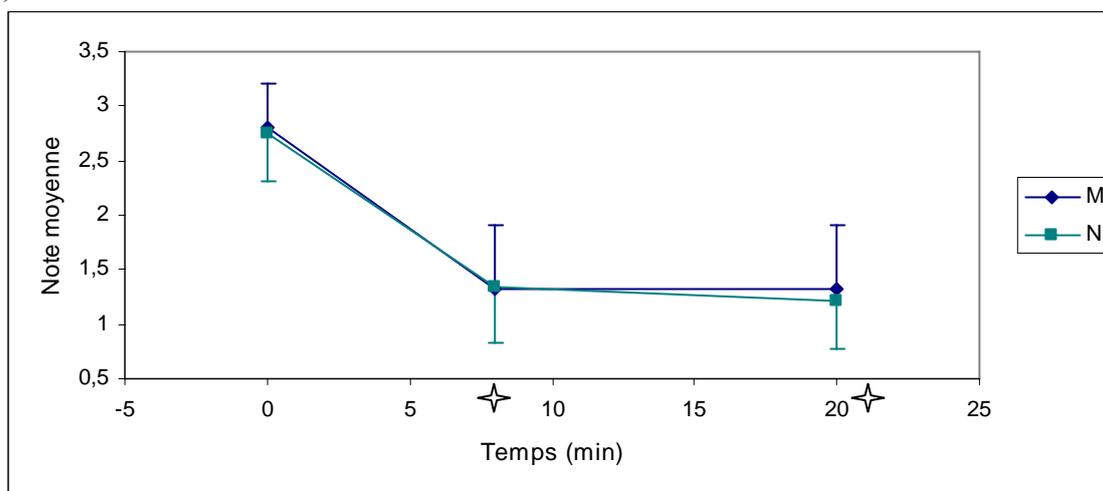
- Signes de relaxation : relaxation, machonnement, s'ébroue, secoue la tête, baisse la tête, paupières lourdes, soupire, ptôse du pénis.
- Signes de diminution de l'attention : calme, abattement.
- Signes d'ataxie : ataxie, soulage un postérieur, piétine des postérieurs.
- Signes d'hyperesthésie

#### 2) Vigilance

Tableau 21 : Evolution de la vigilance au cours du temps dans les deux lots (note moyenne et écart type).

	Lot	Note	Ecart type	Effet lot	Effet temps
<b>T0</b>	Morphine	2,8	0,40	F puis S	<b>M : Tp ≤ 0,01</b> <b>N : Tp ≤ 0,01</b>
	Nalbuphine	2,75	0,44		
<b>T8</b>	Morphine	1,32	0,60	F puis S	M : T <b>N : T(p ≤ 0,1)</b>
	Nalbuphine	1,34	0,51		
<b>T20</b>	Morphine	1,32	0,60	<b>F p ≤ 0,05</b> puis S	<b>M : Tp ≤ 0,01</b> <b>N : Tp ≤ 0,01</b>
	Nalbuphine	1,22	0,45		

Figure 15 : Evolution de la vigilance au cours du temps dans les deux lots (note moyenne et écart type).



A T0, les moyennes des notes sont proches de 3, le maximum, pour les deux lots. En effet, les poulains ne sont pas encore tranquilisés, ils sont donc vigiles. Entre T0 et T8, les moyennes chutent de moitié, ce qui constitue une différence statistiquement significative. Ensuite, jusqu'à T20, la vigilance se stabilise pour la morphine alors qu'elle continue à diminuer pour la nalbuphine, sans qu'il n'y ait d'effet temps de T8 à T20. En revanche, il existe un effet temps de T0 à T20. Malgré cette évolution différente à partir de T8, les moyennes des deux lots ne sont à aucun moment significativement différentes.

La vigilance diminue donc rapidement et de façon marquée dans les deux groupes mais persiste toutefois jusqu'à la fin de la manipulation à un niveau moindre.

### 3) Réponse aux stimuli

Tableau 22 : Evolution de la réponse aux stimuli visuels au cours du temps dans les deux lots (note moyenne et écart type).

	Lot	Note	Ecart type	Effet lot	Effet temps
<b>T0</b>	Morphine	2,83	0,38	F puis S	<b>M :Tp≤0,01</b>
	Nalbuphine	2,78	0,45		<b>N :Tp≤0,01</b>
<b>T8</b>	Morphine	2,50	0,57	<b>F p≤0,05 puis S p≤0,01</b>	<b>M :Tp≤0,01</b>
	Nalbuphine	2,19	0,73		<b>N :Tp≤0,01</b>
<b>T20</b>	Morphine	1,83	0,83	F puis S	<b>M :Tp≤0,01</b>
	Nalbuphine	1,59	0,77		<b>N :Tp≤0,01</b>

Figure 16 : Evolution de la réponse aux stimuli visuels au cours du temps dans les deux lots (note moyenne et écart type).

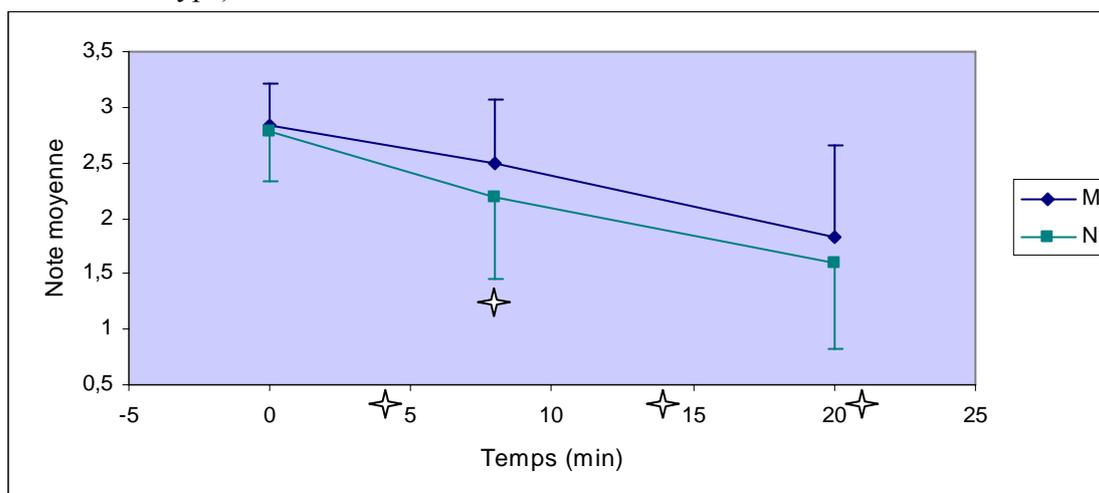


Tableau 23 : Evolution de la réponse aux stimuli tactiles au cours du temps dans les deux lots (note moyenne et écart type).

	Lot	Note	Ecart type	Effet lot	Effet temps
<b>T0</b>	Morphine	2,76	0,43	F puis S	<b>M : <math>T_p \leq 0,01</math></b>
	Nalbuphine	2,75	0,47		<b>N : <math>T_p \leq 0,01</math></b>
<b>T8</b>	Morphine	2,43	0,67	F puis S $p \leq 0,05$	<b>M : <math>T_p \leq 0,01</math></b>
	Nalbuphine	2,18	0,70		<b>N : <math>T_p \leq 0,01</math></b>
<b>T20</b>	Morphine	1,65	0,86	F puis S	<b>M : <math>T_p \leq 0,01</math></b>
	Nalbuphine	1,62	0,84		<b>N : <math>T_p \leq 0,01</math></b>

Figure 17 : Evolution de la réponse aux stimuli tactiles au cours du temps dans les deux lots (note moyenne et écart type).

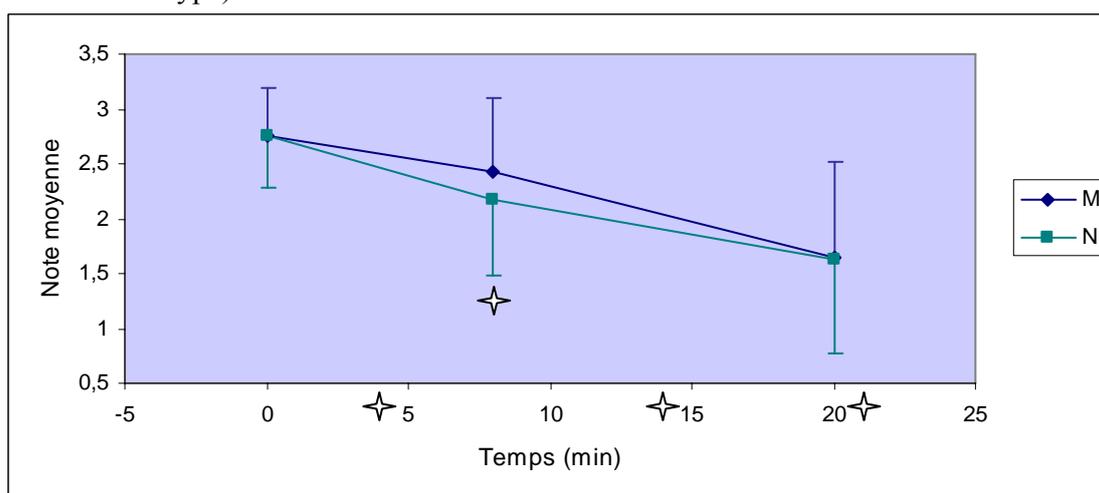
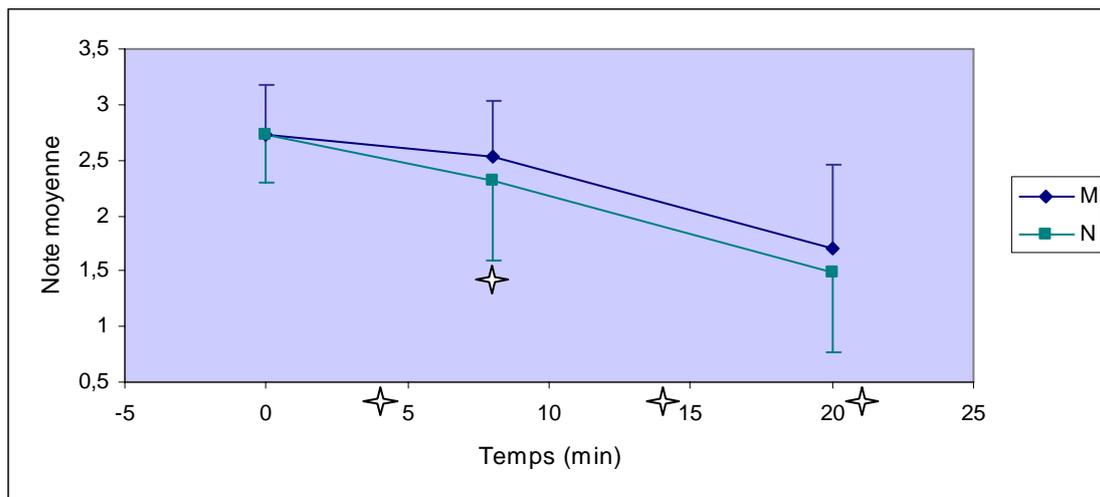


Tableau 24 : Evolution de la réponse aux stimuli auditifs au cours du temps dans les deux lots (note moyenne et écart type).

	Lot	Note	Ecart type	Effet lot	Effet temps
<b>T0</b>	Morphine	2,73	0,45	F puis S	<b>M :Tp≤0,01</b>
	Nalbuphine	2,73	0,44		<b>N :Tp≤0,01</b>
<b>T8</b>	Morphine	2,53	0,50	<b>F: p≤0,01 puis S:p≤0,01</b>	<b>M :Tp≤0,01</b>
	Nalbuphine	2,31	0,71		<b>N :Tp≤0,01</b>
<b>T20</b>	Morphine	1,70	0,77	F puis S	<b>M :Tp≤0,01</b>
	Nalbuphine	1,48	0,71		<b>N :Tp≤0,01</b>

Figure 18 : Evolution de la réponse aux stimuli auditifs au cours du temps dans les deux lots (note moyenne et écart type).



L'évolution au cours du temps est identique pour les deux lots et pour chaque type de stimulus.

Les moyennes à T0 sont élevées (les poulains sont vigiles) puis elles diminuent progressivement (à T8, les moyennes sont encore supérieures à 2). Une chute d'environ 40% par rapport aux moyennes initiales est mesurée à T20. Cette diminution est statistiquement significative : il existe, dans tous les cas, un effet temps entre T0 et T8, entre T8 et T20 ainsi qu'entre T0 et T20. Les moyennes à T20 restent relativement élevées puisqu'elles sont toutes supérieures à 1,5 à la fin de la manipulation.

Pour chacun des stimuli, les notes moyennes de la morphine sont supérieures à celles de la nalbuphine. Cependant, cette différence n'est statistiquement significative qu'à T8. On pourrait donc conclure que la nalbuphine agit plus rapidement.

La sédation entraîne une diminution progressive de la réponse aux différents stimuli. Cependant, les poulains restent sensibles à leur environnement. La nalbuphine semble discrètement plus efficace que la morphine, à T8 au moins. Elle semblerait avoir une action plus précoce.

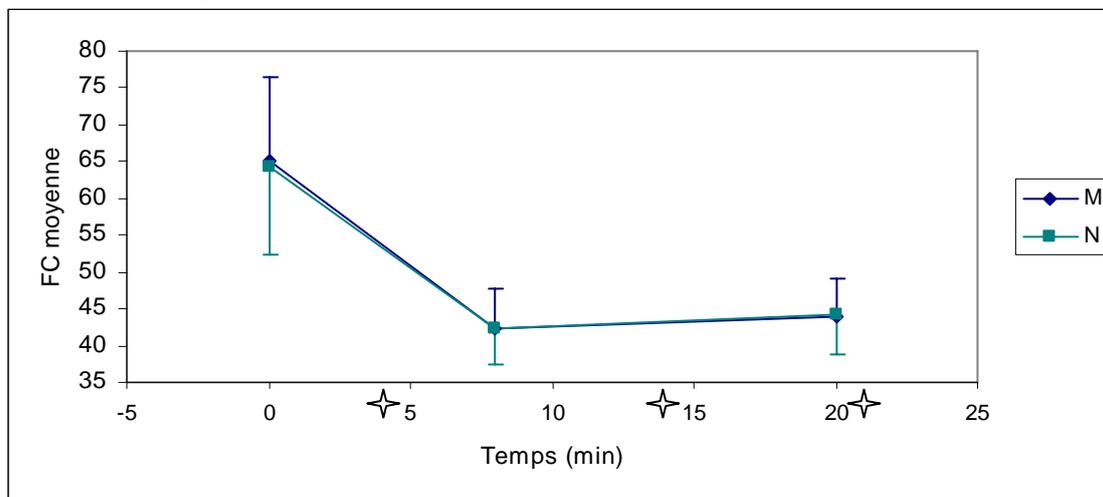
## B. Effets cardiorespiratoires

### 1) Effets sur l'appareil cardio-vasculaire

Tableau 25 : Evolution de la fréquence cardiaque moyenne au cours du temps dans les deux lots

	Lot	Moyenne(bpm)	Ecart type	Effet lot	Effet temps
FC0	Morphine	65	11	MW	M : Wp ≤ 0,01 N : Tp ≤ 0,01
	Nalbuphine	64	12		
FC8	Morphine	42	5	F puis S	M : Tp ≤ 0,01 N : Tp ≤ 0,01
	Nalbuphine	42	5		
FC20	Morphine	44	5	F puis S	M : Wp ≤ 0,01 N : Tp ≤ 0,01
	Nalbuphine	44	5		

Figure 19 : Evolution de la fréquence cardiaque moyenne au cours du temps dans les deux lots (moyenne et écart type).



La fréquence cardiaque évolue de la même manière pour les deux lots. Elle diminue de plus de 30% pendant les huit premières minutes. Puis, lors de l'examen final, vingt minutes plus tard, elle a commencé à remonter mais de façon très discrète (+4% environ par rapport à T8).

Lors des trois examens, les fréquences cardiaques moyennes dans les deux lots ne sont jamais différentes de plus d'un point. Il n'y a pas d'effet lot. En revanche, il existe un effet temps aussi bien entre T0 et T8 qu'entre T8 et T20. Il est également présent entre T0 et T20.

Tableau 26 : Evolution en pourcentage de la FC moyenne entre deux instants T

	Lot	Moyenne (%)	Ecart type	Intervalle (%)	Test utilisé
De T0 à T8	Morphine	-34	11	[-55 ; 0]	F puis S
	Nalbuphine	-33	12	[-56 ; -4]	
De T8 à T20	Morphine	+4	11	[-17 ; +38]	MW
	Nalbuphine	+4	11	[-17 ; +45]	
De T0 à T20	Morphine	-31	11	[-55 ; 0]	MW
	Nalbuphine	-30	12	[-52 ; +16]	

Lorsque l'on calcule la fréquence cardiaque moyenne, la variation de la fréquence cardiaque, sur l'ensemble de chaque lot (tableau ci-dessus) ou sur le plan individuel, on note que la fréquence cardiaque évolue dans le même sens chez tous les poulains, au moins pour la variation la plus marquée entre T0 et T8 : la fréquence diminue. Entre T8 et T20, le comportement de la variable est moins homogène mais la moyenne et l'écart type sont identiques dans les deux lots et l'écart type reste relativement faible.

On peut donc conclure que l'on observe peu de variations individuelles pour la fréquence cardiaque.

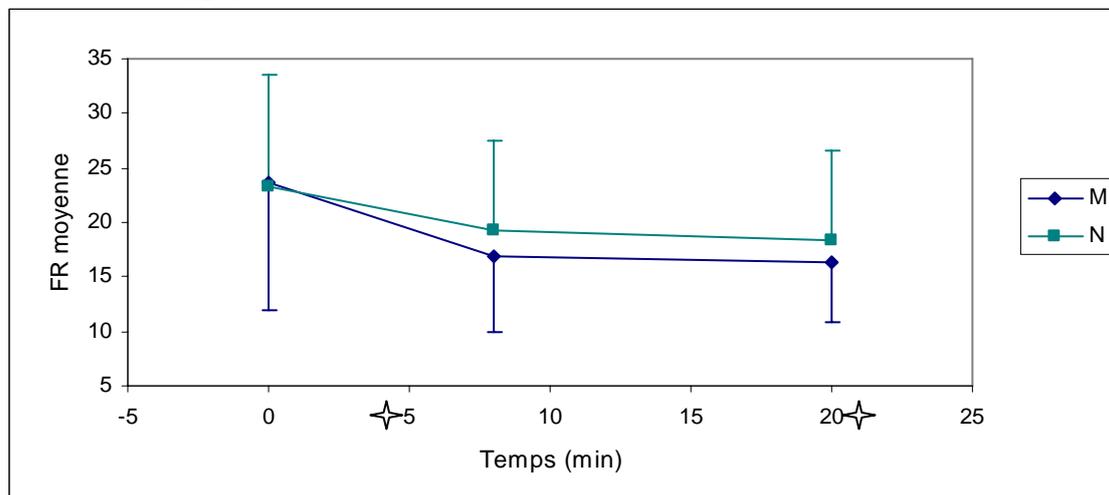
La sédation entraîne donc une diminution de la fréquence cardiaque qui est marquée, précoce et prolongée, quelque soit l'association utilisée.

## 2) Effets sur l'appareil respiratoire

Tableau 27 : Evolution de la fréquence respiratoire moyenne au cours du temps dans les deux lots

	Lot	Moyenne (mpm)	Ecart type	Effet lot	Effet temps
<b>FR0</b>	Morphine	24	12	MW	M : Wp≤0,01 N : Wp≤0,01
	Nalbuphine	23	10		
<b>FR8</b>	Morphine	17	7	MW (p≤0,1)	M : W N : W
	Nalbuphine	19	8		
<b>FR20</b>	Morphine	16	6	MW	M : Wp≤0,01 N : Wp≤0,01
	Nalbuphine	18	8		

Figure 20 : Evolution de la fréquence respiratoire moyenne au cours du temps dans les deux lots (moyenne et écart type).



Pour les deux groupes, la fréquence respiratoire moyenne diminue pendant les premières minutes puis semble se stabiliser entre T8 et T20. La baisse est significative entre T0 et T8 ainsi qu'entre T0 et T20 alors qu'elle ne l'est pas entre T8 et T20.

La morphine semble exercer un effet dépresseur plus marqué que la nalbuphine : la fréquence moyenne initiale chute de 21% pour la morphine contre seulement 12% pour la nalbuphine. De plus, pendant toute la sédation, la fréquence respiratoire est supérieure dans le groupe nalbuphine. Sur le plan statistique, la différence entre les deux lots est presque significative à T8.

Tableau 28 : Evolution en % de la FR moyenne entre deux instants T

	Lot	Moyenne (%)	Ecart type	Intervalle (%)	Effet lot
<b>De T0 à T8</b>	Morphine	-19	35	[-83; +60]	MW
	Nalbuphine	-7	52	[-70; +260]	
<b>De T8 à T20</b>	Morphine	5	35	[-60; +150]	MW
	Nalbuphine	-1	30	[-68; +83]	
<b>De T0 à T20</b>	Morphine	-21	32	[-80; +60]	MW
	Nalbuphine	-12	44	[-75; +116]	

Tableau29: Evolution de la FR moyenne entre deux instants T (comportement individuel des 60 poulains du lot morphine et des 64 poulains du lot nalbuphine)

	Lot	De T0 à T8	De T8 à T20	De T0 à T20
<b>FR diminue</b>	Morphine	38	22	41
	Nalbuphine	39	27	42
<b>FR est stable</b>	Morphine	11	22	10
	Nalbuphine	8	16	3
<b>FR augmente</b>	Morphine	11	16	8
	Nalbuphine	16	20	19

Même si les fréquences respiratoires moyennes diminuent avec le temps, il semble que, contrairement à ce qui a été montré pour la fréquence cardiaque, ce comportement ne s'exprime pas si clairement sur le plan individuel. En effet, les écarts type et les intervalles sont importants et, pour un tiers des poulains de chaque groupe, la fréquence respiratoire reste stable ou augmente que ce soit entre T0 et T8 ou entre T0 et T20.

La sédation provoque une dépression respiratoire modérée, relativement précoce. Il semble qu'il existe des variations individuelles pour ce paramètre.

## C. Effets indésirables

### 1) Arythmie cardiaque

Tableau 30 : Liste des poulains ayant présenté des arythmies cardiaques.

Lot	N°poulain	T0	T8	T20
<b>Morphine</b>	436	1	0	0
	502	0	1 BAV	0
	509	0	2 BAV+ irrégularité	1
	511	0	2	1
	551	0	2	2
	556	2	0	0
<b>Nalbuphine</b>	443	0	1 BAV	0
	497	0	1	0
	520	0	3 bloc+arythmie	3
	526	0	1 BAV	0
	531	0	1 BAV	0
	533	0	1	2
	550	0	1	1
	557	1	0	0

Les notes attribuées correspondent au degré d'arythmie. Ainsi, 0= pas d'arythmie, 1= un bloc atrio-ventriculaire (BAV) par 15 secondes, 2= 2 BAV par 15 secondes ou arythmie modérée, 3= 3 BAV par 15 secondes ou arythmie marquée.

Trois poulains (436, 556, 557) ont présenté une arythmie avant la sédation qui a disparu par la suite. On ne peut bien sûr pas l'attribuer aux injections.

4 poulains sur 60 (7% des cas) ont présenté une arythmie apparue au cours de la sédation dans le groupe morphine contre 7 sur 63 (11% des cas) dans le groupe nalbuphine. Le test du  $X^2$  montre qu'il n'y pas d'effet lot quant à l'apparition des arythmies.

Les arythmies ont toutes été constatées à T8. Dans le groupe morphine, trois fois sur quatre, elles ont régressé plus ou moins complètement à T20. Pour le poulain 551, l'arythmie s'est maintenue telle qu'elle était apparue.

Dans les huit poulains du groupe nalbuphine, dans la moitié des cas, l'intensité de l'arythmie a diminué, elle s'est stabilisée deux fois et une fois, elle a continué à augmenter.

Les arythmies provoquées par la nalbuphine semblent moins marquées qu'avec la morphine (les notes sont plus faibles).

On remarque que quasiment tous les poulains ayant présenté une arythmie avaient des fréquences cardiaques initiales en dessous de la moyenne.

La sédation entraîne parfois l'apparition précoce d'arythmies cardiaques qui, pour la plupart, diminuent ou se stabilisent par la suite.

## 2) Sifflements inspiratoires

Tableau 31 : Liste des poulains ayant présenté des sifflements inspiratoires

Lot	N°poulain	T0	T8	T20
<b>Morphine</b>	455	0	0	2
	468	0	1	0
	473	0	1	0
	496	3	0	0
	507	0	1	0
	512	1	0	0
<b>Nalbuphine</b>	457	0	2	0
	466	0	1	0
	478	1	0	0
	481	1	0	0
	517	0	0	1
	526	0	1	0
	561	0	1	0

Dans chaque groupe, des sifflements inspiratoires ont été entendus à T0 chez deux poulains. Ceci n'a pas empêché leur tranquillisation et, lors des examens suivants, l'auscultation respiratoire est redevenue normale.

Des sifflements inspiratoires ont fait leur apparition en cours de sédation chez 4 poulains sur les 60 du protocole morphine (7% des cas) et chez 5 poulains sur les 63 du protocole nalbuphine (8% des cas). Pour la plupart de ces poulains, les sifflements ont été entendus à T8 et avaient disparu à T20. Pour deux poulains dans chaque lot, les bruits inspiratoires sont apparus plus tard, pendant la réalisation des radiographies ou à T20.

Par ailleurs, deux poulains ont présenté de la dyspnée pendant les radiographies et à la fin de l'examen.

Face à l'incidence faible de ces manifestations, les données n'ont pas été étudiées sur le plan statistique.

<p>Pour les deux protocoles, des sifflements inspiratoires ont été entendus dans de rares cas.</p>
--

### 3) Transit

Tableau 32 : Récapitulatifs de l'évolution des bruits digestifs au cours du temps dans les deux groupes (comportement individuel des 60 poulains du lot morphine et des 64 poulains du lot nalbuphine)

Groupe	T0	T8	T20	Transit en baisse de T0 à T20	
Morphine	D(5)	<u>A(1)</u>	A(1)	*	
		D(3)	D(3)		
		N(1)	N(1)		
	N(55)	<u>D(20)</u>	<u>A(1)</u>		*
			D(16)		*
			N(3)		
		N(35)	<u>A(2)</u>		*
			<u>D(13)</u>		*
		N(20)			
Nalbuphine	?	D(1)	D(1)	(exclusion)	
	D(11)	D(11)	<u>A(3)</u>	*	
			D(5)		
			N(3)		
	N(52)	<u>D(17)</u>	D(14)		*
			N(3)		
		N(35)	<u>D(18)</u>		*
		N(17)			

Dans ce tableau, ont été mis en gras les poulains dont le transit a baissé par rapport à l'examen précédent. (Si, lors du 3<sup>ème</sup> examen, le transit est stable ou a augmenté, ils ne sont alors plus en gras.)

Les étoiles correspondent aux poulains dont les bruits digestifs sont moins audibles à T20 qu'à T0.

A T8, le transit a diminué par rapport à T0:

- chez 21 poulains sur 60 dans le groupe morphine,
- chez 17 poulains sur 63 dans le groupe nalbuphine.

A T20, le transit a diminué :

- par rapport à T8
  - chez 16 poulains sur 60 dans le groupe morphine,
  - chez 21 poulains sur 63 dans le groupe nalbuphine.
- par rapport à T0
  - chez 33 poulains sur 60 dans le groupe morphine,
  - chez 35 poulains sur 63 dans le groupe nalbuphine.

Le test du X<sup>2</sup> montre qu'il existe un effet temps entre T0, T8 et T20 dans les deux groupes, alors que, pour chaque examen, il n'y a pas de différence entre les lots.

Au cours de la manipulation, le transit a diminué et reste inférieur au transit initial chez un peu plus de la moitié des poulains des deux groupes. Aux vues des chiffres et du tableau précédents, on remarque que, chez la moitié environ de ces poulains, le transit diminue entre T0 et T8 puis se stabilise alors que pour le reste des poulains, la diminution apparaît plus tardivement, entre T8 et T20.

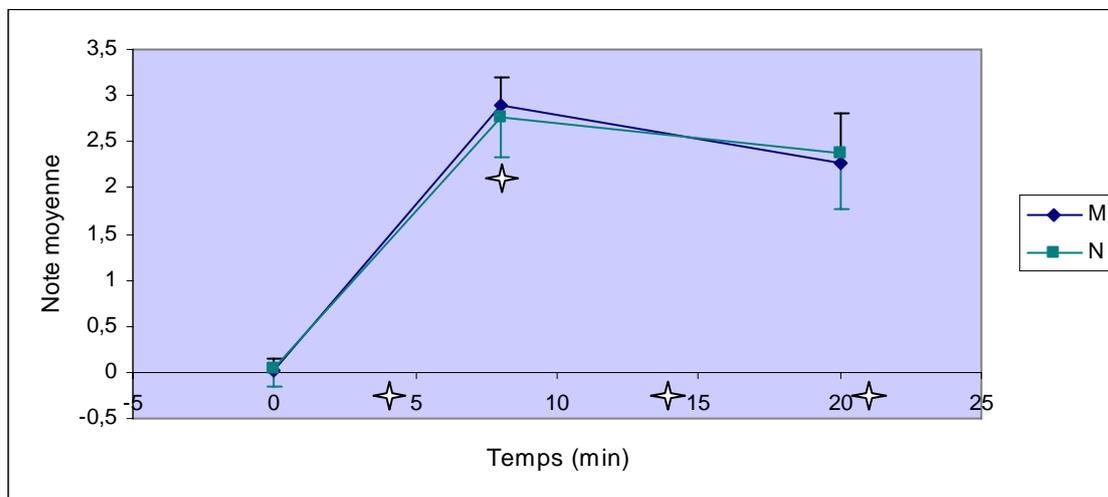
Chez plus de 50% des poulains de chaque lot, le transit diminue pendant les vingt minutes d'observation.

#### 4) Ataxie

Tableau 33 : Evolution de l'ataxie au cours du temps dans les deux lots (note moyenne et écart type).

	Lot	Note	Ecart type	Effet lot	Effet temps
<b>T0</b>	Morphine	0,02	0,13	<b>F <math>p \leq 0,05</math></b> puis S	<b>M : <math>Tp \leq 0,01</math></b> <b>N : <math>Tp \leq 0,01</math></b>
	Nalbuphine	0,03	0,17		
<b>T8</b>	Morphine	2,90	0,30	<b>F <math>p \leq 0,01</math></b> puis <b>S <math>p \leq 0,05</math></b>	<b>M : <math>Tp \leq 0,01</math></b> <b>N : <math>Tp \leq 0,01</math></b>
	Nalbuphine	2,76	0,43		
<b>T20</b>	Morphine	2,27	0,55	F puis S	<b>M : <math>Tp \leq 0,01</math></b> <b>N : <math>Tp \leq 0,01</math></b>
	Nalbuphine	2,37	0,60		

Figure 21 : Evolution de l'ataxie au cours du temps dans les deux lots (note moyenne et écart type).



Le degré d'ataxie évolue de la même façon dans les deux groupes. Les moyennes passent de près de 0 le minimum à près de 3 la valeur maximale en 8 minutes puis elles redescendent beaucoup plus progressivement. En effet, elles restent encore supérieures à 2 à T20.

La moyenne du groupe morphine est suffisamment supérieure à celle du groupe nalbuphine à T8 pour qu'il y ait une différence significative. Il existe un effet temps entre T0 et T8 ainsi qu'entre T8 et T20 pour les deux lots. Cet effet est aussi présent entre T0 et T20.

Chez certains poulains, l'ataxie a été suffisamment gênante pour que cela soit noté sur la grille d'évaluation. Ceci concerne sept individus du groupe morphine et quatre du groupe nalbuphine. Le test du  $X^2$  ne montre pas de différence significative entre les deux groupes.

Ainsi, la sédation entraîne l'apparition d'une ataxie précoce, marquée et encore importante à la fin de la manipulation. Le pic est plus élevé avec la morphine.

#### 5) Réponse trop faible à la sédation

Tableau 34 : Tableau regroupant les différents commentaires concernant la mobilité ainsi que le nombre de poulains concernés.

<b>Commentaires</b>	<b>Morphine</b>	<b>Nalbuphine</b>
Reste très vigile	3	5
Reste très réactif	1	3
Hyperesthésique	5	5
Reste très mobile	15	6
Tape	15	13

Tous ces commentaires témoignent d'un manque de réponse à la sédation.

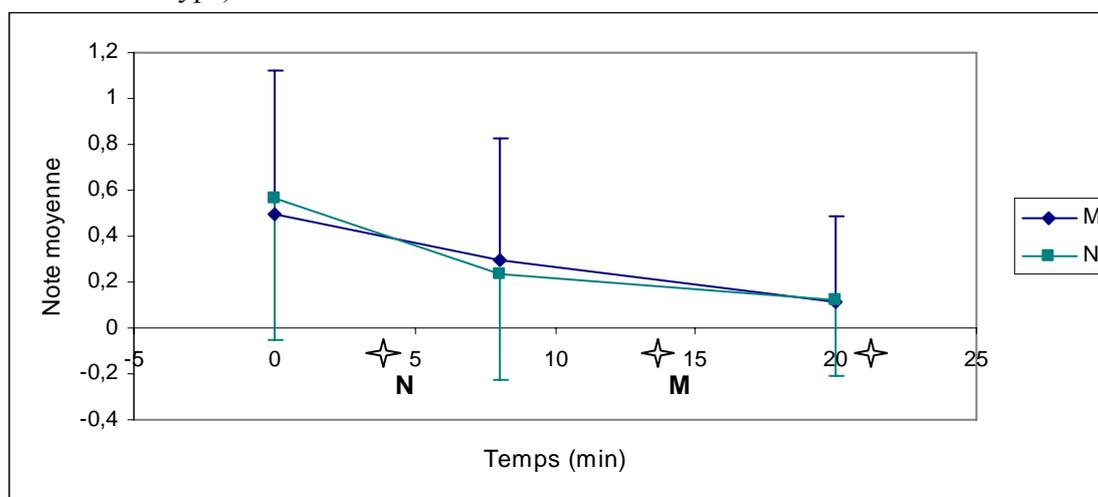
Les poulains restent plus mobiles avec la morphine, le test du  $X^2$  est significatif puisque  $p=0,05$ . Mais pour les autres commentaires, aucune différence statistique n'est notée entre les deux groupes.

## 6) Rigidité musculaire

Tableau 35 : Evolution de la rigidité musculaire au cours du temps dans les deux lots (note moyenne et écart type).

	Lot	Note	Ecart type	Effet lot	Effet temps
<b>T0</b>	Morphine	0,50	0,62	F puis S	<b>M :T</b> <b>N :Tp≤0,01</b>
	Nalbuphine	0,56	0,61		
<b>T8</b>	Morphine	0,30	0,53	F puis S	<b>M :Tp≤0,05</b> <b>N :T</b>
	Nalbuphine	0,23	0,46		
<b>T20</b>	Morphine	0,12	0,37	F puis S	<b>M :Tp≤0,01</b> <b>N :Tp≤0,01</b>
	Nalbuphine	0,12	0,33		

Figure 22 : Evolution de la rigidité musculaire au cours du temps dans les deux lots (note moyenne et écart type).



La rigidité musculaire évolue de la même manière dans les deux lots. Les moyennes sont déjà basses au début de la manipulation puis elles diminuent progressivement jusqu'à T20.

La moyenne du groupe nalbuphine semble descendre discrètement plus vite au début et il existe d'ailleurs, pour ce groupe uniquement, une différence significative entre T0 et T8. Il semble donc que la nalbuphine agisse plus précocément. Ensuite, de T8 à T20, c'est la rigidité musculaire du groupe morphine qui semble diminuer plus rapidement et sur le plan statistique, la différence entre T8 et T20 n'est significative que pour le groupe morphine. Pour les deux groupes, il existe un effet temps entre T0 et T20.

Par contre, au moment des examens à T0, T8 et T20, il n'existe aucune différence entre les moyennes des deux lots.

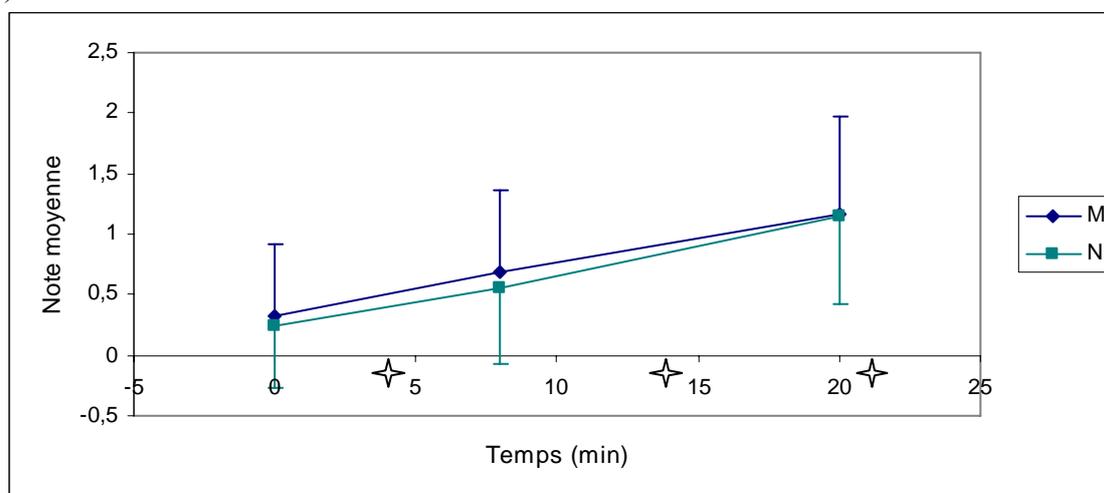
Dans les deux lots, la rigidité musculaire diminue discrètement avec la sédation.

## 7) Sudation

Tableau 36 : Evolution de la sudation au cours du temps dans les deux lots (note moyenne et écart type).

	Lot	Note	Ecart type	Effet lot	Effet temps
<b>T0</b>	Morphine	0,32	0,60	MW	<b>M : Wp ≤ 0,01</b> <b>N : Tp ≤ 0,01</b>
	Nalbuphine	0,23	0,50		
<b>T8</b>	Morphine	0,68	0,68	F puis S	<b>M : Tp ≤ 0,01</b> <b>N : Tp ≤ 0,01</b>
	Nalbuphine	0,55	0,61		
<b>T20</b>	Morphine	0,17	0,80	F puis S	<b>M : Wp ≤ 0,01</b> <b>N : Tp ≤ 0,01</b>
	Nalbuphine	0,16	0,74		

Figure 23 : Evolution de la sudation au cours du temps dans les deux lots (note moyenne et écart type).



Les moyennes évoluent de la même manière pour les deux groupes ; d'ailleurs, il n'y a jamais de différence significative entre les deux lots. Les moyennes augmentent de façon quasi constante et progressive mais suffisamment pour qu'il y ait un effet temps entre T0 et T8 ainsi qu'entre T8 et T20. Bien sûr, l'évolution est aussi significative entre T0 et T20.

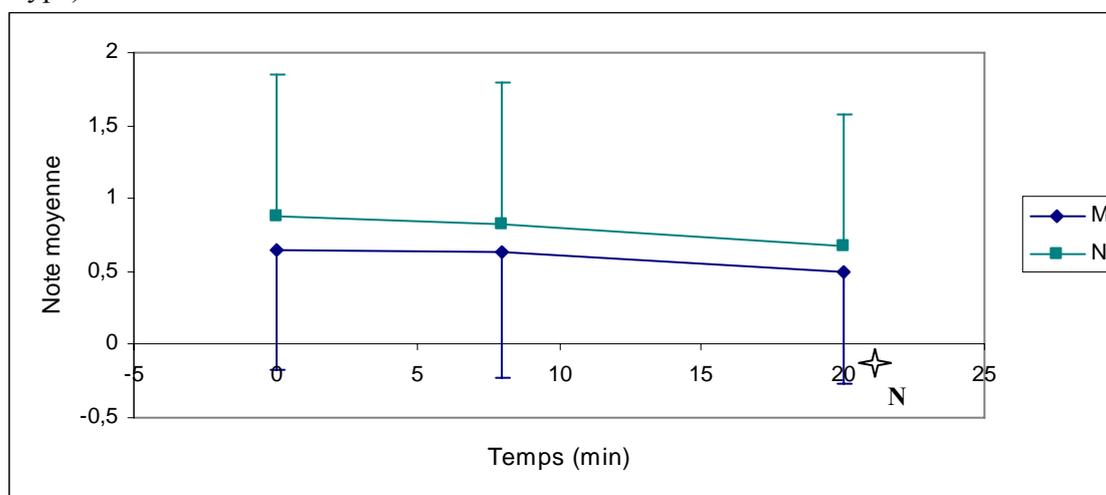
La sédation entraîne donc une sudation qui apparaît progressivement.

### 8) Pilo-érection

Tableau 37 : Evolution de la pilo-érection au cours du temps dans les deux lots (note moyenne et écart type).

	Lot	Note	Ecart type	Effet lot	Effet temps
<b>T0</b>	Morphine	0,65	0,82	F puis S	M :T
	Nalbuphine	0,87	0,97		N :T
<b>T8</b>	Morphine	0,63	0,86	F puis S	M :T
	Nalbuphine	0,83	0,97		N :T
<b>T20</b>	Morphine	0,50	0,77	F puis S	M :T
	Nalbuphine	0,67	0,91		<b>N :Tp≤0,05</b>

Figure 24 : Evolution de la pilo-érection au cours du temps dans les deux lots (note moyenne et écart type).



L'évolution des moyennes est semblable pour les deux groupes : elles partent de valeurs déjà basses et diminuent discrètement entre T0 et T20. La courbe du lot nalbuphine est au dessus de celle du lot morphine mais ce dès T0. L'effet temps n'est présent qu'entre T0 et T20 et pour la nalbuphine uniquement. Il n'y a pas d'effet lot pour cette variable.

La pilo-érection n'évolue pas avec la sédation.

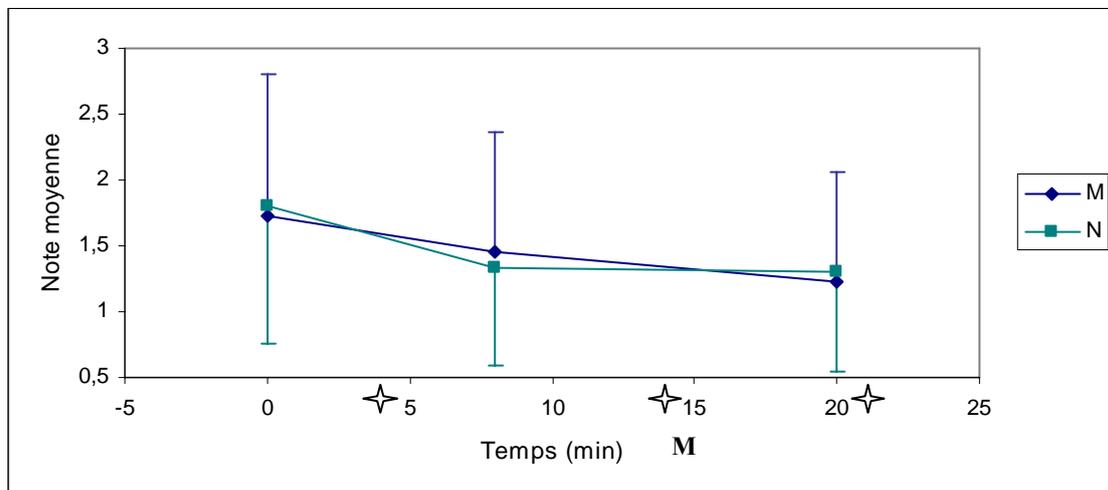
## D. Réponse à la sédation

### 1) Difficultés à la mobilisation

Tableau 38 : Evolution de la difficulté à la mobilisation au cours du temps dans les deux lots (note moyenne et écart type).

	Lot	Note	Ecart type	Effet lot	Effet temps
<b>T0</b>	Morphine	1,73	1,07	F puis S	<b>M :Tp≤0,05</b>
	Nalbuphine	1,80	1,04		<b>N :Tp≤0,01</b>
<b>T8</b>	Morphine	1,45	0,91	F puis S	<b>M :Tp≤0,05</b>
	Nalbuphine	1,33	0,73		<b>N :T</b>
<b>T20</b>	Morphine	1,23	0,83	F puis S	<b>M :Tp≤0,01</b>
	Nalbuphine	1,30	0,75		<b>N :Tp≤0,01</b>

Figure 25 : Evolution de la difficulté à la mobilisation au cours du temps dans les deux lots (note moyenne et écart type).



Les moyennes pour la difficulté à la mobilisation diminuent discrètement dans les deux groupes puisqu'elles perdent 0,5 point entre T0 et T20. Cependant, pour le lot nalbuphine, la baisse est discrètement plus précoce alors qu'elle est plus progressive avec le groupe morphine. Pour les deux groupes, il existe un effet temps entre T0 et T8 ainsi qu'entre T0 et T20. En revanche, la variation n'est significative en T8 et T20 que pour la morphine. A aucun moment, il n'y a d'effet lot.

La difficulté à la mobilisation diminue discrètement avec la sédation.

## 2) Difficultés à la manipulation

Tableau 39 : Evolution de la difficulté à la manipulation au cours du temps dans les deux lots (note moyenne et écart type).

	Lot	Note	Ecart type	Effet lot	Effet temps
<b>T0</b>	Morphine	0,87	0,85	F puis S	<b>M : Tp≤0,01</b> <b>N : Tp≤0,01</b>
	Nalbuphine	0,87	0,72		
<b>T5</b>	Morphine	0,29	0,59	F puis S	<b>M : W</b> <b>N : T</b>
	Nalbuphine	0,44	0,73		
<b>T7</b>	Morphine	0,27	0,62	MW	<b>M : W</b> <b>N : T</b>
	Nalbuphine	0,25	0,50		
<b>T8</b>	Morphine	0,10	0,30	F puis S	<b>M : W</b> <b>N : T</b>
	Nalbuphine	0,12	0,33		
<b>T20</b>	Morphine	0,15	0,15	MW	<b>M : Wp≤0,01</b> <b>N : Tp≤0,01</b>
	Nalbuphine	0,08	0,08		

Figure 26 : Evolution de la difficulté à la manipulation lors des différents actes au cours du temps dans les deux lots (note moyenne et écart type).

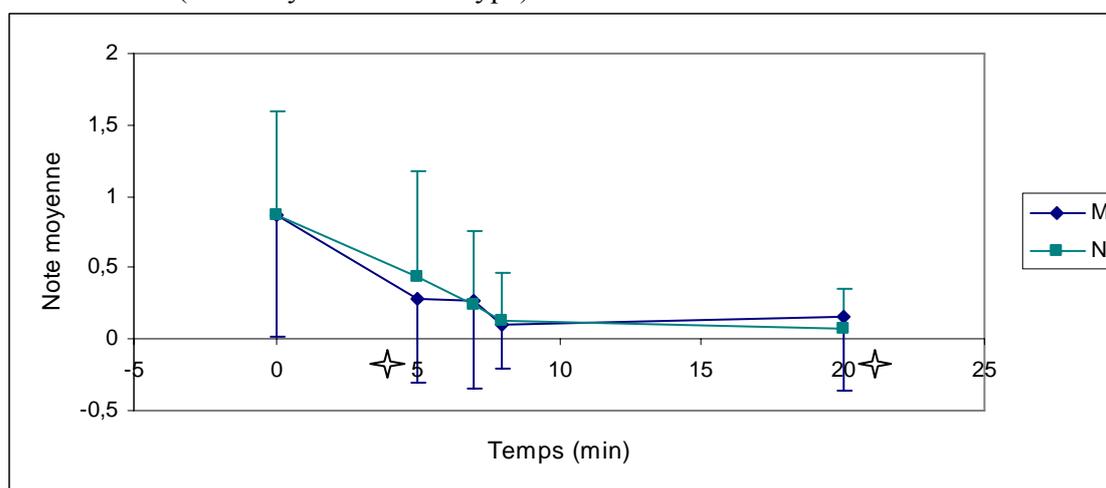


Tableau 40 : Effets temps entre l'instant T et T0 dans les deux lots.

Effet temps	Entre T0 et T5	Entre T0 et T7	Entre T0 et T8	Entre T0 et T20
<b>Morphine</b>	T p≤0,01	W p≤0,01	T p≤0,01	W p≤0,01
<b>Nalbuphine</b>	T p≤0,01	T p≤0,01	T p≤0,01	T p≤0,01

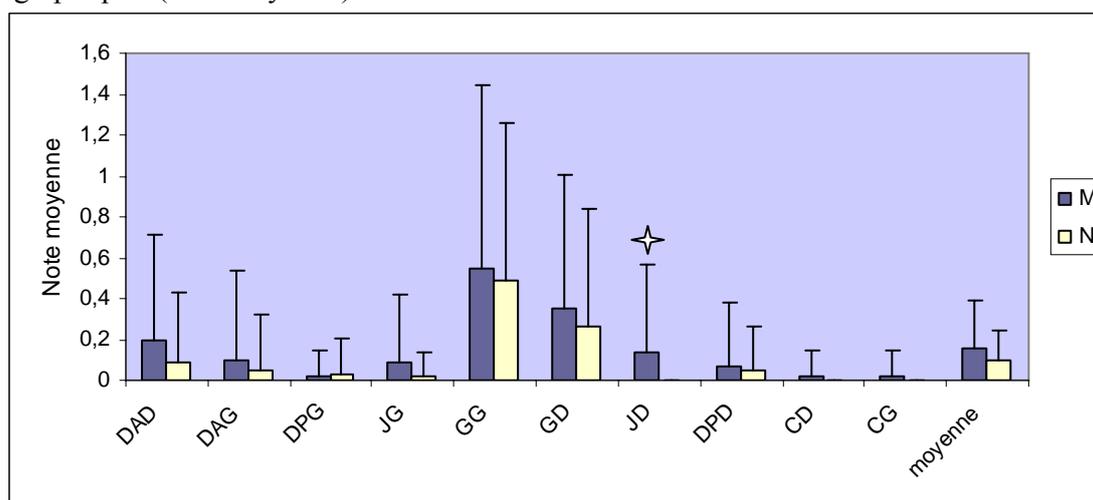
Les courbes évoluent dans le même sens entre T0 et T8 : les moyennes baissent significativement entre T0 et T5 ainsi qu'entre T5 et T8 (test de Student sur données appariées,  $p < 0,05$ ). On remarque qu'entre T0 et T8, la note moyenne diminue progressivement pour la nalbuphine alors que pour la morphine, elles diminuent rapidement puis plus progressivement. Ensuite, après T8, la moyenne remonte très progressivement pour le lot morphine alors qu'elle continue à descendre pour le lot nalbuphine. Il n'y a pas d'effet temps entre T8 et T20, par contre il y en a un entre T0 et T20. A aucun instant T, il n'y a de différence significative entre les deux lots.

Tableau 41 : Comparaison de la difficulté à la manipulation lors de la réalisation des 10 clichés radiographiques (note moyenne)

		DAD	DAG	DPG	JG	GG
Note	Morphine	0,2	0,1	0,02	0,08	0,55
	Nalbuphine	0,09	0,05	0,03	0,02	0,48
Effet lot	Test utilisé	F $p \leq 0,01$ puis S	MW	F $p \leq 0,02$ puis S	MW	F puis S
Ecart type	Morphine	0,51	0,44	0,13	0,33	0,89
	Nalbuphine	0,34	0,28	0,17	0,12	0,78

GD	JD	DPD	CD	CG	moyenne
0,35	0,13	0,07	0,02	0,02	0,15
0,27	0	0,05	0	0	0,10
MW	S $p \leq 0,05$	MW	S	S	MW
0,66	0,43	0,31	0,13	0,13	0,23
0,57	0	0,21	0	0	0,15

Figure 27 : Comparaison de la difficulté à la manipulation lors de la réalisation des 10 clichés radiographiques (note moyenne).



Hormis pour les radiographies des grassets, les moyennes des notes restent toutes comprises entre 0 et 0,2. De plus, même si la région du grasset est une région sensible où la plupart des chevaux sont très chatouilleux, les moyennes sont quand même nettement inférieures à 1, ce qui est tout à fait acceptable.

Sauf pour le cliché du doigt postérieur gauche, les moyennes pour la morphine sont discrètement plus élevées que pour la nalbuphine. Cependant, la différence n'est significative que pour le jarret droit (test de Student,  $p < 0,05$ ).

Ainsi, avec la sédation, les poulains sont aisément manipulables, que ce soit pour les radiographies ou pour les autres examens réalisés.

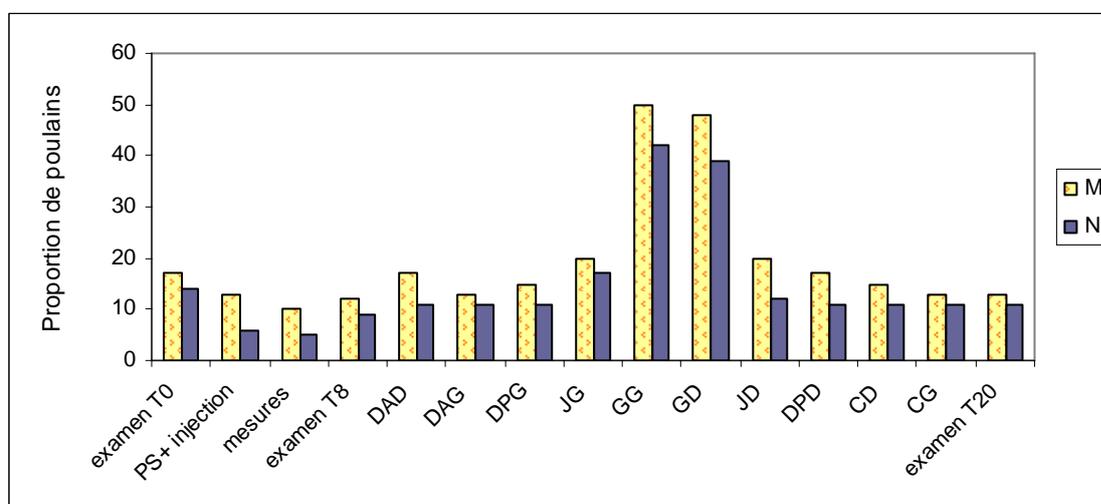
### 3) Moyens de contention utilisés

Tableau 42 : Proportions (en %) de poulains ayant nécessité l'emploi de moyen de contention dans les deux lots.

	exam T0	ps+inj.	mesures	exam T8	DAD	DAG	DPG
<b>Morphine</b>	17%	13%	10%	12%	17%	13%	15%
<b>Nalbuphine</b>	14%	6%	5%	9%	11%	11%	11%

JG	GG	GD	JD	DPD	CD	CG	examT20
20%	50%	48%	20%	17%	15%	13%	13%
17%	42%	39%	12%	11%	11%	11%	11%

Figure 28 : Proportions (en %) de poulains ayant nécessité l'emploi de moyen de contention dans les deux lots.



Hormis pour les radiographies des grasset, moins de un poulain sur cinq a nécessité un ou plusieurs moyens de contention, que ce soit un pli de peau, le tord nez ou la prise de la queue. Pour les clichés des grasset, la cassette est glissée sous le ventre entre les cuisses, à un endroit particulièrement chatouilleux pour les poulains. On comprend alors aisément le recours plus fréquent aux moyens de contention.

Pour chaque manipulation, les moyens de contention ont été plus utilisés pour le groupe morphine. Cependant, à aucun moment, le test du  $X^2$  ne montre de différence significative entre les deux lots.

L'utilisation de moyens de contention est nécessaire pour seulement 20% des poulains sauf lors des radiographies de grasset où ce chiffre s'élève à 50%.

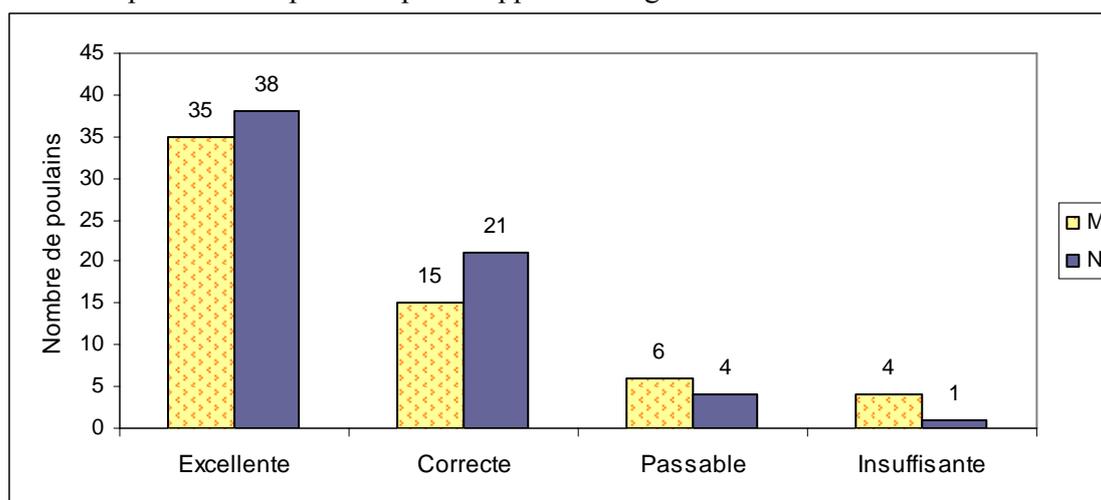
#### 4) Appréciation globale de la sédation

##### a. Effet du lot

Tableau 43 : Répartition des poulains pour l'appréciation globale de la sédation dans les deux lots

		Excellente	Correcte	Passable	Insuffisante
<b>Morphine</b>	<b>Nb poulains</b>	35	15	6	4
	<b>%</b>	25%	58%	7%	10%
<b>Nalbuphine</b>	<b>Nb poulains</b>	38	21	4	1
	<b>%</b>	33%	60%	1%	6%

Figure 29 : Répartition des poulains pour l'appréciation globale de la sédation dans les deux lots



Pour plus de 80% des poulains de chaque groupe, la sédation a été qualifiée d'excellente ou de correcte, ce qui est tout à fait satisfaisant.

Le groupe nalbuphine est plus représentée que le groupe morphine dans les catégories « excellente » et « correcte » mais le test du  $X^2$  ne montre pas de différence significative entre les deux groupes (un regroupement entre les catégories « passable » et « insuffisante » a dû être réalisé pour utiliser le test).

La sédation est suffisante dans 80% des cas.

##### b. Effet du sexe

Des regroupements des catégories « excellente » / « correcte » et « passable » / « insuffisante » ont été effectués afin de pouvoir appliquer le test du  $X^2$  utilisé avec la correction de Yates.

Tableau 44 : Appréciation de la sédation en fonction du sexe dans les deux groupes.

	<b>Morphine</b>		<b>Nalbuphine</b>	
	<b>Mâles</b>	<b>Femelles</b>	<b>Mâles</b>	<b>Femelles</b>
<b>Correcte</b>	23	27	31	28
<b>Insuffisante</b>	6	4	3	2

Que ce soit pour le lot morphine ou pour le lot nalbuphine, le test du  $X^2$  ne montre pas de différence significative entre les mâles et les femelles pour la qualité de la réponse à la sédation.

Pas d'effet sexe

#### c. Effet de la race

Des regroupements des catégories « excellente » / « correcte » et « passable » / « insuffisante » ont été effectués afin de pouvoir appliquer le test du  $X^2$  utilisé avec la correction de Yates.

Tableau45 : Appréciation de la sédation en fonction de la race dans les deux groupes.

	Morphine			Nalbuphine		
	PS	SF	TF	PS	SF	TF
<b>Correcte</b>	21	12	17	24	16	19
<b>Insuffisante</b>	4	3	3	2	1	2

Que ce soit pour le lot morphine ou pour le lot nalbuphine, le test du  $X^2$  ne montre pas de différence significative entre les différentes races représentées pour la qualité de la réponse à la sédation.

Pas d'effet race

#### d. Effet du sevrage

Des regroupements des catégories « excellente » / « correcte » et « passable » / « insuffisante » ont été effectués afin de pouvoir appliquer le test du  $X^2$  utilisé avec la correction de Yates.

Tableau 46 : Appréciation de la sédation en fonction du sevrage dans les deux groupes.

	Morphine		Nalbuphine	
	Sevrés	Non sevrés	Sevrés	Non sevrés
<b>Correcte</b>	12	38	19	40
<b>Insuffisante</b>	6	4	1	4

Que ce soit pour le lot morphine ou pour le lot nalbuphine, le test du  $X^2$  montre que le sevrage n'influence pas la qualité de la réponse à la sédation.

Pas d'effet sevrage

e. Effet des conditions d'induction

Tableau 47 : Appréciation de la sédation en fonction des conditions d'induction dans le groupe morphine

<b>Morphine</b>	<b>Temps</b>	<b>Nb essai</b>	<b>1<sup>ère</sup>auscult.</b>	<b>1<sup>ère</sup>inj.</b>	<b>FC0</b>	<b>FR0</b>
<b>Excellente</b>	34	1,58	1,46	1,71	64	22
<b>Correcte</b>	33	1,6	1,67	2	66	28
<b>Passable</b>	125	1,4	2,33	2,5	68	25
<b>Insuffisante</b>	10	1,25	2,25	2,25	64	19
<b>p =</b>	0,38	0,97	<b>0,02</b>	<b>0,05</b>	0,894	0,35

Tableau 48 : Appréciation de la sédation en fonction des conditions d'induction dans le groupe nalbuphine

<b>Nalbuphine</b>	<b>Temps</b>	<b>Nb essai</b>	<b>1<sup>ère</sup>auscult.</b>	<b>1<sup>ère</sup>inj.</b>	<b>FC0</b>	<b>FR0</b>
<b>Excellente</b>	32	1,53	1,68	1,92	64	24
<b>Correcte</b>	13	1,19	1,95	2,04	68	23
<b>Passable</b>	53	1,67	1,5	1,75	61	23
<b>Insuffisante</b>	10	1	1	2	45	16
<b>p =</b>	0,77	0,76	0,22	0,85	0,24	0,99

Temps = temps mis pour monter sur la balance en secondes

Nb essai = nombre d'essai pour monter sur la balance

1<sup>ère</sup>auscult. = note mesurant la difficulté à réaliser la première auscultation

1<sup>ère</sup>inj. = note mesurant la difficulté à réaliser la première injection

FC0 = fréquence cardiaque mesurée à T0

FR0 = fréquence cardiaque mesurée à T0

p = valeur statistique de l'ANOVA

Dans le groupe morphine uniquement, pour deux facteurs, les valeurs ne se répartissent pas de manière aléatoire dans les différentes catégories d'appréciation de la qualité de la sédation. Autrement dit, l'appréciation de la qualité de la sédation dépend de ces facteurs à savoir la difficulté à réaliser la 1<sup>ère</sup> auscultation et la 1<sup>ère</sup> injection. Plus ces actes seront faciles à réaliser, meilleure sera la sédation.

Ceci n'est pas retrouvé dans le groupe nalbuphine. Il semblerait donc que l'efficacité de la morphine soit liée au comportement du poulain avant la sédation alors que la nalbuphine aurait la même efficacité quelque soit le comportement du poulain.

L'efficacité de la morphine semble dépendre du comportement du poulain au moment de l'induction.

### III. CONCLUSION

Deux tableaux sont maintenant présentés afin de résumer de façon synthétique les résultats obtenus. L'évolution des paramètres étudiés est sensiblement la même quelque soit la molécule utilisée, c'est pourquoi les résultats sont présentés dans le même tableau. Le deuxième tableau rassemble les quelques différences notées entre les deux groupes.

Tableau 49 : Récapitulatifs de l'évolution des différents paramètres mesurés au cours du temps.

Paramètres	Conclusions
<b>Etude clinique</b>	
Appareil cardiovasculaire	. Diminution marquée et précoce de la FC de T0 à T8 puis remontée très discrète entre T8 et T20. . Apparition de BAV et d'arythmies qui disparaissent ou se stabilisent ensuite
Appareil respiratoire	. Diminution modérée et précoce de la FR de T0 à T8 puis stabilisation . Variations individuelles importantes . Apparition de sifflements inspiratoires dans de rares cas.
<b>Effets indésirables</b>	
Transit	Diminution à T20 par rapport à T0 chez plus de 50% des poulains
Ataxie	Ataxie précoce et marquée, qui diminue après T8 mais reste élevée en fin de manipulation
Mobilité résiduelle	Remarquée chez ¼ des poulains du groupe morphine et chez quelques poulains du groupe nalbuphine
Sudation	Apparition progressive de T0 à T20
Rigidité musculaire	Discrète diminution entre T0 et T8 pour la nalbuphine, entre T8 et T20 pour la morphine
Piloérection	Pas d'effet
<b>Appréciation de la sédation</b>	
Vigilance	Diminution rapide et marquée puis stabilisation jusqu'à T20
Réponse aux stimuli	Diminution marquée mais progressive de T0 à T20 (notes >1,5)
Difficulté de mobilisation	Discrète diminution, de T0 à T20 pour la morphine, de T0 à T8 seulement pour la nalbuphine
Difficulté de manipulation	Diminution marquée et précoce puis stabilisation jusqu'à T20
Réalisation des clichés	Facile (même pour les grassets, notes < 0,6)
Moyens de contention	Utilisés pour moins de 20% des poulains (sauf lors des clichés des grassets, où utilisation dans 50% des cas)
Appréciation globale	Bonne dans 80% des cas Ne dépend ni du sexe, ni de la race, ni du sevrage

Tableau 50 : Récapitulatif des différences entre les deux lots morphine et nalbuphine

Paramètre	Différence subjective	Différence statistique	Inégalité variance
<b>Comportement</b>			
Vigilance			T20
Réponses aux stimuli			
Auditifs	Réponses plus déprimées avec la nalbuphine Action plus précoce de la nalbuphine	Confirmation statistique à T8 seulement	T8
Visuels			
Tactiles			
<b>Etude clinique</b>			
Appareil respiratoire	Dépression moins marquée avec la nalbuphine	(à T8, p= 0,06)	
<b>Effets indésirables</b>			
Ataxie	Ataxie plus marquée avec la morphine à T8	Confirmation statistique	T0 et T8
Mobilité résiduelle	Poulains plus mobiles avec la morphine	Confirmation statistique	
<b>Sédation</b>			
Réalisation des clichés	Clichés réalisés moins facilement avec la morphine	Confirmation statistique pour le jarret droit uniquement	DAD DPG
Moyens de contention	Plus utilisés avec la morphine		
Appréciation globale	Plus de sédations classées « Excellente » et « Correcte » avec la nalbuphine		
Conditions d'induction		Notes lors de la première auscultation et lors de la première injection influencent la qualité de la sédation avec la morphine	
Cinétique d'installation	Action plus précoce de la nalbuphine		

#### IV. ETUDE DESCRIPTIVE CHEZ LES POULAINS EXCLUS DE L'ANALYSE STATISTIQUE

##### A. Prémédication avec l'acépromazine

Le poulain n°494, initialement dans le groupe nalbuphine, était réputé difficile, c'est pourquoi l'éleveur lui a donné, avant le début de la manipulation, une dose d'acépromazine. Malgré la prémédication, une bonne contention a été nécessaire pour la réalisation de l'injection.

On a noté l'apparition d'une arythmie modérée et de blocs atrio-ventriculaires à T8 qui se sont maintenus jusqu'à T20. Les autres paramètres cliniques semblent avoir évolué de la même manière que pour les autres poulains.

L'opérateur a qualifié la sédation d'excellente.

##### B. Ajout de romifidine

Pour trois poulains, il a été nécessaire d'ajouter une deuxième dose de romifidine en cours de manipulation.

Ces trois poulains appartenaient au groupe morphine (n°477, 503, 532).

Lors de l'examen initial, le n°503 était très chatouilleux et cherchait tout le temps à se sauver, les notes 2 et 3 ont été attribuées pour la réalisation de l'auscultation et de l'injection. Pour les deux autres poulains, l'examen et l'injection ont été difficiles à faire (note : 4). Ces poulains étaient donc tous les trois difficiles à manipuler, voir dangereux pour les deux derniers.

Aucun élément particulier ne se dégage par rapport aux paramètres cliniques.

Au final, sur les trois poulains, la sédation a été correcte pour deux poulains et insuffisante pour le troisième. Dans tous les cas, les poulains sont restés bien vigiles et réactifs (les notes de réponses aux différents stimuli et de vigilance sont toutes supérieures ou égales à 2).

**TROISIEME PARTIE :**  
**DISCUSSION**

## I. UNE ETUDE DE TERRAIN

### A. Une démarche scientifique

#### 1) Une étude en aveugle

Afin que la grille soit remplie de façon objective par l'opérateur, ce dernier ne connaît à aucun moment de la manipulation la nature de l'opioïde injecté. Il est donc peu probable que son évaluation ait été biaisée par un a priori sur le produit injecté. L'aveugle n'a été levée qu'après la fin de la phase expérimentale.

#### 2) Une procédure standardisée

Le protocole expérimental est clairement défini avant le début des manipulations. De plus, il a déjà été utilisé pour d'autres études par l'équipe du Dr Robert. Le protocole apparaît comme standardisé et facilement reproductible pour chacun des poulains.

Les quatre poulains qui avaient reçu soit de l'acépromazine soit une dose supplémentaire de romifidine ont donc été automatiquement exclus de l'étude afin de respecter strictement la procédure.

#### 3) Une population importante et homogène

Même si quelques poulains ont été écartés, il ne reste pas moins de 124 participants dans nos manipulations ce qui, comparé aux effectifs d'une dizaine de chevaux de la plupart des études expérimentales, nous permet d'avoir de vraies tendances et de ne pas être tentés de généraliser à partir de quelques cas.

### B. Les limites d'une étude de terrain

#### 1) Des mesures moins précises

De nombreuses études ont déjà décrit les effets cliniques des  $\alpha 2$  agonistes et des morphiniques, seuls ou associés [44, 47, 50]. Pour l'appareil cardiorespiratoire notamment, les paramètres mesurés sont multiples (ECG, pressions aortiques systolique, diastolique et moyenne, gaz et pH sanguins...) et fournissent ainsi des renseignements très précis. Toutes ces mesures sont relativement invasives et nécessitent un matériel approprié. Ceci explique le faible nombre de chevaux utilisés pour ces études, la plupart du temps, purement expérimentales.

Dans notre contexte clinique, toutes ces investigations, plus ou moins invasives, n'étaient bien sûr pas réalisables sur nos 128 poulains destinés à une carrière sportive et radiographiés chez leurs éleveurs. Les mesures, notamment celles qui concernent les appareils cardiovasculaire et respiratoire, sont donc moins nombreuses et moins précises. Cependant, la taille importante de la population étudiée leur donne de la valeur.

## 2) Une appréciation subjective de nombreux critères

On peut regretter le fait que, pour de nombreux critères, la note attribuée soit subjective. Par exemple, pour la réponse aux stimuli, il n'existe pas de test la mesurant, contrairement à certaines études, où l'on touche la couronne et les oreilles, où l'on tape dans les mains ou encore où l'on agite un vêtement devant les chevaux [4, 7, 50]. Même si ces stimuli sont très simples à faire, on risque de réveiller les poulains alors que des radiographies de qualité doivent être réalisées pour l'étude menée en parallèle de la notre. De même, l'appréciation globale de la sédation qui sert de synthèse est elle aussi complètement subjective et non basée sur un système de score, ce qui aurait été réalisable.

Cependant, toutes les grilles ont été remplies par le même opérateur, opérateur déjà bien rôdé puisqu'il a déjà participé à deux études utilisant cette même grille. Les notations sont donc homogènes.

## 3) Un manque de temps

Le manque de temps est une autre limite des études de terrain. En effet, les poulains ne sont suivis que pendant vingt minutes environ. Certains paramètres comme la fréquence cardiaque ou le transit sont encore déprimés à la fin de la manipulation et leur évolution ultérieure nous échappe.

## 4) Une absence de lot témoin

Enfin, les  $\alpha 2$  agonistes et les opioïdes ont parfois les mêmes effets comme par exemple, la dépression respiratoire ou l'ataxie. Il aurait donc été intéressant d'avoir un lot témoin avec de la romifidine et du soluté physiologique afin de mesurer, pour un même effet, le rôle de chaque molécule. On comprend bien que, dans le cadre de cette étude, l'ajout d'un opioïde était nécessaire pour assurer la sécurité de tous. Mais si une étude à venir teste la sédation sur des actes réalisés sur l'avant main, il serait judicieux d'ajouter ce lot témoin.

# II. ANALYSE DES RESULTATS ET COMPARAISON AVEC LA LITTERATURE

## A. Points communs aux deux protocoles

### 1) Description de la sédation

En quelques minutes, les premiers signes de sédation sont observés. Les poulains se relâchent et adoptent l'attitude caractéristique de la tranquillisation aux  $\alpha 2$  agonistes. La vigilance est rapidement déprimée, tout comme la réponse aux stimuli qui diminue de près de 40% au cours de la manipulation. Les poulains sont facilement manipulables et le recours aux moyens de contention est peu fréquent (moins de un poulain sur cinq). Même pour la région du grasset, les notes restent faibles et, sur les 124 poulains, une seule radiographie de grasset n'a pas pu être réalisée.

C'est peut être là l'avantage principal de coupler un opioïde à l'injection de romifidine. En effet, lorsque l' $\alpha 2$  agoniste est utilisé seul, le poulain paraît endormi mais reste, malgré tout, très réactif aux stimulations de son environnement, notamment quand elles intéressent l'arrière main [7, 11, 50, 51]. Ainsi, différentes études [7, 8, 50] montrent que l'ajout d'un opioïde à un  $\alpha 2$  agoniste offre une sédation supérieure à celle de l'  $\alpha 2$  agoniste seul.

L'association de la romifidine avec la morphine ou avec la nalbuphine procure donc une sédation rapide et fiable qui permet de réaliser en toute sécurité un certain nombre d'actes du quotidien [4, 50]. On gardera cependant à l'esprit que, sur environ un quart des grilles d'évaluation de chaque groupe, il est précisé que le poulain a essayé de taper. Il convient donc de rester prudent.

## 2) Effets sur l'appareil cardio-respiratoire

Rapidement, la fréquence cardiaque chute d'environ 30% [13] et des blocs atrio-ventriculaires apparaissent pour 10% des poulains environ. L'effet est identique quel que soit le protocole, ce qui est cohérent puisque c'est la romifidine qui est responsable de la bradycardie et des arythmies, alors que les opioïdes exercent peu d'effets sur la fonction cardiaque [12, 50].

La diminution modérée de la fréquence respiratoire est observée dans les premières minutes. Là encore, elle est principalement attribuée aux  $\alpha 2$  agonistes, même s'il est reconnu que les morphiniques ont un effet discrètement déprimeur sur la fonction respiratoire aux doses thérapeutiques [12, 50]. On remarque enfin que contrairement à la diminution de la fréquence cardiaque qui est présente chez tous les poulains, l'effet sur la respiration semble très variable d'un poulain à l'autre.

Ainsi, comme il est décrit dans la littérature, on observe sur ces poulains en bonne santé une dépression de l'ensemble cardio-respiratoire mais notons quand même que les valeurs mesurées restent correctes.

## 3) Effets secondaires liés à l'administration de romifidine

### a. Hypersensibilité aux stimuli

En pratique, l'hypersensibilité aux stimuli est probablement le plus gênant des effets indésirables de la romifidine [12]. Nous avons vu précédemment que l'ajout d'un opioïde permet de diminuer l'incidence de ce phénomène. Cependant, il faut rester vigilant. Dans notre étude, un quart des poulains sont restés très réactifs.

### b. Ataxie

La romifidine est l' $\alpha 2$ agoniste introduit le plus récemment sur le marché, sa durée d'action est plus longue et l'ataxie provoquée est moins importante qu'avec la xylazine ou la détomidine [12]. Ceci n'empêche pas qu'en pratique elle peut s'avérer très gênante, notamment pour la réalisation de radiographies. Dans notre étude, les notes atteignent des valeurs élevées en quelques minutes et diminuent à peine jusqu'à la fin de la manipulation. Cependant, cette ataxie marquée ne semble pas gêner la réalisation des clichés y compris ceux des doigts antérieurs. (En effet, il faut alors prendre le pied du membre à radiographier et le

placer sur une cale d'une dizaine de centimètres de haut.) Tous les poulains ont pu repartir sans difficulté après la réalisation des radiographies.

#### c. Autres (sudation, transit, piloérection)

D'autres effets secondaires de la romifidine ont été observés comme la sudation qui apparaît très progressivement et de façon modérée.

Une diminution du transit est également mise en évidence mais la dépression de la motilité intestinale due aux  $\alpha_2$  agonistes étant mineure [11, 51], elle provient probablement des opioïdes.

Enfin, la piloérection n'a pas évolué au cours de nos manipulations.

## B. Différences entre les deux protocoles

Nous avons choisi la nalbuphine notamment pour sa qualité d'agoniste  $\kappa$  par opposition à la morphine qui, elle, est agoniste des récepteurs  $\mu$ . De ces modes de fonctionnement différents découlent l'existence d'effets propres à l'une ou l'autre des molécules. Par rapport aux données de la littérature, on attendait donc quelques différences entre les deux groupes.

### 1) Sédation

Même si la différence n'est significative qu'à T8, pendant toute la manipulation, les réponses aux stimuli sont d'avantage déprimées avec la nalbuphine qu'avec la morphine. De plus, sans qu'il n'y ait de différence statistique cette fois, il faut noter que, pour la réalisation des radiographies, les notes de manipulation et les taux d'utilisation des moyens de contention sont presque toujours inférieurs avec la nalbuphine. La nalbuphine semble donc offrir une sédation de meilleure qualité que la morphine. Ceci est retrouvé dans la littérature, où les associations avec des agonistes  $\kappa$  comme le butorphanol procurent une sédation plus profonde qu'avec la morphine [8]. Le mécanisme d'action peut expliquer cette différence car, chez le cheval, il semble que ce soit la stimulation des récepteurs  $\kappa$  qui entraîne le plus fort niveau sédation.

Par ailleurs, nos résultats semblent montrer qu'en terme de cinétique d'installation, la sédation est plus précoce avec la nalbuphine. Aucune donnée n'est disponible sur ce point dans la littérature, même si la liposolubilité du produit pourrait jouer un rôle.

### 2) Activité locomotrice

#### a. Stimulation locomotrice

Sur un certain nombre de grilles d'évaluation, il a été spécifié que le poulain était resté assez mobile, en particulier avec la morphine (la différence entre les deux lots est significative). Or, même si la romifidine atténue cet effet, on sait que la stimulation locomotrice est l'effet secondaire qui limite le plus l'utilisation de la morphine tandis que la nalbuphine, pur agoniste  $\kappa$ , n'entraîne a priori pas d'effet de ce type [40, 50]. D'ailleurs, lorsqu'elle a été utilisée seule, sans  $\alpha_2$  agoniste, par l'équipe de Taylor lors de ses premiers tests en 1990, ils n'ont pas observé de stimulation. Ainsi, bien qu'aucune marche incontrôlable ou qu'aucune excitation à proprement parler n'ait été observée chez nos

poulains, l'effet stimulateur sur la locomotion des agonistes  $\mu$  pourrait participer à la différence de mobilité observée.

#### b. Ataxie

De manière plus systématique que pour la mobilité résiduelle, une ataxie prononcée et prolongée a été mise en évidence chez nos poulains. Dans notre étude, la morphine rend les poulains significativement plus ataxiques que la nalbuphine mais en début de manipulation uniquement.

Dans les données bibliographiques, l'ataxie constitue l'effet locomoteur le plus fréquemment rapporté par les cliniciens avec le butorphanol et a priori avec la nalbuphine [40, 50]. Souvent peu prononcée et toujours transitoire, elle reste plus marquée qu'avec les agonistes  $\mu$  [21, 27, 33]. Par ailleurs, les associations de molécules visent souvent à limiter certains effets secondaires de l'une ou l'autre des molécules utilisées. Par exemple, les  $\alpha 2$ -agonistes réduisent l'effet de stimulation locomotrice engendré par les agonistes du récepteur  $\mu$  [34]. Mais parfois, le phénomène inverse est observé et l'effet secondaire est majoré, ce qui est le cas pour l'ataxie avec l'association  $\alpha 2$ -agoniste/opioïde. En effet, les deux types de molécules provoquent de l'ataxie.

Nos résultats diffèrent donc des données de la littérature. Il est vrai que la posologie de morphine retenue est la plus importante de celles étudiées par Mélanie Poirel en 2004. La dose relative de nalbuphine est peut être moins importante. De ce fait, les effets secondaires de la nalbuphine pourraient être moins marqués.

Ceci dit les poulains sont restés aisément manipulables.

### 3) Transit

Quelque soit le groupe, le transit, évalué par l'auscultation des bruits digestifs dans les quatre cadrans abdominaux, a diminué au cours de la manipulation pour plus de 50% des poulains. On sait déjà que la romifidine a un effet dépresseur sur le transit. De plus, la diminution de motilité gastro-intestinale provoquée par la morphine est bien connue et médiée essentiellement par les récepteurs  $\mu$  [3]. La nalbuphine, agoniste  $\kappa$ , ne devrait donc exercer que peu d'effet sur l'appareil digestif, comme c'est d'ailleurs le cas chez l'homme [39].

Au cours du peu d'études réalisées sur le transit chez le cheval, il n'est pas précisé à quelle fréquence les chevaux sont auscultés. Il est vrai que notre manipulation ne dure que vingt minutes et la dernière auscultation n'est réalisée qu'un quart d'heure après l'injection de l'opioïde. La différence d'effet sur le transit supposée entre les deux molécules n'apparaît peut être que plus tardivement, le transit reprend peut être plus rapidement par la suite dans le groupe nalbuphine.

Bien qu'aucun trouble abdominal n'ait été signalé par les éleveurs au cours de notre étude, il convient de surveiller l'animal sédaté en vérifiant que le transit revienne bien à la normale. Par précaution, il est conseillé mettre un panier de jeûne au poulain pour l'empêcher de manger des fourrages pendant deux heures environ. On surveille ensuite l'apparition de crottins attestant de la reprise du transit [31].

#### 4) Dépression respiratoire

Dans les deux groupes, une rapide mais légère dépression de la fréquence respiratoire est observée. Les valeurs dans le groupe nalbuphine sont supérieures à celle du groupe morphine pendant toute la manipulation et la différence entre les deux groupes est presque significative quelques minutes après l'injection de l'opioïde. La nalbuphine déprimerait discrètement moins la respiration que la morphine, ce qui confirmerait la tendance décrite dans la littérature [14, 31, 46].

Cependant, on ne peut pas conclure dans notre étude à une différence entre les deux groupes. De plus, quelque soit la molécule utilisée, les valeurs restent correctes et la dépression semble relativement discrète [29, 40, 50, 51].

### C. Appréciation globale de la sédation

L'appréciation globale de la sédation est une synthèse subjective de la façon dont s'est passée la manipulation. Quelque soit le groupe, elle est qualifiée de bonne dans plus de 80% des cas. Avec la nalbuphine, les catégories «excellente» et «correcte» sont plus représentées qu'avec la morphine. Cependant, il n'y a pas de différence significative. Par ailleurs, la qualité de la sédation dépend des conditions d'induction, au moins pour la morphine.

On remarque que pour un certain nombre de paramètres la différence est « presque » significative. Il est probable que, si les effectifs étaient encore un peu plus importants, on arriverait alors à des différences significatives. On note également qu'à chaque fois c'est la nalbuphine qui est plus efficace ou qui entraîne des effets secondaires moins marqués.

### III. COMPARAISON AVEC L'ETUDE MENEES SUR LES FOALS EN 2003

C'est le protocole appliqué sur le groupe 3 de la thèse de Mélanie Poirel [2004] que nous avons utilisé pour tranquiliser les poulains du lot morphine. On s'attend donc à retrouver les mêmes résultats. Cependant, quelques différences ont été mises en évidence entre les deux études.

La vraie différence réside dans la difficulté à la manipulation : les notes de la première étude sont nettement plus élevées (respectivement à T0, T8 et T20 : 2,2 ; 1 ; 0,8 pour la 1<sup>ère</sup> étude contre 0,86 ; 0,1 ; 0,15 pour la nôtre). Les éleveurs et l'équipe du Dr Robert étaient plus habitués au maniement des poulains au cours du protocole, tout le monde était mieux organisé. De plus, lors de la première étude, un certain nombre de poulains venaient juste d'être sevrés et restaient très méfiants voir en conflit avec l'homme. Ceci a été évité pour notre étude.

Ensuite, dans le premier lot, l'ataxie était moins marquée (+0,5 point entre 2003 et 2004) mais l'évolution reste semblable.

Enfin, en 2003, la qualité de la sédation dépendait non seulement des notes obtenues lors de la 1<sup>ère</sup> auscultation et lors de la 1<sup>ère</sup> injection comme dans notre étude mais aussi de la fréquence respiratoire à T0.

Hormis ces légères différences, les résultats ont été comparables, parfois même les notes ont été strictement identiques. Ceci montre deux choses. D'une part, même si de nombreux paramètres sont évalués de manière subjective, l'évaluation est répétable d'une année à l'autre et donc encore plus le long d'une même année. D'autre part, si on regroupe les deux lots, on obtient alors une évaluation de la sédation par l'association romifidine/morphine sur 146 poulains, ce qui donne encore plus de valeur aux résultats trouvés.

#### IV. AU FINAL, QUEL PROTOCOLE UTILISER ?

Au final, les deux associations offrent une sédation fiable et bien tolérée. Sur un poulain en bon état général, aucun effet secondaire ne saurait limiter leur emploi. En effet, la dépression cardiovasculaire, la baisse du transit et l'ataxie assez marquée ne semblent pas avoir posé de problème majeur.

On pourra donc s'appuyer sur les posologies suivantes :

Tableau 51 : Proposition de protocole pour le vétérinaire praticien.

	Nom déposé	Posologie en g/kg	Posologie en mL/kg
<b>Romifidine</b>	Sedivet®	44 µg/kg	0,5 mL/100kgs
<b>Morphine</b>	Chlorhydrate de morphine 2% (ampoule de 20mg/mL)	0,1 mg/kg	0,5 mL/100kgs
<b>Nalbuphine</b>	Nalbuphine Renaudin ® (ampoule de 20mg/2mL)	0,1 mg/kg	1 mL/100kgs

Pour orienter son choix, le praticien pourra tenir compte de plusieurs points :

- La nalbuphine semblerait discrètement plus efficace pour la sédation mais une étude devrait être réalisée pour confirmer cette tendance
- La nalbuphine appartient à la liste I, contrairement à la morphine qui est classée parmi les stupéfiants.

Pour la morphine, les conditions d'approvisionnement et de détention, même pour un usage professionnel, sont contraignantes. La provision en médicaments stupéfiants que peut constituer un vétérinaire s'élève à dix unités de prise, dont le choix est laissé au praticien. La commande doit être rédigée sur une ordonnance sécurisée et exécutée par un pharmacien, domicilié dans la commune où exerce le vétérinaire ou dans la commune la plus proche si cette dernière est dépourvue de pharmacie. Le vétérinaire doit désigner cette pharmacie au

Conseil de l'ordre dont il dépend. Le pharmacien exécutant ces ordonnances adressera un relevé trimestriel de la nature et des quantités des produits délivrés à l'inspection régionale de la pharmacie dont il relève. Enfin, les substances et préparations stupéfiantes doivent être détenues, à l'exclusion de tout autre produit ou préparation, dans une armoire spéciale ou dans un local fermant à clef et muni d'un système d'alerte ou de sécurité renforcé contre toute tentative d'effraction [37]. De lourdes peines peuvent être encourues par le praticien s'il ne respecte pas ces conditions.

Pour s'approvisionner en spécialité humaine appartenant à la classe I et non réservée à l'usage hospitalier, le vétérinaire doit s'adresser à un pharmacien. Il rédige sa commande sur une ordonnance non sécurisée en y portant la mention « Pour usage professionnel ». Ces médicaments doivent être détenus dans des armoires ou des locaux fermés à clé et ne contenant rien d'autre, à l'exception des substances dangereuses classées comme très toxiques ou toxiques.

- La nalbuphine est plus chère que la morphine, tout en restant cependant bien moins chère que le butorphanol.

## V. QUELQUES PERSPECTIVES POUR COMPLETER L'ETUDE

### A. Injection simultanée de la romifidine et de l'opioïde

Diverses études ont montré que la morphine ou que le butorphanol pouvait être injecté en même temps que l' $\alpha 2$  agoniste [4, 41, 42]. De plus, on sait que la nalbuphine ne semble pas provoquer de stimulation locomotrice. Enfin, lors du deuxième volet de notre étude, un an plus tard, au cours duquel nos poulains devenus yearlings sont à nouveau tranquilisés, l'opioïde a été injecté en même temps que la romifidine. Cette façon de procéder n'a posé aucun problème particulier. On imagine donc que, chez le poulain aussi, la nalbuphine peut être injectée en même temps que la romifidine, ce qui constitue un gain de temps pour le praticien.

### B. Lot témoin de la romifidine et du soluté physiologique

Afin de dégager l'implication de chaque molécule dans les effets communs aux deux molécules associées, il pourrait être intéressant de réaliser une étude avec un groupe de poulains recevant de la romifidine puis cinq minutes plus tard du soluté physiologique. On pourrait alors envisager de ménager la sécurité en ne pratiquant des actes que sur l'avant main.

### C. Etude sur des actes douloureux

Dans notre étude, la sédation est utilisée pour réaliser des radiographies, c'est-à-dire un acte totalement indolore. Or, on sait qu'en humaine la nalbuphine procure une analgésie moins puissante que la morphine [3, 14]. Il n'est pas certain que, dans le cadre d'une sédation analgésique comme pour la réalisation d'une coelioscopie par exemple, nos protocoles soient tous les deux aussi efficaces.

#### D. Etude sur des poulains plus jeunes

Il est reconnu qu'avant trois mois, et en particulier avant dix jours, le poulain présente des particularités physiologiques qui le rendent plus sensible à la tranquillisation. L'emploi d' $\alpha 2$  agoniste est à faire avec précaution sur les poulains de moins d'un mois. Les nôtres ont tous plus de quatre mois. Il pourrait être intéressant de mener l'étude sur des poulains plus jeunes, de 1 à 3 mois par exemple.

#### E. Comparaison avec un autre opioïde : le butorphanol

Depuis que l'emploi du butorphanol est autorisé en France, la nalbuphine perd une partie de son intérêt. Elle reste cependant moins chère que le butorphanol, ce qui est un argument non négligeable en pratique. Il serait donc intéressant de comparer l'efficacité des deux molécules.

## CONCLUSION

Testée pour la première fois sur un grand nombre de poulains, l'association romifidine/nalbuphine donne des résultats satisfaisants.

Tout comme celle de la romifidine avec la morphine, notre association offre une sédation rapide et fiable. Que l'on utilise l'un ou l'autre des opioïdes, sur le plan clinique, il existe peu de différences. Les effets secondaires les plus marqués sont la dépression cardiovasculaire, l'ataxie et la diminution du transit. Mais malgré leur présence, aucune complication n'a été détectée.

Deux protocoles peuvent donc être utilisés pour tranquilliser les poulains. Une injection de romifidine à la dose de 44 $\mu$ g/kg est suivie d'une injection de morphine ou de nalbuphine, toutes les deux étant utilisées à la même dose, 0,1mg/kg. Afin d'obtenir la meilleure sédation possible, l'induction doit être réalisée dans le calme.

L'avantage principal de la nalbuphine reste pour l'instant législatif. En effet, contrairement à la morphine, elle n'appartient pas à la classe des stupéfiants. Ainsi, les conditions de délivrance et de détention sont moins contraignantes.

On pourrait maintenant compléter l'étude en comparant la nalbuphine avec le butorphanol, toujours en association avec la romifidine. Il serait également intéressant de connaître la tolérance clinique de poulains plus jeunes face aux associations étudiées, même si les éleveurs risquent alors d'être plus réticents.

## BIBLIOGRAPHIE

1. BENET LZ, KROETZ DL, SHEINER LB. (1996) Pharmacocinétique: absorption, distribution et élimination des médicaments. In : GOODMAN'S et GILMAN'S, editors. *Bases pharmacologiques de l'utilisation des médicaments*. 9<sup>th</sup> ed. New York : Mcgraw-hill book company, 3-28.
2. BONAGURA JD, MUIR WW. (1991) The cardiovascular system. In: HUBBELL JAE, editors. *Equine anesthesia: Monitoring and Emergency Therapy*. St Louis: Mosby-Year Book, 114-126.
3. BRANSON KR, GROSS ME. (1998) Opioid agonists and antagonists. In: BOOTH NH, MC DONALD LE. *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 6<sup>th</sup> Ed. London: WB Saunders, 273-295.
4. BROWNING AP, COLLINS JA. (1994) Sedation of horses with romifidine and butorphanol. *Vet. Rec.*, **134**, 90-91.
5. BROWNLOW MA, HUTCHINS DR. (1991) Indications for chemical restraint and general anesthesia. In: *Equine medicine and surgery*. 4<sup>th</sup> Ed. Golata, California: American Veterinary Publicatory Inc, 81-87.
6. BRUNSON DB, MAJORS LJ. (1987) Comparative analgesia of xylazine, xylazine/morphine, xylazine/butorphanol and xylazine/nalbuphine in the horse, using a dental dolorimetry. *Am. J. Vet. Res.*, **48** (7), 1087-1091.
7. CLARKE KW, PATON BS. (1987) Combined use of detomidine with opiates in the horse. *Equine vet. J.*, **20** (5), 331-334.
8. CLARKE KW, ENGLAND GCW, GOOSENS L. (1991) Sedative and cardiovascular effects of romifidine, alone and in combination with butorphanol, in the horse. *J. Vet. Anesth.*, **18**, 25-29.
9. COMBIE J, SHULTS T, NUGENT EC DOUGHERTY J, TOBIN T. (1981) Pharmacology of narcotic analgesics in horse: selective blockage of narcotic-induced locomotor activity. *Am. J. Vet. Res.*, **42** (5), 716-721.
10. DENOIX JM, VALETTE JP. (2001) Pathologie ostéo-articulaire chez le jeune (incidence, évaluation clinique, facteurs de risque et conséquences). In : *Compte rendu de la 27<sup>ème</sup> Journée de la recherche équine*, Paris, 101-103.
11. ENGLAND GCW, CLARKE KW. (1996) Alpha adrenoreceptor agonist in the horse- a review. *Br. Vet. J.*, **152**, 641- 653.
12. ENGLAND GCW, CLARKE KW, GOOSSENS L. (1992) A comparison of the three alpha 2-adrenoreceptor agonists ( romifidine, detomidine and xylazine) in the horse. *J. Vet. Pharmacol. Therap.*, **15**, 194-201.

13. FREEMAN SL, BOWEN MI, BETTSHART- WOLFENSBERGER R, ALIBHAI HIK, ENGLAND GCW. (2002) Cardiovascular effects of romifidine in standing horse. *Res. Vet. Science*, **72**, 123-129.
14. GUNION MW, MARCHIONNE AM, CORRY ANDERSON TM. (2004) Use a mixed agonist-antagonist nalbuphine in opioid based analgesia. *Acute pain*, **6**, 29-39.
15. HAMM D, TURCHI P, JOCHLE W. (1995) Sedative and analgesic effects of detomidine and romifidine in horse. *J.Vet. Anesth.*, **18**, 25-29.
16. HELLYER PW, BAI L, SUPON J, QUAIL C, WAGNER AE, MAMA KR *et al.* (2003) Comparison of opioid and alpha-2 adrenergic receptor binding in horse and dog brain using radioligand autoradiography. *Vet. Anes. Analg.*, **30**, 172-182.
17. HUBBELL JAE, MUIR WW. (1998) Standing chemical restraint. In: *Equine internal medicine*. Philadelphia: W. B. Saunders, 187-192.
18. JOHNSTON GM, EASTMENT JK, WOOD JLN, TAYLOR PM. (2002) The confidential enquiry into perioperative equine fatalities (CEPEF): mortality results of phases 1 and 2. *Vet. Anaesth. Analg.*, **29**, 159-170.
19. JUNOT S. (2003). Spécificités de la sédation et de l'anesthésie du poulain. *Prat. Vet. Equine*, **35**, 43-49.
20. KALPRAVIDH M, LUMB WV, WRIGHT M, HEALTH RB. (1984) Effects of butorphanol, flunixin, levorphanol, morphine and xylazine in ponies. *Am. J. Vet. Res.*, **45** (2), 217-223.
21. KAMERLING S, WECKMAN T, DONAHOE J, TOBIN T. (1988) Dose related effects of the kappa agonist U-50,48H on behaviour, nociception and autonomic response in the horse. *Equine vet. J.*, **20** (2), 114-118.
22. KHURSHEED M, MARCIA A. (2003) Injectable anesthetic protocols. In: ROBINSON NE. *Current Therapy in Equine Medicine*. 5<sup>th</sup> ed. London : WB Saunders, 17-19.
23. KLEPPER ID, ROSEN M, VICKERS MD, MAPLESON WW. (1986) Respiratory function following nalbuphine and morphine in anesthetized man. *Br. J. Anesth.*, **58**, 625-629.
24. LEBLANC PH. (1991) Chemical restraint for surgery in the standing horse. *Vet. Clin. North Am: Equine practice*, **7** (3), 521-533.
25. LERCHE E, BLAIS D, CUVELLIEZ S. (1992) Revue des protocoles de base d'anesthésie générale chez le cheval. *Le point vétérinaire*, **24** (143), 25-29.
26. LEVIONNOIS O. (2003) *La morphine au cœur de l'analgésie équine : les voies intra-articulaires et épidurales*. Thèse Méd. Vet., Nantes, n°76, 96p.
27. MAMA KR, PASCOE PJ, STEFFEY EP. (1992) Evaluation of the interaction of mu and kappa opioid agonists on locomotor behaviour in the horse. *Can. J. Vet. Res.*, **57**, 106-109.

28. MIRCICA E, CLUTTON RE, KYLES KW, BLISSITT KJ.(2003) Problems associated with perioperative morphine in horses: a retrospective case analysis. *Vet. Anaesth. Analg.*, **30**, 147-155.
29. MUIR W.W. Standing chemical restraint in horses. (1991) *In: MUIR WW, HUBBELL JAE. Equine Anesthesia: Monitoring and Emergency therapy*. St-Louis: Mosby-Yearbook, 247-280.
30. MUIR WW. (1991) Anesthetic complications and cardiopulmonary resuscitation in the horse. *In: MUIR WW, HUBBEL JAE. Equine Anesthesia: Monitoring and Emergency therapy*. St-Louis: Mosby-Yearbook, 461-484.
31. MUIR WW, HUBBELL JAE. (1998) Standing Chemical Restraint. *In: REED SM, BAYLE JW. Equine internal Medecine*. Philadelphia: WB Saunders, 187-192.
32. NOLAN AM, BESLEY W, REID J, GRAY G. (1994) The effects of butorphanol on locomotor activity in ponies: a preliminary study. *J. Vet. Pharmacol. Therap.*, **17**, 323-326.
33. ORLIANGES E, SCICLUNA C. (1998) Le butorphanol : principales propriétés et indications. *Prat. Vet. Equine*, **30** (118), 45-49.
34. PASCOE JP, TAYLOR PM. (2003) Effects of dopamine antagonists on alfentanil-induced locomotor activity in horses. *Vet. Anes. Analg.*, **30**, 165-171.
35. PERRIN R. (1999) La douleur en pathologie digestive. *Prat. Vet. Equine : numéro spécial coliques*, **31**, 25-36.
36. PIPPI N.L, LUMB WV. (1979) Objective tests of analgesic drugs in ponies. *Am. J. Vet. Res.*, **40** (8), 1082-1085.
37. PINAULT L. (1999) Législation de la pharmacie vétérinaire. *Fascicule du département biologie et pharmacologie de l'ENVN*, 45-48.
38. POIREL M. (2004). *Etude de l'association Romifidine/Morphine pour la sédation du foal*. Thèse Méd. Vét., Alfort, n°2, 87p.
39. REISINE T, PASTERNAK G. (1996) Analgésiques opioïdes et leurs antagonistes. *In: GOODMAN'S et GILMAN'S, editors. Bases pharmacologiques de l'utilisation des médicaments*. 9<sup>th</sup> ed. New York: Mcgraw-hill book company, 529-559.
40. REYNAUD F. (2006) *L'association romifidine - nalbuphine dans la chirurgie debout chez le cheval : évaluation de la sédation*. Thèse Méd. Vét., Alfort, n°25, 65p.
41. ROBERT C., JACQUET S., BERTIN A., DENOIX J-M, DESBOIS C. (2005) Romifidine-Morphine combination for sedation of foals: clinical assessment of two protocols for administration. *In: Proceeding of 23<sup>rd</sup> Annual Forum of the American College of Veterinary Internal Medicine*. Baltimore (USA), 944.

42. ROBERT C., JACQUET S., BERTIN A., DENOIX J-M, DESBOIS C. (2005) Tranquillisation par l'association romifidine-morphine : faut-il séparer les injections ? In : *Proceeding des Journées AVEF Angers (France)*, 129-130.
43. ROBERTSON SA. (1997) Sedation and general anaesthesia of the foal. *Equine vet. Educ.*, **9** (1), 37-44.
44. ROBERTSON JT, MUIR WW. (1981) Cardiopulmonary effects of butorphanol tartrate in horses. *Am. J. Vet. Res.*, **42** (1), 41-44.
45. ROBINSON NE. (1981) The respiratory system. In: MUIR WW, HUBBELL JAE, editors. *Equine Anesthesia: Monitoring and Emergency Therapy*. St-Louis: Mosby-Yearbook, 7-38.
46. ROMAGNOLI A, KEATS AS. (1981) Ceiling effects of butorphanol tartate in horses. *Am. J. Vet. Res.*, **42** (1), 41-44.
47. SELLON DC, MONROE VL, ROBERTS MC, PAPICH MG. (2001). Pharmacokinetics and adverse effects of butorphanol administered by single intravenous or continuous intravenous infusion in horses. *Am. J. Vet. Res.*, **62** (2), 183-189.
48. SINCLAIR MD. (2003) A review of the physiological effects of the  $\alpha_2$  agonists related to the clinical use of medetomidine in small animal practice. *Can. Vet. J.*, **44**, 885-897.
49. TAYLOR PM. (1985) Chemical restraint of standing horse. *Equine vet. J.*, **17** (4), 269-273.
50. TAYLOR PM, RYMASZEWSKA H, YOUNG SS. (1990) Evaluation of combinations of nalbuphine with acepromazine for sedation in ponies. *J. Ass. Vet. Anesth.*, **17**, 38-41.
51. WALSH C.M. (2003) Tranquillisation pour la chirurgie debout chez le cheval. *Prat. Vét. Equine*, **35**, 25-32.

