



HAL
open science

Évaluation expérimentale rétrospective des effets sédatifs, cardiovasculaires et analgésiques d'une administration conjointe de médétomidine, méthadone et midazolam par voie intranasale chez le lapin

Camille Giry

► To cite this version:

Camille Giry. Évaluation expérimentale rétrospective des effets sédatifs, cardiovasculaires et analgésiques d'une administration conjointe de médétomidine, méthadone et midazolam par voie intranasale chez le lapin. Médecine vétérinaire et santé animale. 2024. dumas-04745848

HAL Id: dumas-04745848

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04745848v1>

Submitted on 21 Oct 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

ÉTUDE RÉTROSPECTIVE DES EFFETS SÉDATIFS, ANALGESIQUES ET CARDIOVASCULAIRES D'UNE ADMINISTRATION CONJOINTE DE MÉDÉTOMIDINE, MÉTHADONE ET MIDAZOLAM PAR VOIE INTRANASALE CHEZ LE LAPIN DE COMPAGNIE

THESE D'EXERCICE

pour obtenir le titre de
DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

DIPLOME D'ÉTAT

*présentée et soutenue publiquement
devant l'Université Paul-Sabatier de Toulouse*

par

GIRY Camille

Directrice de thèse : Mme Géraldine JOURDAN

JURY

PRESIDENT :

M. Guillaume LE LOC'H

Maître de Conférences à l'Université Paul Sabatier de TOULOUSE

ASSESEURS :

Mme Géraldine JOURDAN

M. Giovanni MOGICATO

Maître de Conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

**Ministère de l'Agriculture et de l'Alimentation
ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE**

Liste des directeurs/assesseurs de thèse de doctorat vétérinaire

Directeur : Professeur Pierre SANS

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

- M. **BAILLY Jean-Denis**, *Hygiène et industrie des aliments*
- M. **BERTAGNOLI Stéphane**, *Pathologie infectieuse*
- M. **BOUSQUET-MELOU Alain**, *Pharmacologie, thérapeutique*
- M. **BRUGERE Hubert**, *Hygiène et industrie des aliments d'origine animale*
- M. **CONCORDET Didier**, *Mathématiques, statistiques, modélisation*
- M. **DELVERDIER Maxence**, *Anatomie pathologique*
- M. **FOUCRAS Gilles**, *Pathologie des ruminants*
- Mme **GAYRARD-TROY Véronique**, *Physiologie de la reproduction, endocrinologie*
- M. **GUERIN Jean-Luc**, *Aviculture et pathologie aviaire*
- Mme **HAGEN-PICARD Nicole**, *Pathologie de la reproduction*
- M. **MEYER Gilles**, *Pathologie des ruminants*
- M. **SHELCHER François**, *Pathologie médicale du bétail et des animaux de basse-cour*
- Mme **TRUMEL Catherine**, *Biologie médicale animale et comparée*

PROFESSEURS 1^{ère} CLASSE

- Mme **BOULLIER Séverine**, *Immunologie générale et médicale*
- Mme **BOURGES-ABELLA Nathalie**, *Histologie, anatomie pathologique*
- Mme **CADIERGUES Marie-Christine**, *Dermatologie vétérinaire*
- M. **DUCOS Alain**, *Zootecnie*
- M. **GUERRE Philippe**, *Pharmacie et toxicologie*
- M. **JACQUIET Philippe**, *Parasitologie et maladies parasitaires*
- Mme **LACROUX Caroline**, *Anatomie pathologique, animaux d'élevage*
- Mme **LETRON-RAYMOND Isabelle**, *Anatomie pathologique*
- M. **LEFEBVRE Hervé**, *Physiologie et thérapeutique*
- M. **MAILLARD Renaud**, *Pathologie des ruminants*
- Mme **MEYNADIER Annabelle**, *Alimentation animale*

PROFESSEURS 2^{ème} CLASSE

- Mme **CAMUS Christelle**, *Biologie cellulaire et moléculaire*
- M. **CORBIERE Fabien**, *Pathologie des ruminants*
- Mme **DIQUELOU Armelle**, *Pathologie médicale des équidés et des carnivores*
- M. **MATHON Didier**, *Pathologie chirurgicale*
- M. **MOGICATO Giovanni**, *Anatomie, imagerie médicale*
- M. **NOUVEL Laurent**, *Pathologie de la reproduction*
- Mme **PAUL Mathilde**, *Epidémiologie, gestion de la santé des élevages avicoles*
- M. **VOLMER Romain**, *Microbiologie et infectiologie*

MAITRES DE CONFERENCES HORS CLASSE

- M. **BERGONIER Dominique**, *Pathologie de la reproduction*
- Mme **BIBBAL Delphine**, *Hygiène et industrie des denrées alimentaires d'origine animale*
- M. **JAEG Jean-Philippe**, *Pharmacie et toxicologie*
- M. **LYAZRHI Faouzi**, *Statistiques biologiques et mathématiques*
- Mme **PALIERNE Sophie**, *Chirurgie des animaux de compagnie*
- Mme **PRIYMENKO Nathalie**, *Alimentation*

MAITRES DE CONFERENCES CLASSE NORMALE

- M. **ASIMUS Erik**, *Pathologie chirurgicale*
- Mme **BRET Lydie**, *Physique et chimie biologiques et médicales*
- Mme **BOUHSIRA Emilie**, *Parasitologie, maladies parasitaires*
- M. **CARTIAUX Benjamin**, *Anatomie, imagerie médicale*
- M. **COMBARROS Daniel**, *Dermatologie vétérinaire*
- M. **CONCHOU Fabrice**, *Imagerie médicale*
- Mme **DANIELS Hélène**, *Immunologie, bactériologie, pathologie infectieuse*
- Mme **DAVID Laure**, *Hygiène et industrie des aliments*
- M. **DIDIMO IMAZAKI Pedro**, *Hygiène et industrie des aliments*
- M. **DOUET Jean-Yves**, *Ophthalmologie vétérinaire et comparée*
- M. **FERCHIOU Ahmed**, *Economie de santé des bovins*
- Mme **FERRAN Aude**, *Physiologie*
- M. **FUSADE-BOYER Maxime**, *Microbiologie et infectiologie*
- M. **GAIDE Nicolas**, *Anatomie pathologique*
- Mme **GRANAT Fanny**, *Biologie médicale animale*
- Mme **JOURDAN Géraldine**, *Anesthésie, analgésie*
- M. **JOUSSERAND Nicolas**, *Médecine interne des animaux de compagnie*
- Mme **LALLEMAND Elodie**, *Chirurgie des équidés*
- Mme **LAVOUE Rachel**, *Médecine Interne*
- M. **LE LOC'H Guillaume**, *Médecine zoologique et santé de la faune sauvage*
- M. **LIENARD Emmanuel**, *Parasitologie et maladies parasitaires*
- Mme **MEYNAUD-COLLARD Patricia**, *Pathologie chirurgicale*
- Mme **MILA Hanna**, *Elevage des carnivores domestiques*
- M. **VERGNE Timothée**, *Santé publique vétérinaire, maladies animales réglementées*
- Mme **WASET-SZKUTA Agnès**, *Production et pathologie porcine*

INGENIEURS DE RECHERCHE

- M. **AUMANN Marcel**, *Urgences, soins intensifs*
- M. **AUVRAY Frédéric**, *Santé digestive, pathogénie et commensalisme des entérobactéries*
- M. **CASSARD Hervé**, *Pathologie des ruminants*
- M. **CROVILLE Guillaume**, *Virologie et génomique cliniques*
- Mme **DIDIER Caroline**, *Anesthésie, analgésie*
- M. **DELPONT Mattias**, *Clinique Aviaire*
- Mme **DUPOUY GUIRAUTE Véronique**, *Innovations thérapeutiques et résistances*
- Mme **GAILLARD Elodie**, *Urgences, soins intensifs*
- Mme **GEFFRE Anne**, *Biologie médicale animale et comparée*
- Mme **GRISEZ Christelle**, *Parasitologie et maladies parasitaires*
- Mme **JEUNESSE Elisabeth**, *Bonnes pratiques de laboratoire*
- Mme **LAYSSOL-LAMOUR Catherine**, *Imagerie Médicale*
- Mme **POUJADE Agnès**, *Anatomie pathologique Vétérinaire*
- Mme **PRESSANTI Charline**, *Dermatologie vétérinaire*
- M. **RAMON PORTUGAL Felipe**, *Innovations thérapeutiques et résistances*
- M. **REYNOLDS Brice**, *Médecine interne des animaux de compagnie*
- Mme **ROUCH BUCK Pétra**, *Médecine préventive*
- Mme **SAADA Chloé**, *Gestion intégrée de la santé des ruminants*

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Docteur Guillaume LE LOC'H,

Maître de conférences de l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse, Médecine zoologique et santé de la faune sauvage,

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury de thèse,

Hommages respectueux.

A Madame la Docteure Géraldine JOURDAN,

Maître de conférence de l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse, Anesthésie Réanimation,

Pour son soutien et son accompagnement tout au long de ces travaux et cette année.

Pour sa bienveillance, sa gentillesse et ses conseils avisés,

Sincères remerciements.

A Monsieur le Professeur Giovanni MOGICATO,

Professeur à l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse, Anatomie et imagerie médicale

Qui a très aimablement accepté de faire partie de ce jury,

Remerciements très chaleureux.

A Monsieur le Docteur Marti SARRA FERRER,

Assistant hospitalier à l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse, Anesthésie Réanimation,

Pour son soutien, son aide précieuse, sa disponibilité et sa bonne humeur tout au long de cette thèse,

Remerciements très chaleureux.

Table des matières

Table des matières	6
LISTE DES FIGURES	9
LISTE DES TABLEAUX	11
LISTE DES ANNEXES	12
LISTE DES ABREVIATIONS	13
INTRODUCTION	15
ETUDE EXPERIMENTALE	21
PARTIE 1 : Étude rétrospective	22
1. Matériels et méthodes	22
1.1. Population étudiée.....	22
1.1.1. Critères d'inclusion.....	22
1.1.2. Critères d'exclusion.....	23
1.2. Paramètres étudiés.....	23
1.2.1. Posologie des molécules de prémédication.....	24
1.2.2. Score de sédation.....	24
1.2.3. Fréquence cardiaque.....	25
1.2.3.1. Fréquence cardiaque relative.....	25
1.2.3.2. Pourcentage de variation de la fréquence cardiaque.....	26
1.2.4. Induction.....	26
1.2.5. Besoin en analgésie systémique per anesthésique.....	26
1.3. Statistiques et traitement de données.....	27
2. Résultats	27
2.1. Caractéristiques générales de la population.....	27
2.1.1. Races impliquées.....	27
2.1.2. Procédures réalisées.....	28
2.1.3. Données démographiques.....	29
2.2. Paramètres étudiés.....	30
2.2.1. Posologie des molécules de prémédication.....	30
2.2.2. Intensité de la sédation.....	30
2.2.3. Évaluation de la fréquence cardiaque avant et après prémédication.....	31
2.2.3.1. Concernant la fréquence cardiaque relative.....	31
2.2.3.2. Concernant le pourcentage de variation de la fréquence cardiaque.....	33
2.2.4. Dose d'alfaxalone utilisée à l'induction.....	34
2.2.5. Besoin en analgésie opioïdes systémique per anesthésique.....	34

PARTIE 2 : Étude prospective pilote	36
1. Objectifs	36
2. Matériels et méthodes	36
2.1. Population.....	36
2.1.1. Critères d'inclusion	36
2.1.2. Critères d'exclusion.....	37
2.1.2.1. a priori	37
2.1.2.2. a posteriori.....	37
2.2. Design expérimental général.....	37
2.3. Déroulement chronologique de l'étude	38
2.4. Paramètres étudiés.....	39
2.4.1. Faisabilité de la prémédication par voie intranasale	39
2.4.2. Effets non recherchés immédiats.....	40
2.4.3. La sédation	40
2.4.3.1. Intensité de la sédation	40
2.4.3.2. Temps de latence de mise en place des effets sédatifs et d'obtention de l'intensité maximale de sédation (ou pic de sédation)	41
2.4.4. Effets cardiovasculaires.....	41
2.4.4.1. Fréquence cardiaque relative.....	41
2.4.4.2. Pourcentage de variation de la fréquence cardiaque	42
2.4.5. Effets respiratoires.....	42
2.4.5.1. Fréquence respiratoire relative	43
2.4.5.2. Pourcentage de variation de la fréquence respiratoire	43
2.4.6. Dose d'alfaxalone utilisée à l'induction.....	43
2.5. Statistiques et traitements de données	43
3. Résultats	44
3.1. Caractéristiques générales des lapins étudiés.....	44
3.1.1. Races impliquées.....	44
3.1.2. Procédures réalisées	45
3.1.3. Données démographiques : sous-groupe voie d'administration	45
3.2. Paramètres étudiés.....	45
3.2.1. Score de faisabilité	45
3.2.2. Douleur.....	46
3.2.3. Effets non recherchés immédiats.....	46
3.2.4. La sédation	47
3.2.4.1. Intensité de la sédation	47
3.2.4.2. Temps de latence de mise en place du pic de sédation	47

3.2.5.	Effets cardiovasculaires.....	48
3.2.5.1.	Fréquence cardiaque relative.....	48
3.2.5.2.	Pourcentage de diminution de la fréquence cardiaque.....	49
3.2.6.	Effets respiratoires.....	50
3.2.6.1.	Fréquence respiratoire relative	50
3.2.6.2.	Pourcentage de diminution de la fréquence respiratoire	51
3.2.7.	Dose d'alfaxalone utilisée à l'induction.....	52
DISCUSSION	53
1.	Effets sédatifs de l'association médétomidine – méthadone – midazolam administrée par voie intranasale en gouttes chez le lapin	53
1.1.	Le choix du protocole anesthésique	53
1.2.	Comparaison des effet sédatifs obtenus après prémédication par voie intranasale et intramusculaire chez le lapin.....	54
2.	Effets potentialisateurs de l'association médétomidine – méthadone par voie intranasale chez le lapin	55
3.	Effets cardiovasculaires (FC uniquement) de l'association médétomidine – méthadone – midazolam administrée par voie intranasale en prémédication chez le lapin	55
4.	Analgésie peropératoire suite à l'administration intranasale de médétomidine – méthadone – midazolam en prémédication chez le lapin.....	56
5.	Limites et perspectives	57
CONCLUSION	59
BIBLIOGRAPHIE	61
ANNEXES	64

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Score de sédation simple proposé chez le chat par Bortolami (Bortolami, Murrell, Slingsby 2013)	24
Figure 2 : Échelle descriptive simple utilisée pour évaluer le score de sédation chez le lapin	25
Figure 3 : Répartition des races de lapins étudiés de septembre 2022 à septembre 2023	28
Figure 4 : Répartition des procédures chirurgicales ou médicales réalisées sous anesthésie générale de septembre 2022 à septembre 2023	29
Figure 5 : Scores de sédation simple (SDS) au cours de la prémédication dans les groupes IM et IN, suite à l'administration conjointe de médétomidine, de méthadone et de midazolam.....	31
Figure 6 : Diminution relative de la fréquence cardiaque au cours du temps dans les groupes IM et IN suite à l'administration conjointe de médétomidine, de méthadone et de midazolam.....	32
Figure 7 : Taux de variation de la fréquence cardiaque au cours du temps dans les groupes IM et IN suite à l'administration conjointe de médétomidine, de méthadone et de midazolam.....	33
Figure 8 : Dose d'alfaxalone administrée à l'induction dans les groupes IM et IN, suite à l'administration conjointe de médétomidine, de méthadone et de midazolam.....	34
Figure 9 : Temps de latence entre l'administration des deux premières méthadones dans les groupes IM et IN suite à l'administration conjointe de médétomidine, de méthadone et de midazolam lors de la prémédication	35
Figure 10 : Répartition des races de lapins étudiés.....	44
Figure 11 : Répartition des procédures chirurgicales ou médicales réalisées sous anesthésie générale	45
Figure 12 : Score de faisabilité de l'administration IN et IM	46
Figure 13 : Latence de la mise en place de l'effet sédatif maximal (SDS = 3) après administration conjointe de médétomidine – méthadone -midazolam par voie IM (n=4) et IN (n=3)	48
Figure 14 : Diminution relative de la fréquence cardiaque au cours du temps après une administration conjointe de médétomidine – méthadone – midazolam par voie IM (n=4) et IN (n=3)	49

Figure 15 : Taux de diminution de la fréquence cardiaque au cours du après une administration conjointe de médétomidine – méthadone – midazolam par voie IM (n=4) et IN (n=3) 50

Figure 16 : Diminution relative de la fréquence respiratoire au cours du temps après une administration conjointe de médétomidine – méthadone – midazolam par voie IM (n=4) et IN (n=3) 51

Figure 17 : Taux de diminution de la fréquence respiratoire au cours du temps après une administration conjointe de médétomidine – méthadone – midazolam par voie IM (n=4) et In (=3) 52

Figure 18 : Dose d’alfaxalone administrée à l’induction dans les groupes IM et IN, suite à l’administration conjointe de médétomidine, de méthadone et de midazolam 52

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Répartition des stades ASA des différents lapins dans les groupes IM et IN.....	29
Tableau 2 : Comparaison des doses de médétomidine, méthadone et midazolam administrées lors de la prémédication dans les groupes IN et IM.....	30
Tableau 3 : Répartition des scores de sédation dans les groupes IM et IN.....	31
Tableau 4 : Répartition de la diminution relative de la fréquence cardiaque en fonction de la voie d'administration IM et IN	33
Tableau 5 : Intensité de la bradycardie en fonction de la voie d'administration IM et IN.....	34
Tableau 6 : Scores de sédation simple (SDS) au cours de la prémédication dans les groupes IM et IN, suite à l'administration conjointe de médétomidine, méthadone et midazolam.....	47

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 : Schéma bilan des différents transports après une administration intranasale.....	64
Annexe 2 : Fiche de suivi de la prémédication	65

LISTE DES ABREVIATIONS

ASA : American Society of Anesthesiologists

BHM : Barrière hémato-méningée

bpm : Battement par minute

CHUVAC : Centre Hospitalier Universitaire Vétérinaire des Animaux de Compagnie

CST : Castration

ENVT : École Nationale Vétérinaire de Toulouse

FC : Fréquence cardiaque (en bpm)

FR : Fréquence respiratoire (en mpm)

G : Gauge

IM : Intramusculaire

IN : Intranasal

IV : Intraveineux

kg : Kilogramme

LCR : Liquide céphalo-rachidien

μg/kg : Microgramme par kilogramme

mg/kg : Milligramme par kilogramme

mg/mL : Milligramme par kilogramme

min : Minute

min - max : Minimum - Maximum

mL : Millilitre

mL/kg/h : Millilitre par kilogramme par heure

mL/kg/min : Millilitre par kilogramme par minute

mpm : Mouvement par minute

NaCl : Chlorure de Sodium

OVH : Ovariohystérectomie

PECALBO : Partial ear canal ablation and lateral bulla osteotomy

PECA : Partial ear canal ablation

SC : Sous-cutanée

SDS : Score de sédation simple

s : Seconde

SNC : Système nerveux central

T : Temps

Tx : Taux

INTRODUCTION

Au cours des dernières années, les lapins de compagnie ont pris une place importante au sein de la médecine vétérinaire mais leur nature stressée oblige souvent le recours à la sédation et à l'anesthésie pour effectuer des actes, même non invasifs, à des fins diagnostiques. Cependant, force est de constater que la morbi mortalité anesthésique reste encore élevée chez le lapin, estimée à 1,39 % comparativement à celle rapportée chez le chien (0,17 %) et le chat (0,24 %) (Brodbelt et al. 2008). Elle tendrait même à augmenter d'après une étude plus récente mettant en évidence un taux de mortalité de 4,8 % (Lee, Machin, Adami 2018). La prévalence est encore plus élevée lors de l'évaluation des décès liés à l'anesthésie et à la sédation chez les lapins atteints de maladies systémiques, avec un risque de décès de 7,37 % (Brodbelt et al. 2008).

En effet, les particularités anatomiques et physiologiques du lapin le prédisposent aux risques de dépression cardio-respiratoires per anesthésique. Tout d'abord, la fréquence cardiaque du lapin est très élevée (200-300 battements par minute), il s'agit d'un animal susceptible de bradycardie, entraînant une diminution de la pression artérielle (Pariat 2009). Par ailleurs, l'anatomie des voies respiratoires supérieures, de par la présence d'un long palais mou et d'une épiglotte très rostrale, ainsi que la conformation de la tête, avec un larynx sensible orienté verticalement par rapport à la cavité buccale, imposent une respiration exclusivement nasale et un accès difficile au larynx pour l'intubation trachéale. Par ailleurs, le lapin présente un volume thoracique réduit par rapport à un abdomen volumineux, principalement occupé par la masse viscérale, lui offrant une capacité pulmonaire limitée avec un volume pulmonaire de 8 à 10 mL/kg de poids vif, comparé à 20 à 25 mL/kg chez le chat et 30 mL/kg chez le chien. De plus, le lapin bénéficie d'une compliance de la cage thoracique relativement réduite dont la contraction musculaire est assurée majoritairement par le diaphragme en raison d'une musculature intercostale mince. Ces caractéristiques entraînent une faible réserve respiratoire et augmentent le risque de dysfonctionnement respiratoire mécanique en cas de mauvais positionnement de l'animal (Johnson-Delaney, Orosz 2011).

D'autre part, le lapin, considéré comme une proie, privilégie la fuite face à un événement stressant, ce qui le maintient sous une stimulation adrénérgique constante. En situation de stress, une augmentation de cette stimulation peut altérer les systèmes cardiovasculaire (hypertension, arythmies), rénal (diminution du flux sanguin, de la filtration glomérulaire et de la diurèse), et digestif (augmentation de l'acidité, hypomotilité, iléus), nécessitant une surveillance attentive durant la période post-anesthésique. De plus, le stress induit la libération de corticostéroïdes, entraînant une immunosuppression. Il est donc crucial de gérer le stress pour assurer le bon déroulement de l'anesthésie et la survie de l'animal.

Certains facteurs, comme son statut de proie, un environnement inadapté ou la douleur, ne peuvent être immédiatement corrigés, ce qui souligne l'importance de minimiser tout stress supplémentaire lors des manipulations et notamment lors de l'administration de médicaments anesthésiques (prémédication) en vue de réaliser une sédation ou une anesthésie générale.

Il est courant d'utiliser la voie intra-veineuse (IV), intramusculaire (IM) ou sous cutanée (SC) chez le lapin dans le but d'injecter les médicaments anesthésiques. Cependant, chez les lapins vigiles, la pose d'une voie veineuse est souvent difficile et infructueuse nécessitant, préalablement, une sédation pour limiter les mouvements de l'animal et ainsi permettre une pose de cathéter facile et sans incident. La voie IM, quant à elle, provoque des réactions violentes à la suite des stimuli douloureux engendrés par l'injection dans les muscles lombaires pouvant entraîner des traumatismes musculosquelettiques et des fractures vertébrales. De plus, en fonction des médicaments administrés et du volume souvent important requis, une nécrose musculaire et un inconfort peuvent survenir après l'injection. Enfin, la voie SC est généralement mieux tolérée par les lapins mais présente des inconvénients en termes d'absorption des médicaments qui est plus lente et dont la biodisponibilité varie, elle ne représente pas une voie idéale dans le cadre d'une sédation (Mauthe von Degerfeld et al. 2023). La voie intranasale (IN), en tant qu'alternative aux voies précédemment mentionnées, a récemment attiré l'attention en médecine humaine, particulièrement en pédiatrie, ainsi qu'en médecine vétérinaire.

En effet, l'administration nasale offre de nombreux avantages par rapport aux autres voies, tels que son caractère non invasif et indolore. Elle permet également un passage direct des médicaments dans le système nerveux central (SNC) grâce à la connexion anatomique entre les cavités nasales et le cerveau limitant ainsi l'exposition systémique aux médicaments, et donc les effets non recherchés (Hanson, Frey 2008). On suppose que les médicaments déposés sur la muqueuse nasale se déplacent principalement vers le SNC via les nerfs olfactifs et trijumeaux, permettant la délivrance d'une forte concentration de ces médicaments dans différentes régions du cerveau (partie rostrale via le nerf ophtalmique et partie rostrale et caudale via le nerf trijumeau) (Mignani et al. 2021).

Pour mieux comprendre ces mécanismes de transport, il est important de connaître les bases de l'anatomie des cavités nasales du lapin dont les détails morphologiques et histologiques peuvent être trouvées dans des revues spécialisées de Pereira et al et Harkema et al, qui fournissent également une comparaison entre le lapin et d'autres animaux de laboratoire couramment utilisés (Pereira, Macri, Creasy 2011) (Harkema, Crey, Wagner 2006). Tout d'abord, il convient de souligner que la cavité nasale du lapin est divisée en fosse droite et gauche et séparée par une cloison médiane cartilagineuse, le septum nasal. Chaque fosse nasale contient de nombreuses lames osseuses, appelées cornets nasaux, qui se détachent de la paroi osseuse (van Praag 2014). Celles-ci sont minces et recouvertes d'une muqueuse nasale qui peut être différenciée en deux régions distinctes aux propriétés différentes : la muqueuse respiratoire et la muqueuse olfactive. Cette muqueuse nasale, recouverte par du mucus, comme barrière de protection, repose sur une membrane basale ainsi que sur la lamina propia, un tissu conjonctif, ayant un rôle essentiel dans le transport des molécules administrées par voie intranasale. En effet, cette lamina propia est constituée d'un réseau vasculaire développé ainsi que de nombreuses fibres nerveuses notamment les nerfs olfactifs qui ont un rôle sensoriel et les branches ophtalmique et maxillaire du nerf trijumeau, quant à elles, un rôle sensitif (Erdő et al. 2018). Les cavités nasales sont les seules à posséder des nerfs directement en contact avec le milieu extérieur permettant ainsi le passage immédiat des molécules anesthésiques vers le SNC.

Pour ce faire, après avoir diffusé dans la couche de mucus, la molécule doit traverser l'épithélium nasal (respiratoire ou olfactif) afin d'atteindre, principalement, la lamina propria. Ce transport peut se faire selon différentes voies : paracellulaire (diffusion passive et lente des molécules hydrophiles de faible poids moléculaire à travers les jonctions serrées des cellules épithéliales) ou transcellulaire (différents mécanismes de transport des molécules lipophiles au travers de la cellule : par diffusion passive selon un gradient de concentration décroissant, par transport actif via des transporteurs spécifiques tels que les glycoprotéines-P présents au niveau de la membrane ou par internalisation comme l'endocytose ou la pinocytose) (Balin et al. 1986) (Grassin-Delyle et al. 2012).

Une fois la traversée de l'épithélium réalisée, le transport direct de la molécule anesthésique de la cavité nasale vers le SNC peut se faire selon deux voies : axonale ou périneurale. Lors du transport axonal, les molécules subissent une internalisation par endocytose ou pinocytose au niveau des épithéliocytes olfactifs ou des rameaux du nerf trijumeau et sont ensuite acheminées respectivement vers le bulbe olfactif ou le pons (dans le tronc cérébral) par transcytose puis libérées au niveau des jonctions post-synaptiques (Crowe et al. 2018). Par ailleurs, le transport peut également se produire par diffusion passive à travers l'espace périneural. En effet, une couche continue de cellules gliales enveloppe les axones des nerfs olfactifs et trijumeau, présents dans la lamina propria, s'étendant jusqu'aux bulbes olfactifs. Cette gaine est entourée de fibroblastes neuronaux en continuité avec les méninges. En raison du renouvellement constant des fibres nerveuses, un espace périneural se forme, permettant une communication directe avec le liquide céphalo-rachidien (LCR). Les molécules peuvent donc diffuser passivement de la lamina propria vers le LCR (Hirlekar 2018). Cette voie semble non seulement plus rapide que les autres mécanismes de transport mais également être la principale voie de transport direct des molécules vers le système nerveux central.

Enfin, la voie intranasale apparaît comme un moyen d'atteindre le système nerveux central (SNC) tout en évitant la barrière hémato-méningée (BHM) et augmenter la biodisponibilité des molécules dans le SNC, ce qui permettrait une diminution de la dose administrée (Lochhead et al. 2015).

En effet, la muqueuse nasale est intensément vascularisée au niveau de la lamina propria, comme vu précédemment, par les branches des artères maxillaire, ophtalmique et faciale, ce qui en fait un site optimal pour l'absorption sanguine. Cette vascularisation comprend des capillaires à endothélium continu et fenestré, permettant l'absorption efficace de molécules de différentes tailles. Cependant, une fois dans la circulation sanguine, ces molécules subissent une élimination initiale par le foie et les reins, ce qui réduit leur biodisponibilité pour le système nerveux central (SNC). Leur disponibilité est également restreinte par des interactions avec les protéines plasmatiques et la dégradation enzymatique par des protéases. Enfin, pour parvenir jusqu'au SNC, les molécules doivent franchir la barrière hémato-méningée (BHM) qui représente un filtre extrêmement sélectif, à travers lequel les nutriments nécessaires sont transmis et les déchets sont éliminés (Hirlekar, Momin 2018). C'est cette fonction de filtre qui complique les traitements médicamenteux puisque plus de 98% des molécules sont stoppées par la BHM (Hanson, Frey 2008).

Les mécanismes de transport après une administration intranasale sont récapitulés et schématisés dans l'annexe 1.

Dans le cadre de l'anesthésie, la voie intranasale apparaît comme un moyen de limiter les effets non recherchés des médicaments administrés en limitant le passage systémique et en réduisant les doses.

En effet, l'administration conjointe de médétomidine, méthadone et midazolam permet une bonne sédation, myorelaxation et analgésie nécessaire à la réalisation d'actes médicaux peu invasifs ou à la pose d'une voie veineuse dans le but de réaliser une anesthésie, cependant, de nombreux effets non recherchés sont observés lors de leur utilisation.

Tout d'abord, la médétomidine est un agoniste des récepteurs alpha-2-adrénergiques antagonisable qui va permettre la mise en place d'une sédation dose dépendante par la libération de noradrénaline et par conséquent une diminution de l'excitabilité neuronale, une myorelaxation importante par l'inhibition de la transduction synaptique au niveau de la moelle spinale et enfin une analgésie de pallier III par suppression du signal nociceptif. En revanche, les effets cardiovasculaires et respiratoires peuvent être significatifs et incluent la vasoconstriction périphérique, une

bradycardie, une diminution du débit cardiaque, des blocs auriculo-ventriculaires de deuxième degré et une dépression respiratoire.

Ensuite, la méthadone, appartenant à la famille des opioïdes, a une forte valence analgésique de pallier III et sédatrice à moindre mesure. En effet, les opioïdes sont considérés comme les agents analgésiques les plus efficaces disponibles actuellement dû à l'inactivation totale des récepteurs μ , et plus particulièrement ceux localisés dans la corne dorsale de la moelle spinale (Shah et al. 2019, Taylor, Robertson 2004). Les opioïdes peuvent générer une dépression cardio-respiratoire dose dépendante mais non systématique se traduisant souvent chez le lapin par une bradycardie et une diminution de la pression artérielle (Gardhouse, Sanchez 2022).

Enfin, le midazolam, appartenant à la famille des benzodiazépines, est un modulateur allostérique des récepteurs de l'acide gamma-aminobutyrique qui procure une sédation sans analgésie. Bien que l'administration de midazolam chez les lapins entraîne une tranquillisation avec une bonne myorelaxation, la dépression des systèmes cardiovasculaire et respiratoire est minimale (Hedenqvist et al. 2013).

Notre étude a pour objectif de comparer les effets sédatifs, cardiovasculaires et analgésiques de la voie intranasale par rapport à la voie intramusculaire dans le cadre d'une procédure chirurgicale courante chez le lapin. La problématique posée ici est la suivante : la voie intranasale est-elle faisable et utile lors d'une administration conjointe de trois médicaments, la méthadone, la médétomidine et le midazolam dans le cadre d'une procédure chirurgicale courante chez le lapin ?

Les objectifs principaux de notre étude sont d'une part d'évaluer des effets recherchés sédatifs en comparaison avec la voie intramusculaire, et d'autre part l'évaluation des effets cardiovasculaires, respiratoires et analgésiques peropératoires.

Les hypothèses secondaires sont que l'utilisation de la voie intranasale permet d'obtenir une analgésie et des effets cardiovasculaires et respiratoires similaires voire moindre par rapport à la voie intramusculaire, sans être associée à des effets non recherchés significatifs.

ETUDE EXPERIMENTALE

Notre étude expérimentale a pour objectif principal de comparer les effets sédatifs, cardiovasculaires et respiratoires de l'association méthadone-médétomidine-midazolam administrée par voie intranasale par rapport à la voie intramusculaire chez le lapin en prémédication anesthésique et dans un deuxième temps de comparer les effets analgésiques entre ces deux voies.

Notre hypothèse est que l'utilisation de la voie intranasale permet d'obtenir une sédation d'une profondeur au moins équivalente mais des effets cardiovasculaires et respiratoires identiques voire moindre par rapport à la voie intramusculaire, sans être associés à des effets non recherchés significatifs.

Nos travaux s'organisent autour de deux parties expérimentales différents. La première porte principalement sur une étude rétrospective permettant de comparer l'ensemble des lapins anesthésiés au sein de l'ENVT sur une période d'une année et ainsi mettre en parallèle les deux voies d'administration utilisée, à savoir la voie intranasale et intramusculaire.

La deuxième partie, quant à elle, est dédiée à la réalisation d'une étude prospective pilote qui s'inscrit dans la continuité de l'étude rétrospective précédemment illustrée au sein de l'ENVT en proposant notamment une exploration plus approfondie des effets sédatifs obtenus par la voie intranasale comparativement à la voie intramusculaire. De plus, une notion de faisabilité de la voie intranasale est ajoutée pour en déterminer sa facilité d'utilisation. Cependant, cette étude reste purement descriptive et n'est que l'ébauche d'une étude expérimentale visant à être exploitée par la suite avec des effectifs plus importants.

PARTIE 1 : Étude rétrospective

1. Matériels et méthodes

1.1. Population étudiée

Parmi les dossiers médicaux des animaux venus au Centre Hospitalier Universitaire Vétérinaire de l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse (ENVT – CHUVAC) ont été sélectionnés les lapins ayant bénéficié d'un acte chirurgical ou médical nécessitant une anesthésie générale entre le 6 septembre 2022 et le 26 septembre 2023. Les dossiers ont été recherchés en sélectionnant la période désirée sur le planning anesthésique du CHUVAC présent sur le serveur Clovis® dans un premier temps puis sur le serveur Sirius® (serveurs communs aux 4 écoles nationales vétérinaires). Une fois la présence d'une anesthésie confirmée, le numéro de dossier de l'animal était alors relevé. Pour chaque animal, de son dossier présent sur le serveur Sirius® était extrait le dossier anesthésique (un rapport anesthésique complété par le ou les étudiant.e.s vétérinaires en charge du cas et une feuille de suivi anesthésique du jour de la chirurgie complétée, scannée et présente sur le serveur) afin de vérifier les informations nécessaires à la mise en place de l'étude : l'anamnèse et les commémoratifs de l'animal, le protocole anesthésique mis en place et le suivi anesthésique et clinique de l'animal au cours de la procédure.

1.1.1. *Critères d'inclusion*

Pour être inclus dans l'étude, les lapins devaient remplir les critères d'inclusion suivants :

- Avoir subi une anesthésie générale sans contrainte d'âge, de sexe, de race, de poids, de stade ASA (American Society of Anesthesiologists, de I à V) et de type de procédure
- Avoir bénéficié d'une prémédication par voie intranasale ou intramusculaire comprenant conjointement de la méthadone, de la médétomidine et du midazolam

- Avoir un dossier anesthésique complet : soit un signalement complet de l'animal (race, sexe et statut reproducteur, âge, poids, score corporel et stade ASA), un protocole anesthésique entièrement renseigné (médicaments, doses, voies et heures d'administration), un suivi exhaustif per-anesthésique clinique et instrumental (fréquence cardiaque, fréquence respiratoire, température, pression artérielle non invasive, saturation pulsée de l'hémoglobine en oxygène relevées toutes les 5 minutes) avec la prise en charge de potentiels incidents

1.1.2. Critères d'exclusion

Les individus ne vérifiant pas les critères précédemment évoqués ont été exclus de l'étude. Ainsi, les lapins inaptes à l'anesthésie générale pour quelconques raisons (intubation impossible, ...), l'utilisation d'une voie différente de l'intranasale et l'intramusculaire pour réaliser la prémédication ou d'un protocole autre que celui mentionné ci-dessus (méthadone, médétomidine et midazolam) et dont le dossier anesthésique était incomplet, notamment avec des valeurs de relevé per-anesthésique manquantes nécessaires pour l'étude ont été exclus de l'étude.

1.2. Paramètres étudiés

À partir du compte-rendu anesthésique et de la fiche de suivi anesthésique ont été extraits l'âge de l'animal, son appartenance raciale, son poids, sa note d'état corporel (échelle sur 5), son sexe, son stade ASA, le type de procédure médicale ou chirurgicale réalisé, le protocole anesthésique avec les molécules utilisées, la voie d'administration et les posologies, ainsi que les différents temps anesthésiques. Toutes les données récoltées à l'aide du logiciel Sirius® ont été reportées dans le logiciel Microsoft Excel® et organisées sous la forme d'un tableau. Chaque ligne représente un patient caractérisé par son numéro de dossier Sirius® et chaque colonne représente une variable d'intérêt comme par exemple, le sexe de l'animal, un signe clinique ou une molécule anesthésique. Lorsque la valeur d'une variable n'était pas disponible, celle-ci n'était pas notée et représentait une cellule vide dans le tableau.

A partir de ces données, des sous-groupes de cette population ont été créés dans le cadre de notre étude pour mettre en évidence l'intérêt d'une voie d'administration par rapport à l'autre.

Les individus ayant reçu une prémédication par voie intramusculaire représenteront le groupe d'étude IM et les individus recevant les mêmes molécules de prémédication par voie intranasale correspondront au groupe d'étude IN.

1.2.1. Posologie des molécules de prémédication

Suite à l'administration conjointe de médétomidine (DOMITOR® (ORION Corporation, Finlande)), de méthadone (COMFORTAN® (EUROVET Animal Health, Pays-Bas)) et de midazolam (Midazolam Hameln 5 mg/mL (HAMELN Pharma, Allemagne)) l'heure était relevée ainsi que la voie d'administration et la dose des différents médicaments administrés, exprimée en mg/kg ou µg/kg, suivant le poids de l'animal indiqué sur la fiche d'anesthésie.

1.2.2. Score de sédation

La sédation a été évaluée par l'étudiant en charge du lapin, en utilisant un score de sédation simple (SDS) préalablement décrit chez le chat par Bortolami et al (Bortolami, Murrell, Slingsby 2013) (Figure 1) et adapté aux lapins par l'équipe d'anesthésie du CHUVAC (Figure 2).

Ce score varie de 0 à 3, 0 étant attribué à un animal non sédaté et 3 à un animal profondément sédaté.

Score	Classification	Descriptors
0	No sedation	Cat bright, alert, responsive, moving around
1	Mild sedation	Cat relaxed, but can be roused and can walk with little or no ataxia
2	Moderate sedation	Cat in sternal or lateral recumbency, but can be roused, and has obvious signs of ataxia
3	Profound sedation	Cat recumbent and no response to stimulation

Figure 1: Score de sédation simple proposé chez le chat par Bortolami (Bortolami, Murrell, Slingsby 2013)

Sedation score	
0	Non sedated
1	Minor sedation, normal/decreased response to external stimuli, +/- able to move
2	Moderate sedation, minimal response to external stimuli, unable to move
3	Deep sedation, no response to external stimuli, swallowing reflex present

Figure 2 : Échelle descriptive simple utilisée pour évaluer le score de sédation chez le lapin

L'évaluation de la sédation a été effectuée durant la période séparant la prémédication de la pose du cathéter veineux, généralement d'une durée comprise entre 10 et 30 minutes.

1.2.3. Fréquence cardiaque

Ont été relevées les fréquences cardiaques (FC) obtenues par auscultation thoracique à l'aide d'un stéthoscope au moment de l'examen clinique d'admission préanesthésique (noté T₀) et post-prémédication, lors de la pose de la voie IV (noté T₁).

1.2.3.1. Fréquence cardiaque relative

A l'aide des fréquences cardiaques absolues présentes sur les fiches d'anesthésie, des calculs de fréquences cardiaques relatives ont été réalisés pour mettre en évidence des variations de fréquence cardiaque au cours du temps.

Pour ce faire, les FC finales obtenues à T₁ ont été soustraites aux FC initiales obtenues à T₀ (ΔFC).

1.2.3.2. Pourcentage de variation de la fréquence cardiaque

Afin de mettre en lumière et comparer les diminutions des FC entre les lapins, des pourcentages de variation de la FC ont été calculés grâce à la formule suivante : $[FC_{T1} - FC_{T0} / FC \text{ à } T_0] \times 100$. Chaque animal devient alors son propre témoin.

Deux seuils de variation (20% et 40%) ont alors été fixés créant trois intervalles correspondant à des bradycardies dont l'intensité a été arbitrairement décidée comme :

- Légère pour un pourcentage de diminution de la fréquence cardiaque inférieures à 20%
- Modérée pour un pourcentage de diminution de la fréquence cardiaque comprises entre 20 et 40%
- Sévère pour un pourcentage de diminution de la fréquence cardiaque supérieures à 40%

1.2.4. Induction

Une fois la prémédication réalisée et la pose d'une voie veineuse périphérique effectuée, les lapins ont tous été induits à l'aide d'alfaxalone par voie intraveineuse en titration. Cette technique consiste à injecter de l'alfaxalone de manière progressive et continue jusqu'à atteindre et observer les effets recherchés, à savoir ici une profondeur de narcose suffisante permettant d'intuber l'animal.

La quantité d'alfaxalone, en mg, utilisée pour atteindre cette narcose a été relevée et convertie en mg/kg suivant le poids de chaque animal.

1.2.5. Besoin en analgésie systémique per anesthésique

Le temps où un médicament analgésique opioïde par voie systémique a été réadministré (besoin analgésique estimé par le sénior en anesthésie en charge de l'animal) a été relevé à l'aide des heures inscrites sur la fiche d'anesthésie. La durée séparant ce temps de celui de l'administration de méthadone lors de la prémédication a ensuite été calculée et exprimée en minutes.

1.3. Statistiques et traitement de données

Pour les données suivant une loi normale, les résultats seront exprimés en moyennes +/- écart-type (IM : moyenne \pm écart-type ; IN : moyenne \pm écart-type), tandis que les variables discrètes seront présentées sous forme de médiane (min-max) soit [IM : médiane (min – max) ; IN : médiane (min – max)].

Le test de Shapiro-Wilk a été utilisé pour évaluer la normalité des données. Un test de Student a ensuite été réalisé sur les données suivant une loi normale afin de mettre en évidence des différences significatives entre les groupes. Pour les données ne suivant pas une loi normale un test de Wilcoxon-Mann-Whitney a été utilisé dans le but de tester l'hypothèse selon laquelle les distributions de chacun des deux groupes de données sont proches pour pouvoir les comparer et mettre en lumière des différences entre elles.

Une valeur de $p \leq 0,05$ est considérée comme significative. L'ensemble des modélisations, calculs et graphiques ont été réalisés avec le logiciel RStudio (version 2022.02.2+485, R studio, Etats Unis) et le logiciel Excel.

2. Résultats

Parmi les 89 lapins ayant bénéficié d'une anesthésie au CHUVAC de l'ENVT entre septembre 2022 et septembre 2023, seuls 77 lapins ont été inclus dans notre étude, 9 dans le groupe IM et 68 dans le groupe IN.

2.1. Caractéristiques générales de la population

Cette partie traitera les caractéristiques générales de la population.

2.1.1. *Races impliquées*

Au sein de cette population, ont été recensées 10 races de lapin différentes dont une catégorie « inconnue » regroupant les lapins dont la race n'était pas renseignée dans le dossier.

Une majorité des lapins anesthésiés étaient de race Bélier nain, très répandue en France en tant qu'animal de compagnie. En revanche, 4 races ont été peu représentées, un individu parmi la population totale, notamment les lapins Angora, Extra nains, Fauve de bourgogne, Géant des Flandres et Minilop. Enfin, environ un quart des lapins de notre étude étaient de race inconnue par manque d'information sur les dossiers médicaux (Figure 3).

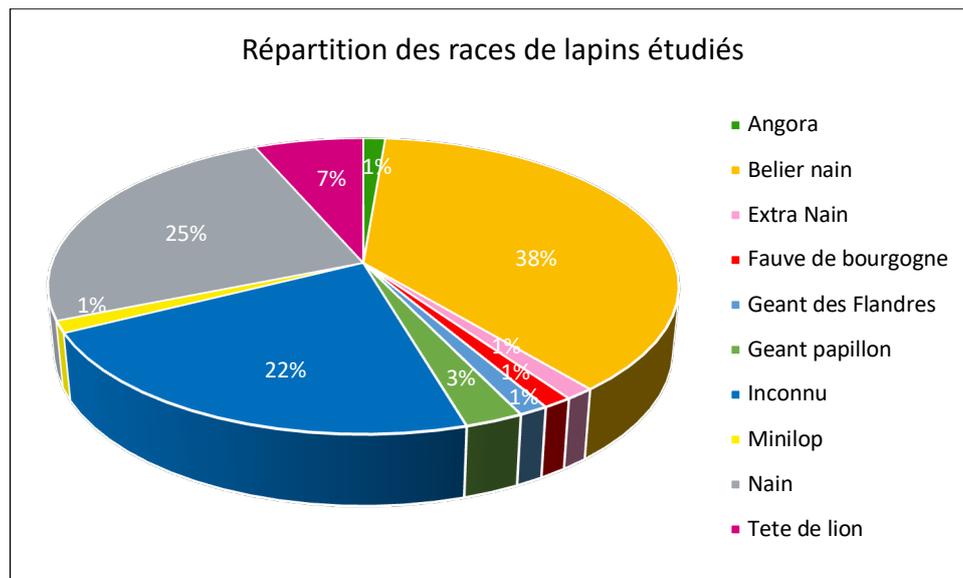


Figure 3: Répartition des races de lapins étudiés de septembre 2022 à septembre 2023

2.1.2. Procédures réalisées

Nous retrouvons 8 types de procédures différentes (Figure 4). Les chirurgies de convenances, ovario-hystérectomie chez les femelles et castration chez les mâles, représentent les trois-quarts de actes réalisés sous anesthésie générale au sein du CHUVAC de l'ENVT durant la période étudiée. Une part considérable du reste des lapins bénéficiant d'une anesthésie générale est dédiée aux chirurgies dentaires notamment les extractions de dents (environ 7%).

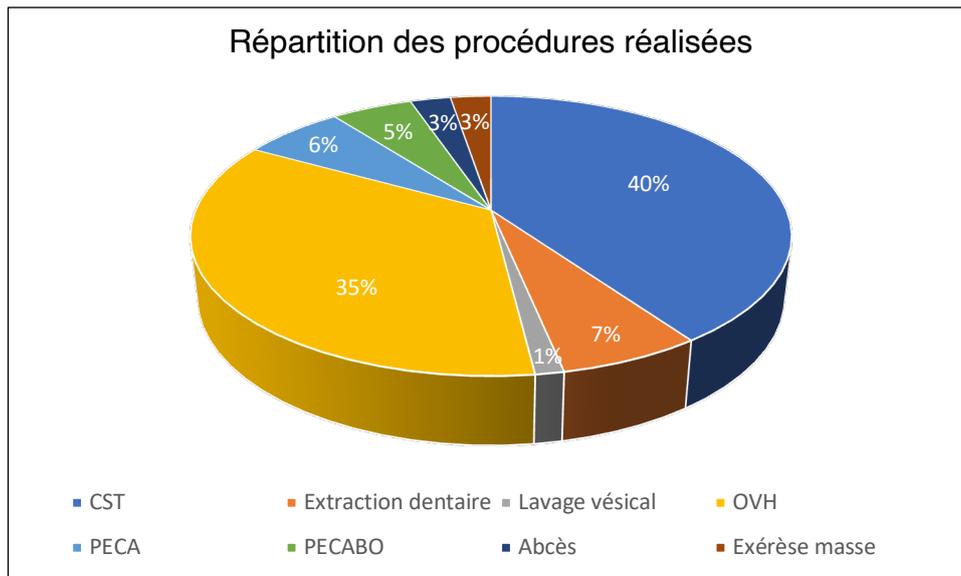


Figure 4 : Répartition des procédures chirurgicales ou médicales réalisées sous anesthésie générale de septembre 2022 à septembre 2023

2.1.3. Données démographiques

Au total 77 lapins ont été candidats à entrer dans l'étude : 9 dans le groupe IM dont 5 femelles et 4 mâles et 68 dans le groupe IN dont 29 femelles et 39 mâles. Les poids (IM : $1,85 \pm 0,58$ kg ; IN : $1,78 \pm 0,70$ kg) ainsi que les notes d'état corporel [IM : 3 (2,5 – 4,5) ; IN : 3 (2 – 4)] des lapins ne sont pas statistiquement différents entre les deux groupes.

Les stades ASA selon la classification par l'American Society of Anesthesiologists [IM : 1 (1 – 3) ; IN : 1 (1 – 2)] ne sont pas statistiquement différents entre les groupes et il peut être considéré que la majorité des lapins de cette étude ont été classés $ASA \leq 2$ (Tableau 1).

	ASA I	ASA II	ASA III	ASA IV	ASA V
IM	55,6 %	22,2 %	22,2 %	0 %	0 %
IN	60,3 %	20,6 %	19,1 %	0 %	0 %

Tableau 1 : Répartition des stades ASA des différents lapins dans les groupes IM et IN

2.2. Paramètres étudiés

2.2.1. Posologie des molécules de prémédication

Des tests statistiques ont été réalisés et n'ont montré aucune différence significative entre les groupes appartenant à l'étude quant aux doses des molécules administrées à la prémédication (Tableau 2).

Voie d'administration			
	Médétomidine ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	Méthadone (mg/kg)	Midazolam (mg/kg)
IN	9,2 \pm 3,6	0,75 \pm 0,25	0,47 \pm 0,08
IM	9,1 \pm 3,1	0,64 \pm 0,24	0,46 \pm 0,09

Tableau 2: Comparaison des doses de médétomidine, méthadone et midazolam administrées lors de la prémédication dans les groupes IN et IM

En l'absence de différence significative on considèrera par la suite les protocoles de prémédication comme étant identiques entre chaque groupe de lapins.

2.2.2. Intensité de la sédation

Tous les lapins ont montré un score de sédation de 0 à T_0 , avant prémédication. Dans chaque groupe, le score de sédation post prémédication (T_1) est significativement plus élevé par rapport à T_0 . Les scores de sédation à T_1 ne sont, en revanche, pas significativement différents dans le groupe IM par rapport au groupe IN. Les lapins soumis à notre étude et bénéficiant d'une sédation pré-anesthésique ont vu leur état de vigilance diminué après administration conjointe de médétomidine, méthadone et midazolam par voie intra-musculaire et par voie intra-nasale respectivement [IM : 1 (1– 2) ; IN : 1 (0 – 3)] (Figure 5).

Cependant, nous pouvons remarquer une différence de répartition entre les niveaux d'intensité de la sédation entre les groupes IM et IN (Tableau 3). Près de la moitié des lapins anesthésiés ont un SDS ≥ 2 respectivement dans les deux groupes étudiés. Cependant, des niveaux de sédation plus importants dans le groupe intra-nasal avec certains scores de sédation évalués à 3 (profonde sédation) et d'autres à 0 (absence de sédation) ont été observés contrairement au groupe intramusculaire.

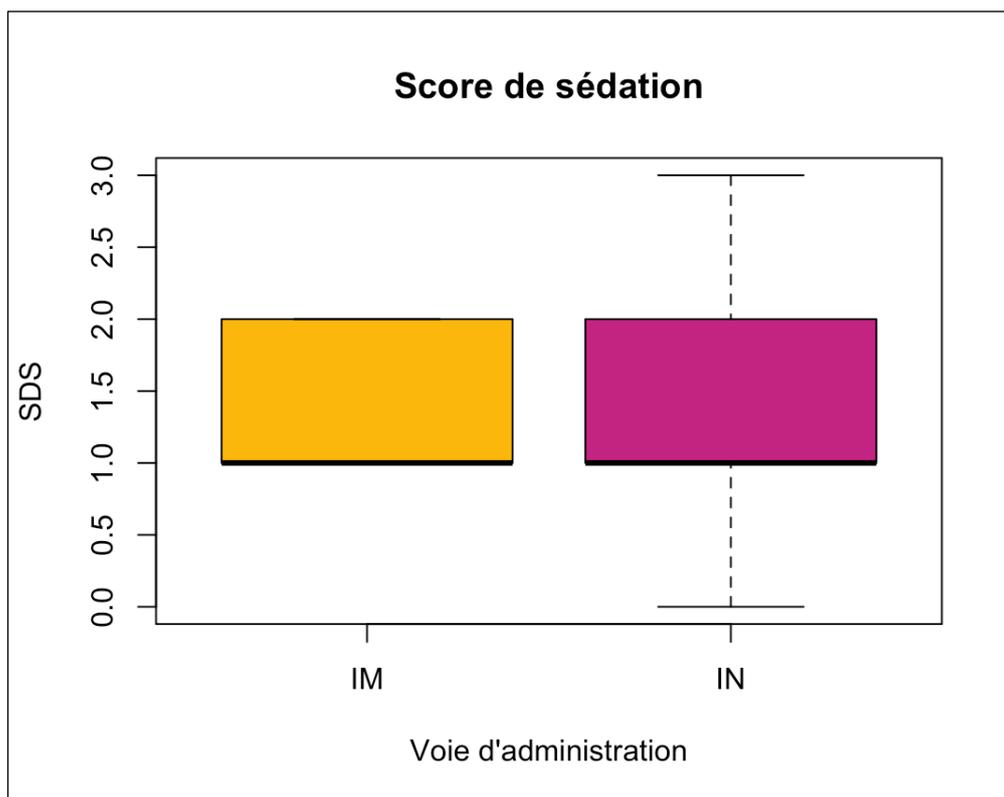


Figure 5 : Scores de sédation simple (SDS) au cours de la prémédication dans les groupes IM et IN, suite à l'administration conjointe de médétomidine, de méthadone et de midazolam

	SDS 0/3	SDS 1/3	SDS 2/3	SDS 3/3
IM	0 %	55,6 %	44,4 %	0 %
IN	4,4 %	48,5 %	36,8 %	10,3 %

Tableau 3 : Répartition des scores de sédation dans les groupes IM et IN

2.2.3. Évaluation de la fréquence cardiaque avant et après prémédication

2.2.3.1. Concernant la fréquence cardiaque relative

Tous les lapins ont présenté une diminution significative de leur fréquence cardiaque à la suite de la prémédication indépendamment de la voie d'administration, respectivement (IN : 259 ± 42 bpm à T_0 vs 215 ± 47 bpm à T_1 et IM : 266 ± 31 bpm à T_0 vs 210 ± 48 bpm à T_1).

Nous pouvons remarquer que la diminution relative de la fréquence cardiaque au cours du temps est plus importante mais non statistiquement différente suite à l'administration de la prémédication par voie intramusculaire par rapport à la voie intranasale (IN : 44 ± 44 bpm ; IM : 59 ± 35 bpm) (Figure 6).

En revanche, il est important de noter que tous les lapins appartenant au groupe intramusculaire ont présenté une baisse de leur fréquence cardiaque post-prémédication dont la diminution relative de cette fréquence cardiaque était ≥ 10 bpm alors que plusieurs lapins du groupe intranasal n'ont présenté aucune diminution de leur fréquence cardiaque et sont donc restés stables au cours du temps.

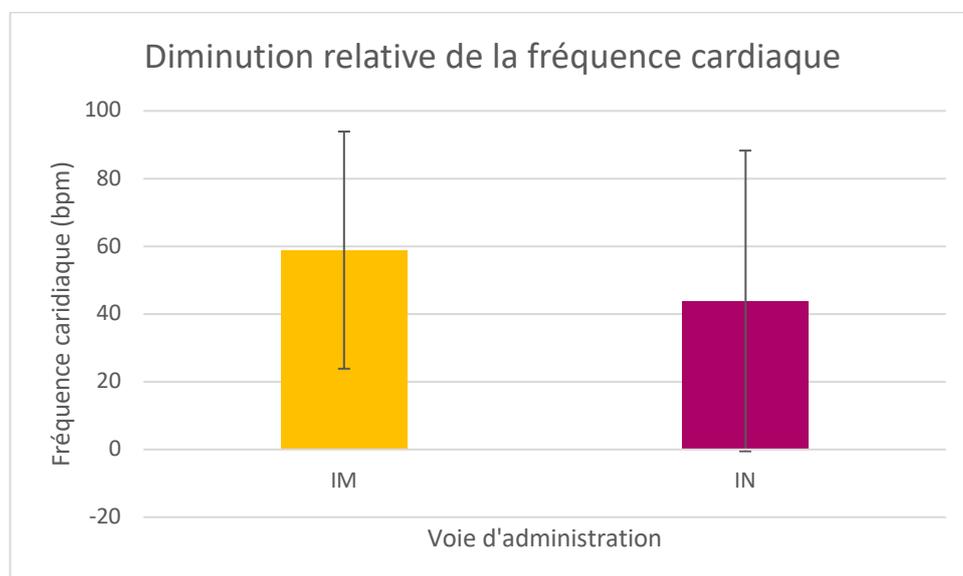


Figure 6 : Diminution relative de la fréquence cardiaque au cours du temps dans les groupes IM et IN suite à l'administration conjointe de médétomidine, de méthadone et de midazolam

De plus, après analyse des données individuelles dans chaque groupe d'étude nous remarquons une plus grande répartition des données dans le groupe intranasal. Les diminutions relatives des fréquences cardiaques de chaque individu ont été classées dans trois sous-groupes afin de mettre en évidence l'effet de la voie d'administration de la prémédication sur la fréquence cardiaque (Tableau 4).

Seulement 11,1 % des lapins du groupe IM ont perdu moins de 20 battements par minute post prémédication comparativement à 40 % de ceux du groupe IN. La majeure partie des lapins du groupe IM, près de 90%, ont subi une diminution de leur fréquence

cardiaque de plus de 20 battements par minute dont 11,1% au-delà de 100 bpm alors que ceux du groupe IN sont repartis de manière relativement équitable entre des valeurs inférieures à 20 bpm et des valeurs supérieures à 20 bpm.

Diminution relative de la FC Entre T ₀ et T ₁	IM % (n/9)	IN % (n/68)
$\Delta FC < 20$	11,1 %	40 %
$20 < \Delta FC < 100$	77,8 %	43,3 %
$\Delta FC > 100$	11,1 %	13,3 %

Tableau 4 : Répartition de la diminution relative de la fréquence cardiaque en fonction de la voie d'administration IM et IN

2.2.3.2. Concernant le pourcentage de variation de la fréquence cardiaque

En moyenne, les lapins de l'étude ont présenté des pourcentages de diminution de fréquence cardiaque de $13,9 \pm 15,7$ % et $22,2 \pm 13,3$ %, respectivement dans les groupes IN et IM, sans différence significative entre les groupes (Figure 7).

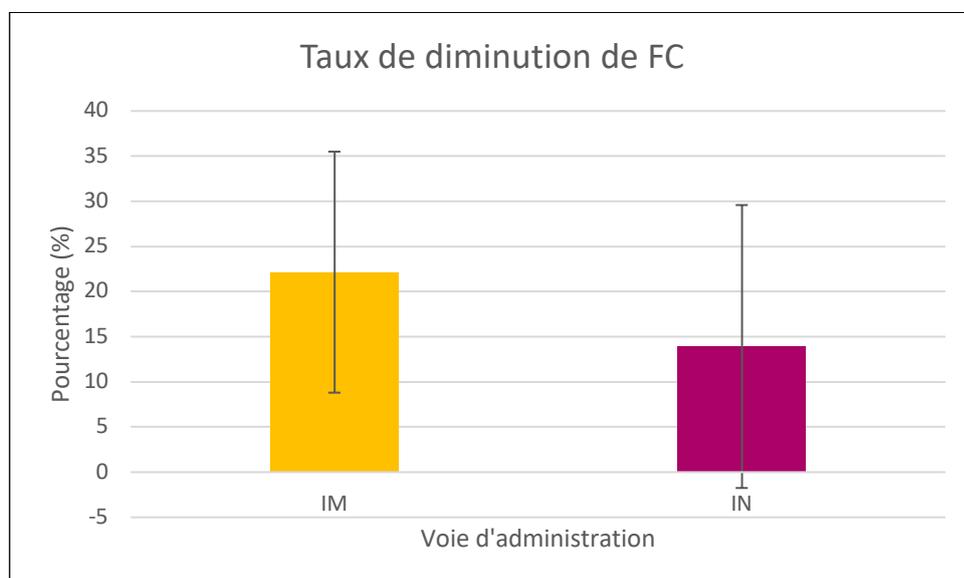


Figure 7 : Taux de variation de la fréquence cardiaque au cours du temps dans les groupes IM et IN suite à l'administration conjointe de médétomidine, de méthadone et de midazolam

Enfin, les pourcentages de diminution de la FC de chaque lapin ont été classés en 3 catégories différentes selon le degré de bradycardie engendrée (Tableau 5). Ainsi, les lapins ayant reçu une prémédication par voie intramusculaire semblent présenter plus de bradycardies modérées à sévères (50% des individus) que ceux

bénéficiant de la voie intranasale dont plus de la majorité des individus (67,2 %) n'ont qu'une bradycardie légère, cependant, aucune différence significative n'est observée.

Bradycardie selon le pourcentage de diminution de la FC entre T₀ et T₁	IM % (n/9)	IN % (n/68)
Bradycardie légère (Tx < 20 %)	44,4 %	67,2 %
Bradycardie modérée (20 % < Tx < 40 %)	44,4 %	22,4 %
Bradycardie sévère (Tx > 40 %)	11,1 %	10,3 %

Tableau 5 : Intensité de la bradycardie en fonction de la voie d'administration IM et IN

2.2.4. Dose d'alfaxalone utilisée à l'induction

Les doses d'alfaxalone nécessaires à l'induction ne sont pas statistiquement différentes entre les deux groupes (IM : 2,45 ± 1,73 ; IN : 2,69 ± 1,58) (Figure 8).

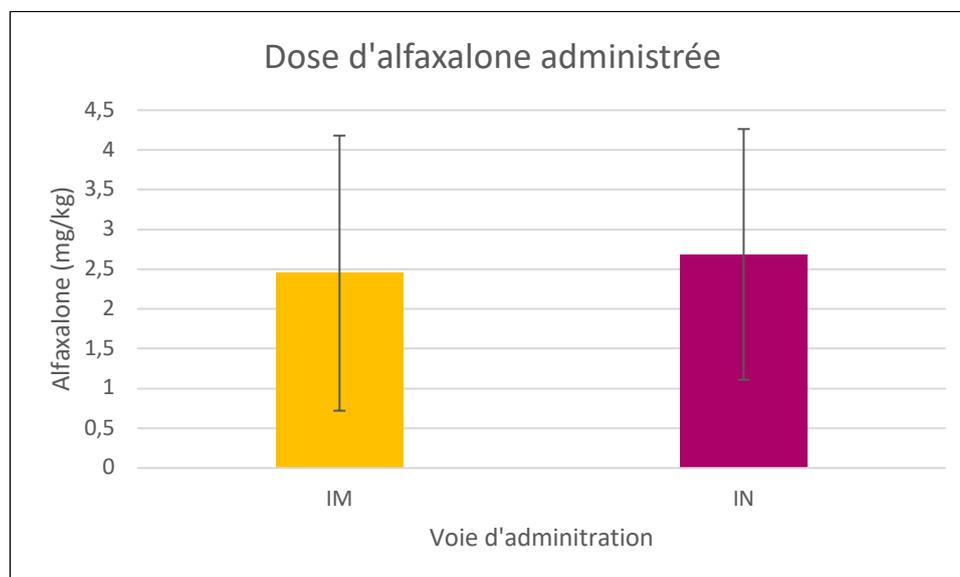


Figure 8 : Dose d'alfaxalone administrée à l'induction dans les groupes IM et IN, suite à l'administration conjointe de médétomidine, de méthadone et de midazolam

2.2.5. Besoin en analgésie opioïdes systémique per anesthésique

Lorsqu'il a été nécessaire, ce besoin en analgésie opioïde s'est traduit chez tous les lapins de l'étude par le recours à une administration IV de méthadone (0,3

mg/kg). En moyenne, les lapins ayant reçu leur première méthadone lors de la prémédication par voie intranasale ainsi que par voie intramusculaire ont nécessité une nouvelle injection environ 89 minutes plus tard (IN : $88,8 \pm 27,6$ min ; IM : $89,2 \pm 21,6$ min). Le temps séparant ces deux administrations de méthadone n'est pas significativement différent entre les groupes IM et IN (Figure 9).

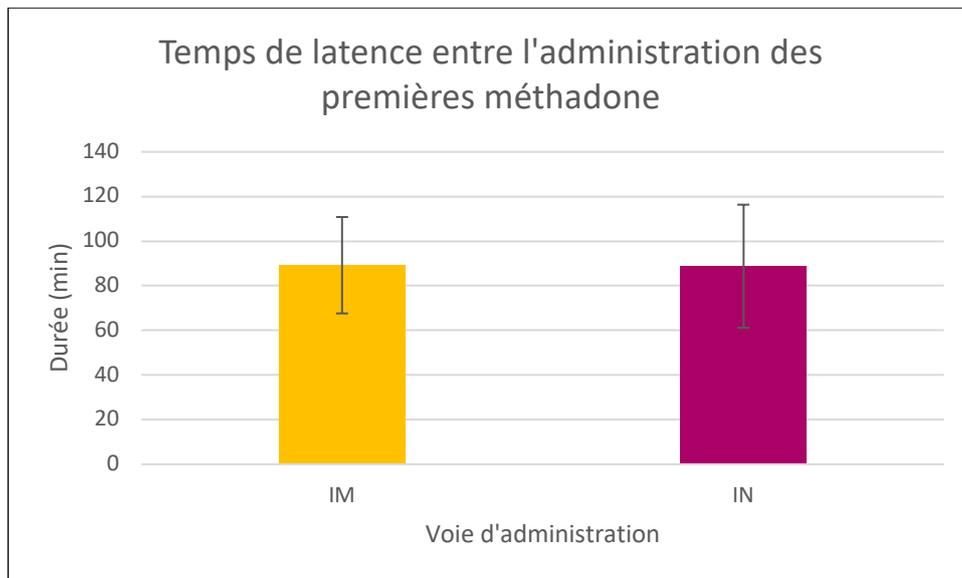


Figure 9 : Temps de latence entre l'administration des deux premières méthadones dans les groupes IM et IN suite à l'administration conjointe de médétomidine, de méthadone et de midazolam lors de la prémédication

PARTIE 2 : Étude prospective pilote

1. Objectifs

Notre étude expérimentale prospective s'inscrit dans la continuité de l'étude rétrospective précédemment décrite, s'intéressant à la voie intranasale comme voie de prémédication chez le lapin.

Les objectifs principaux de cette nouvelle étude sont de compléter les données concernant la sédation obtenue par voie intranasale, en comparaison avec la voie intramusculaire chez le lapin, notamment concernant les temps de mise en place des effets sédatifs et d'obtention de la sédation maximale. En outre, nous désirons aussi démontrer objectivement la faisabilité de la voie intranasale chez le lapin, c'est-à-dire sa facilité de mise en œuvre pour le manipulateur et la tolérance de l'animal.

Les objectifs secondaires consistent en l'évaluation des effets cardiovasculaires, respiratoires et analgésiques peranesthésiques, ainsi que de la mise en évidence, s'ils existent, de possibles effets non recherchés.

2. Matériels et méthodes

Cette étude clinique expérimentale prospective pilote a été réalisée au sein du Centre Hospitalier Universitaire Vétérinaire des Animaux de Compagnie (CHUVAC) de l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse (ENVT), de Janvier à Mars 2024.

2.1. Population

2.1.1. *Critères d'inclusion*

Nous avons choisi d'inclure dans cette étude des lapins de propriétaires sans contrainte d'âge, de sexe, de race et de poids, venus au CHUVAC pour la réalisation d'un acte chirurgical ou médical nécessitant une anesthésie générale et dont l'état de

santé préopératoire a été défini comme relativement sain (statut ASA \leq II) sur la base d'un examen clinique préanesthésique normal.

2.1.2. Critères d'exclusion

2.1.2.1. a priori

Ont été exclus, les lapins :

- n'étant pas coopératifs (c'est-à-dire montrant des signes d'agressivité et dont la contention était compliquée)
- présentant des signes cliniques d'atteintes des voies aériennes supérieures (jetage nasal, éternuement, ...)

2.1.2.2. a posteriori

Ont été exclus a posteriori les lapins possédant un score de sédation insuffisant au bout de 20 minutes ne permettant pas de mettre en place de voie intraveineuse sans difficulté.

2.2. Design expérimental général

Les lapins ont été assignés aléatoirement en deux groupes et ont chacun reçu une prémédication de nature identique : une administration conjointe de médétomidine (10 μ g/kg ; DOMITOR® (ORION Corporation, Finlande)), de méthadone (1 mg/kg ; COMFORTAN® (EUROVET Animal Health, Pays-Bas)) et de midazolam (0,5 mg/kg ; Midazolam Hameln 5 mg/mL (HAMELN Pharma, Allemagne)) mélangés dans la même seringue. Seule la voie d'administration était différente entre les deux groupes : intramusculaire ou intranasale. L'administration des médicaments de la prémédication a toujours été réalisée par un membre de l'équipe d'anesthésie de l'ENVT assurant par la suite leur suivi anesthésique.

L'injection IM a été réalisée dans les muscles lombaires avec une aiguille 25G pendant que le lapin était maintenu dans une serviette sur la table d'anesthésie en

décubitus ventral (position physiologique) puis remis au calme sous la serviette pour éviter les stimulations sensorielles trop importantes.

Pour l'administration IN, le mélange a été administré dans une seule narine ou les deux selon la coopérativité de l'animal et la quantité de médicament à injecter, à l'aide d'une seringue de 1 mL. Durant l'administration, le lapin était placé dans une serviette et positionné à la verticale sur les membres postérieurs, contre le manipulateur, avec la tête surélevée d'environ 30° pendant 5 à 10 secondes après l'injection.

La procédure de prise en charge anesthésique comme analgésique a été ensuite standardisée pour les 2 groupes : pose d'une voie veineuse au niveau de la veine auriculaire droite ou gauche (cathéter IV BD INSYTE-W avec ailettes) et fluidothérapie préventive systématique (NaCl 0,9% à un débit de 5 mL/kg/h), coinduction de la narcose IV avec de la kétamine (2 mg/kg – Kétamine 1000 VIRBAC FRANCE) et alfaxalone en titration, intubation trachéale et oxygénothérapie (100% d'O₂ avec un circuit non réinhalatoire). Les lapins ont par la suite subi leur procédure chirurgicale ou médicale initialement prévue. Une surveillance clinique a été réalisée en continu de la prémédication à l'induction de l'animal. Les principaux paramètres d'intérêt (sédation, FC, FR) ont été relevés avant et après prémédication, toutes les 2 minutes jusqu'à T₁₂ (période de 12 minutes post prémédication) puis toutes les 5 minutes jusqu'à l'induction.

2.3. Déroulement chronologique de l'étude

Chaque lapin a été amené au CHUVAC le matin, une heure avant la procédure. Il a ensuite été laissé dans une cage d'hospitalisation calme au service des nouveaux animaux de compagnie. Une fois le service d'anesthésie prêt à recevoir le lapin, pour réaliser l'anesthésie et limiter le temps d'attente ainsi que le stress de ce dernier dans la salle de préparation, une pesée et un examen clinique général ont ensuite été réalisés. Celui-ci a permis de relever le poids, la note d'état corporelle, la fréquence cardiaque, la fréquence respiratoire, la couleur des muqueuses, le temps de recoloration capillaire et la netteté du pouls fémoral et du pouls métatarsien. Après avoir reçu la prémédication (médétomidine-méthadone-midazolam) (notée T₀), le lapin était placé à nouveau dans sa serviette à l'abri des regards durant les deux premières

minutes. De T_2 à $T_{\text{induction}}$, des paramètres d'intérêt (paramètres cardiovasculaires et respiratoires et score de sédation simple), ont été suivis toutes les 2 minutes jusqu'à T_{12} (12 minutes post prémédication) puis toutes les 5 minutes jusqu'à l'induction. A la fin de chaque temps d'observation le lapin était replacé sous sa serviette pour limiter le stress. Dès que le score de sédation était supérieur ou égal à 2 ou si la pose d'un cathéter veineux était possible sans difficulté, ce dernier était mis en place. Entre T_{15} et T_{20} , si le score de sédation était encore inférieur à 2, une nouvelle administration de médétomidine était réalisée dans le but de potentialiser la prémédication, cependant, si le score de sédation restait inférieur à 2 après T_{20} , le lapin était exclu de l'étude. Une fois l'état de sédation maximal atteint (SDS 3/3) la voie veineuse a été mise en place et l'induction-intubation réalisée permettant d'effectuer la chirurgie par la suite. Une fois l'agent d'induction administrée la mesure des paramètres cardiovasculaires et respiratoires a été arrêtée pour ne pas interférer avec les résultats liés à la prémédication. Le lapin était ensuite pris en charge par l'équipe chirurgicale et anesthésique jusqu'à son réveil et sa sortie avec le propriétaire.

2.4. Paramètres étudiés

Tous les paramètres qui vont être présentés ont été suivis par un même observateur (CG) et ont été notés sur une feuille de suivi (Annexe XXXX).

2.4.1. *Faisabilité de la prémédication par voie intranasale*

La faisabilité de l'administration (IN ou IM) a été noté (T_0) et traduit sa facilité de réalisation. Elle dépend à la fois des compétences du manipulateur à effectuer la contention de l'animal et l'administration des médicaments, ainsi que du tempérament du lapin et de son degré de coopération. L'évaluation de la faisabilité a été effectuée à l'aide d'un score variant de 1 à 5, où une note de 1 indique une administration impossible en raison d'une résistance élevée de l'animal, et une note de 5 indique une administration facile avec l'absence de résistance de l'animal. Ce paramètre a été évalué par le manipulateur ayant réalisé l'administration.

Le détail de ce scoring est détaillé ci-dessous :

- 1 : Administration impossible
- 2 : Administration difficile réalisée en plusieurs fois et nécessitant une contention importante
- 3 : Administration modérément réalisable, mouvements de recul, injection possible en une seule fois
- 4 : Administration relativement aisée, faibles mouvements de l'animal, contention légère
- 5 : Administration facile, aucune résistance de l'animal

Par ailleurs, la présence de signes de douleur lors de l'administration IM a également été évaluée par le manipulateur. Il s'agit d'une appréciation subjective du manipulateur, s'appuyant sur la réaction de l'animal lors de l'administration et évaluant ainsi la présence ou non de douleur lors de l'administration et son intensité (intense : ++, faible : +, absente : 0).

2.4.2. Effets non recherchés immédiats

Concernant les effets non recherchés immédiats, une attention particulière était portée à la surveillance des signes cliniques en lien avec les voies respiratoires supérieures, tels que les étternuements ou l'écoulement nasal. L'apparition d'autres effets secondaires, tels que le ptyalisme, le léchage du nez ou des babines, les déglutitions ou les vomissements, ainsi que le moment de leur survenue et leur durée, étaient également notés.

2.4.3. La sédation

2.4.3.1. Intensité de la sédation

Un score de sédation simple (SDS) basé sur une observation subjective de l'observateur (étudiant.e.s en charge de l'anesthésie du lapin) et adaptée au lapin a

été réalisé. Ce score est une note globale allant de 0 à 3, 0 étant attribué à un animal non sédaté et 3 à un animal profondément sédaté (Figure 2).

Ces scores ont été réalisés toutes les 2 minutes à partir de la prémédication et pendant 12 minutes puis toutes les 5 minutes, jusqu'à l'induction, une fois les 15 minutes post prémédication écoulées. Des mesures ont donc été prises à respectivement T_0 , T_2 , T_4 , T_6 , T_8 , T_{10} , T_{12} , T_{15} , T_{20} , T_{25} , ...

2.4.3.2. Temps de latence de mise en place des effets sédatifs et d'obtention de l'intensité maximale de sédation (ou pic de sédation)

Le temps de latence de mise en place des effets sédatifs est défini comme l'intervalle entre l'administration des agents de prémédication et l'obtention d'un score de sédation supérieur ou égal à 2.

Le pic de sédation est défini par le score de sédation simple le plus élevé atteint avant l'induction, représentant l'intensité maximale de la sédation obtenue. Le délai entre l'administration des médicaments de prémédication et l'atteinte du pic de sédation a été calculé.

2.4.4. Effets cardiovasculaires

La fréquence cardiaque a été relevée initialement à T_0 , avant l'administration de la prémédication, pour établir une valeur de référence pour chaque animal. Par la suite, elle a été enregistrée toutes les 2 puis 5 minutes pendant la prémédication en même temps que les autres paramètres notamment le SDS.

Pour s'affranchir des variations liées aux différences de fréquence cardiaque initiale, à T_0 , entre chaque lapin, nous avons choisi de les analyser en diminution relative et en pourcentage de diminution de la même manière que l'étude précédente.

2.4.4.1. Fréquence cardiaque relative

A l'aide des fréquences cardiaques absolues obtenues par mesures successives durant la prémédication, des calculs de fréquences cardiaques relatives

ont été réalisés pour mettre en évidence des diminutions de fréquence cardiaque au cours du temps.

Pour ce faire, les FC obtenues aux différentes auscultations au cours du temps (T_n) ont été soustraites aux FC initiales obtenues à T_0 comme tel : $| T_n - T_0 |$.

2.4.4.2. Pourcentage de variation de la fréquence cardiaque

Afin de mettre en lumière et comparer les diminutions des FC entre les lapins, des pourcentages de variation de la FC ont été mesurés grâce à la formule suivante : $[\Delta FC / FC \text{ à } T_0] \times 100$ avec $\Delta FC = FC_{T_n} - FC_{T_0} / FC_{T_0}$. Chaque animal devient alors son propre témoin.

Dans cette étude, une bradycardie est définie comme une diminution relative de la fréquence cardiaque par rapport à la valeur initiale obtenue à T_0 :

- Légère pour un pourcentage de diminution de la fréquence cardiaque inférieur à 20%.
- Modérée pour un pourcentage de diminution de la fréquence cardiaque compris entre 20 et 40%.
- Sévère pour un pourcentage de diminution de la fréquence cardiaque supérieur à 40%.

2.4.5. Effets respiratoires

De même que la fréquence cardiaque, nous avons étudié les variations de fréquence respiratoire au cours du temps. Une première mesure a été réalisée à T_0 , avant la prémédication, afin d'avoir une valeur de référence par individu puis nous avons à nouveau relevé des fréquences respiratoires en suivant le même schéma que pour les précédents paramètres (toutes les 2 minutes puis toutes les 5 minutes jusqu'à l'induction).

2.4.5.1. Fréquence respiratoire relative

Pour se libérer des mêmes contraintes liées à l'état de stress de l'animal auparavant évoquées, nous avons à nouveau analysé ces données sous forme de diminution de la fréquence respiratoire relative de la même manière que pour les fréquences cardiaques relatives.

Pour ce faire, les FR finales obtenues aux différentes auscultations au cours du temps (T_n) ont été soustraites aux FR initiales obtenues à T_0 comme tel : $\left| T_n - T_0 \right|$.

2.4.5.2. Pourcentage de variation de la fréquence respiratoire

Dans un même objectif de comparaison des diminutions des FR des lapins, nous avons réalisé puis interprété des pourcentages de variation de la FR suivant la même formule qu'énoncée auparavant : $[\Delta FR / FR \text{ à } T_0] \times 100$ avec $\Delta FR = FR_{T_n} - FR_{T_0} / FR_{T_0}$.

2.4.6. Dose d'alfaxalone utilisée à l'induction

Les effets de potentialisation associés à chaque voie de prémédication ont été évalués à travers la dose d'alfaxalone, en mg, nécessaire à l'intubation de l'animal. Ces doses ont été converties en mg/kg suivant le poids de chaque animal pour pouvoir les comparer entre les différents lapins.

2.5. Statistiques et traitements de données

Les tests statistiques n'ont pas été réalisés dans cette étude en raison de l'effectif trop faible ($n=7$), de ce fait, seule une analyse descriptive des données représentées sous forme de moyennes +/- écart-type (IM : moyenne \pm écart-type ; IN : moyenne \pm écart-type) ou de médiane (min-max) soit [IM : médiane (min – max) ; IN : médiane (min – max)].

En vue d'une continuité de nos travaux dans le futur, il faudrait en amont calculer l'effectif minimal de lapins à inclure dans chaque groupe pour un effet statistique significatif.

3. Résultats

3.1. Caractéristiques générales des lapins étudiés

Cette partie traitera les caractéristiques générales des lapins intégrés à notre étude expérimentale.

3.1.1. Races impliquées

Au total 7 lapins ont été candidats à entrer dans notre étude : 4 dans le groupe IM et 3 dans le groupe IN.

Au sein de cette population constituée de 7 lapins, ont été recensées 4 races de lapin différentes dont une catégorie « inconnue » regroupant les lapins ne bénéficiant pas d'informations sur la race.

Deux lapins anesthésiés étaient de race Bélier, un de race tête de lion, un de race naine et trois autres lapins manquaient d'informations sur leur appartenance raciale. Cependant, il est important de noter que certains lapins de race inconnue pouvaient être associés au groupe de race bélier de par leur ressemblance relativement importante (Figure 10).

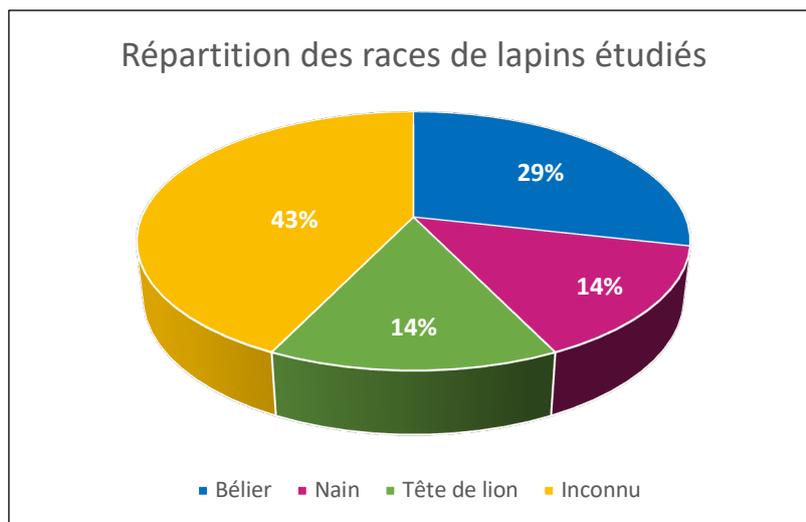


Figure 10 : Répartition des races de lapins étudiés

3.1.2. Procédures réalisées

Dans notre étude nous retrouvons une majorité de chirurgies de convenances, respectivement 3 ovario-hystérectomie chez les femelles et 2 castrations chez les mâles. Le reste des lapins bénéficiant d'une anesthésie générale est dédiée aux chirurgies auriculaires notamment PECA (un animal) et ophtalmologiques, ici, énucléation (un animal parmi les 7) (Figure 11).

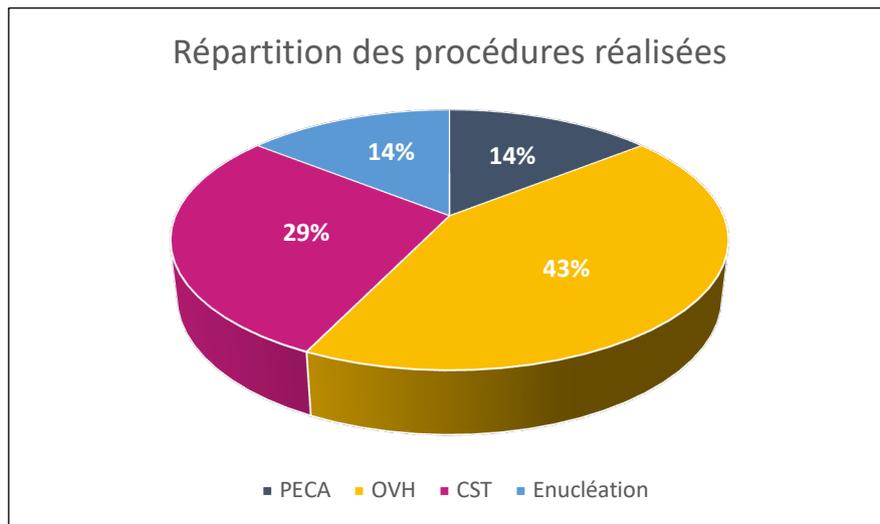


Figure 11 : Répartition des procédures chirurgicales ou médicales réalisées sous anesthésie générale

3.1.3. Données démographiques : sous-groupe voie d'administration

Au final, 7 lapins ont été candidats à entrer dans l'étude : 4 dans le groupe IM dont 2 femelles et 1 mâle et 3 dans le groupe IN dont 3 femelles et 1 mâle. Les poids et les notes d'état corporel ont été relevés, respectivement IM : $1,82 \pm 0,49$ kg ; IN : $1,50 \pm 0,44$ kg et IM : 3 (3 – 3,5) ; IN : 3 (3 – 3,5).

Seuls des lapins considérés en bon état de santé ont été inclus dans notre étude correspondant à un stade ASA inférieur ou égal à 2, respectivement, [IM : 1 (1 – 3) ; IN : 1 (1 – 2)].

3.2. Paramètres étudiés

3.2.1. Score de faisabilité

Les médianes des scores de faisabilité des groupes IN et IM sont respectivement de 4 [4-5] et 3 [2-5]. Concernant l'administration de la prémédication par voie

intranasale, celle-ci a pu être réalisée dans une seule narine pour les 3 lapins (Figure 12).

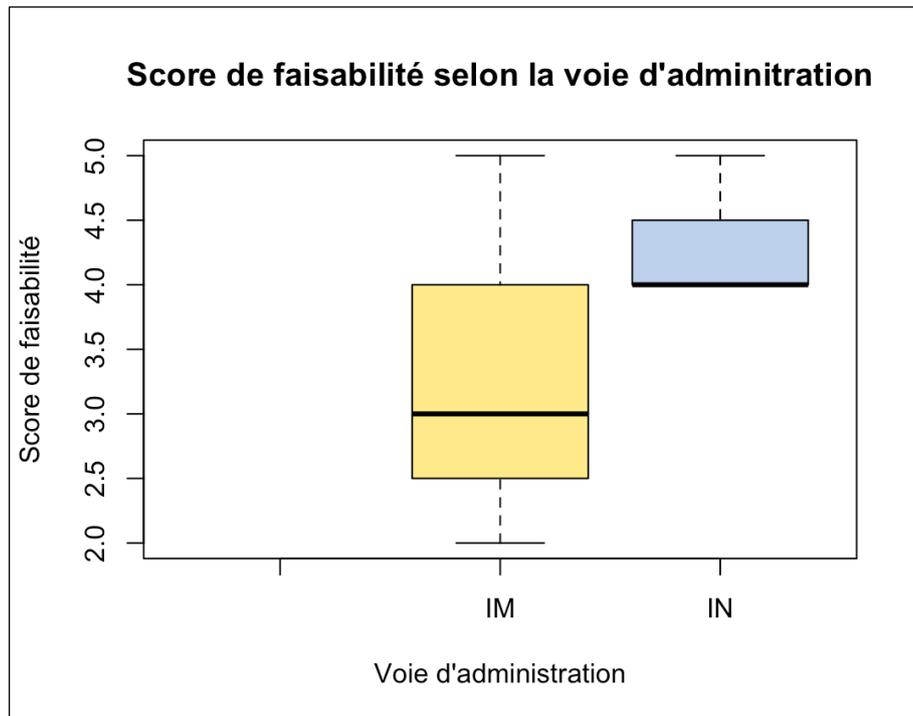


Figure 12 : Score de faisabilité de l'administration IN et IM

3.2.2. Douleur

Concernant le groupe IM une évaluation de la douleur au moment de l'injection a été réalisée. Tous les lapins ont exprimé des mouvements de recul ou de gémissements, estimé comme des signes de douleur modéré (n=3) ou faible (n=1).

3.2.3. Effets non recherchés immédiats

Seul le groupe IN a présenté des effets immédiats non recherchés concomitamment à l'administration. Ont été observés des léchages du nez et des babines chez un lapin soit un lapin sur les trois ayant reçu une prémédication par voie intranasale.

3.2.4. La sédation

3.2.4.1. Intensité de la sédation

Tous les lapins ont montré un SDS de 0 avant prémédication. Les scores de sédation sont relativement similaires entre les groupes au cours du temps à l'exception de T8. En effet, tous les lapins ayant reçu une prémédication par voie intramusculaire présentent un score de sédation ≥ 2 alors que ceux du groupe intranasal, à l'inverse, présentent un score de sédation plus faible à savoir ≤ 2 , on retrouve respectivement IM 3 [2 -3] et IN 1 [1 -2]). Une fois les 10 minutes écoulées à la suite de la prémédication nous retrouvons des scores de sédation relativement similaires entre les deux groupes (Tableau 6).

	T0	T2	T4	T6	T8	T10	T12	T15	T20	T25	T30
IN	0	0 [0 -1]	1 [0 -2]	1 [1 -2]	1 [1 -2]	2 [1 -3]	2 [1 -3]	2 [1 -3]	2 [2 -3]	2 [2 -3]	3 [3 -3]
IM	0	1 [0 -1]	1 [0 -2]	2 [1 -2]	3 [2 -3]	3 [2 -3]	3 [2 -3]	3 [3 -3]	3 [3 -3]	3 [3 -3]	3 [3 -3]

Tableau 6 : Scores de sédation simple (SDS) au cours de la prémédication dans les groupes IM et IN, suite à l'administration conjointe de médétomidine, méthadone et midazolam

3.2.4.2. Temps de latence de mise en place du pic de sédation

Les deux voies d'administration des médicaments ont permis à tous les lapins d'atteindre un score de sédation maximal, à savoir SDS 3/3, au cours du temps. Cependant, ces pics de sédation ont été atteints à des temps différents entre les deux groupes : IN (30 [10-30] min) et IM (8 [8-15] min). En effet, dans le groupe intramusculaire deux lapins ont atteint ce pic 8 minutes après la prémédication, un lapin au bout de 10 minutes et un lapin après 15 minutes post prémédication alors que pour le groupe intranasal un lapin présentait un SDS de 3 à T₁₀ et deux lapins à T₃₀ (Figure 13).

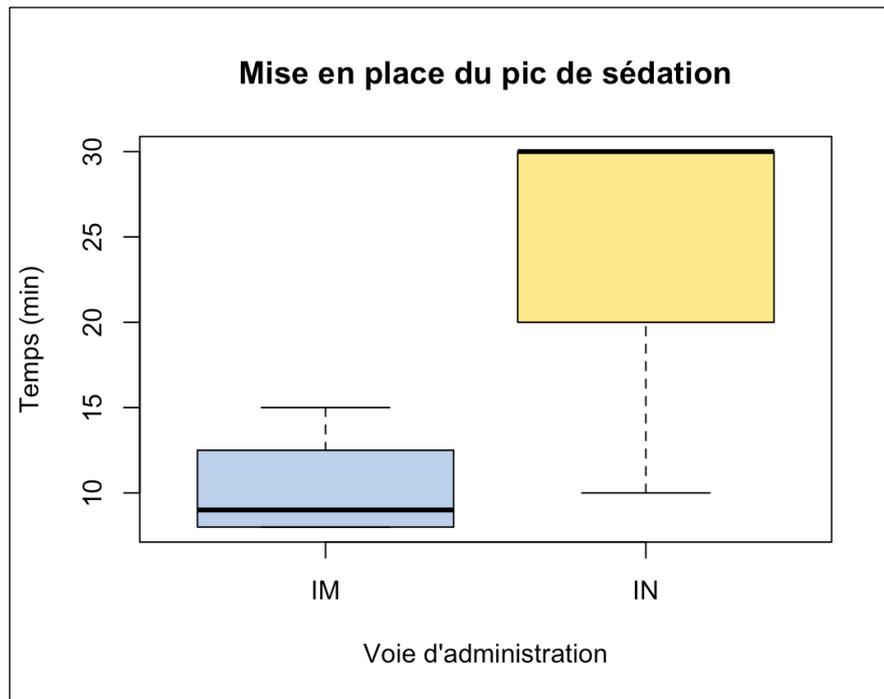


Figure 13 : Latence de la mise en place de l'effet sédatif maximal (SDS = 3) après administration conjointe de médétomidine – méthadone -midazolam par voie IM (n=4) et IN (n=3)

3.2.5. Effets cardiovasculaires

3.2.5.1. Fréquence cardiaque relative

Les diminutions les plus importantes sont observées à T₂₅ pour le groupe IM et IN. On peut ainsi considérer que le pic de diminution de la fréquence cardiaque est observé à T₂₅ pour les groupes IM et IN (avec respectivement pour les groupes IM et IN : 118 ± 111 bpm ; 70 ± 38 bpm).

Graphiquement on voit que la diminution de la FC ne semble pas différente entre le groupe IM et IN sur l'ensemble de la durée de l'étude à l'exception de T12 où l'on observe une diminution plus importante pour le groupe IM par rapport au groupe IN (respectivement : 77 ± 65 bpm ; 25 ± 40 bpm) (Figure 14).

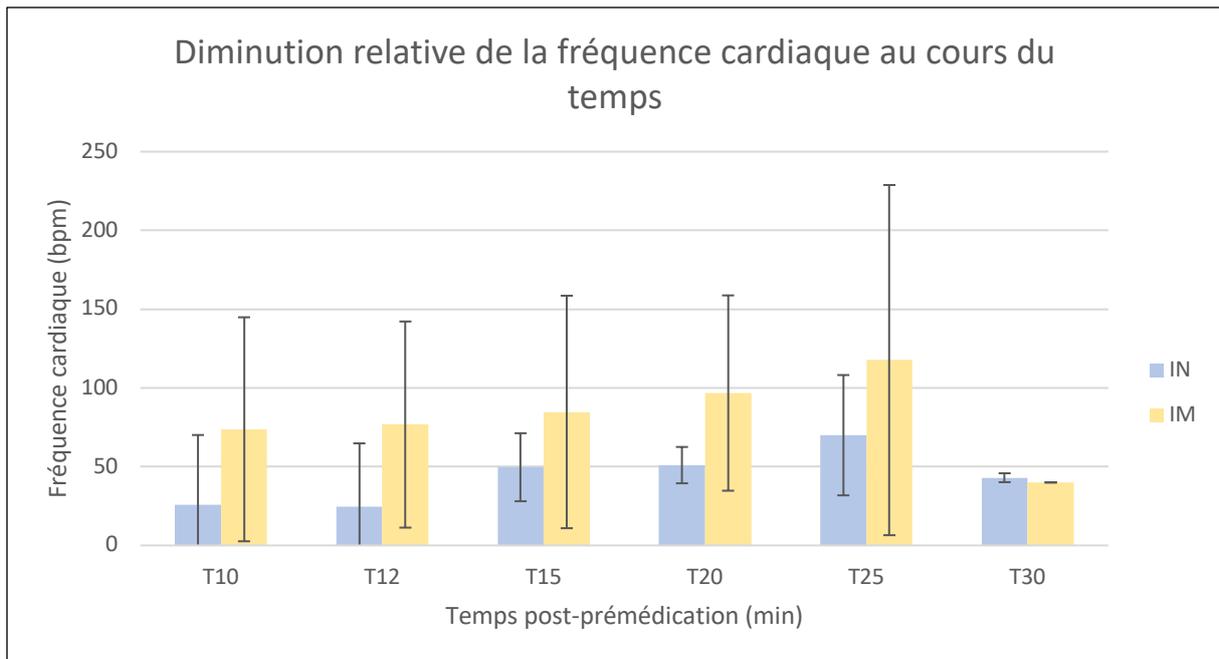


Figure 14 : Diminution relative de la fréquence cardiaque au cours du temps après une administration conjointe de médétomidine – méthadone – midazolam par voie IM ($n=4$) et IN ($n=3$)

3.2.5.2. Pourcentage de diminution de la fréquence cardiaque

Les pourcentages de diminution de la fréquence cardiaque les plus importants sont observés à T₂₅ pour les deux groupes et représentent respectivement IM (39 ± 31 %) et IN (24 ± 13 %).

Le pourcentage de diminution de la FC ne semble pas différent entre le groupe IM et IN sur l'ensemble de la durée de l'étude à l'exception de T₁₂ où l'on observe un pourcentage supérieur pour le groupe IM par rapport au groupe IN (respectivement : 25 ± 17 % ; 8 ± 14 %) (Figure 15).

Enfin, tout au long de l'étude, à l'exception du pic de diminution de la FC, le pourcentage de diminution de la FC est inférieur à 20% pour le groupe IN soit une bradycardie caractérisée de légère. En revanche, pour le groupe IM, ce taux est toujours supérieur à 20% à l'exception de T₃₀, nous permettant de mettre en avant que la voie IM induit une bradycardie dite modérée.

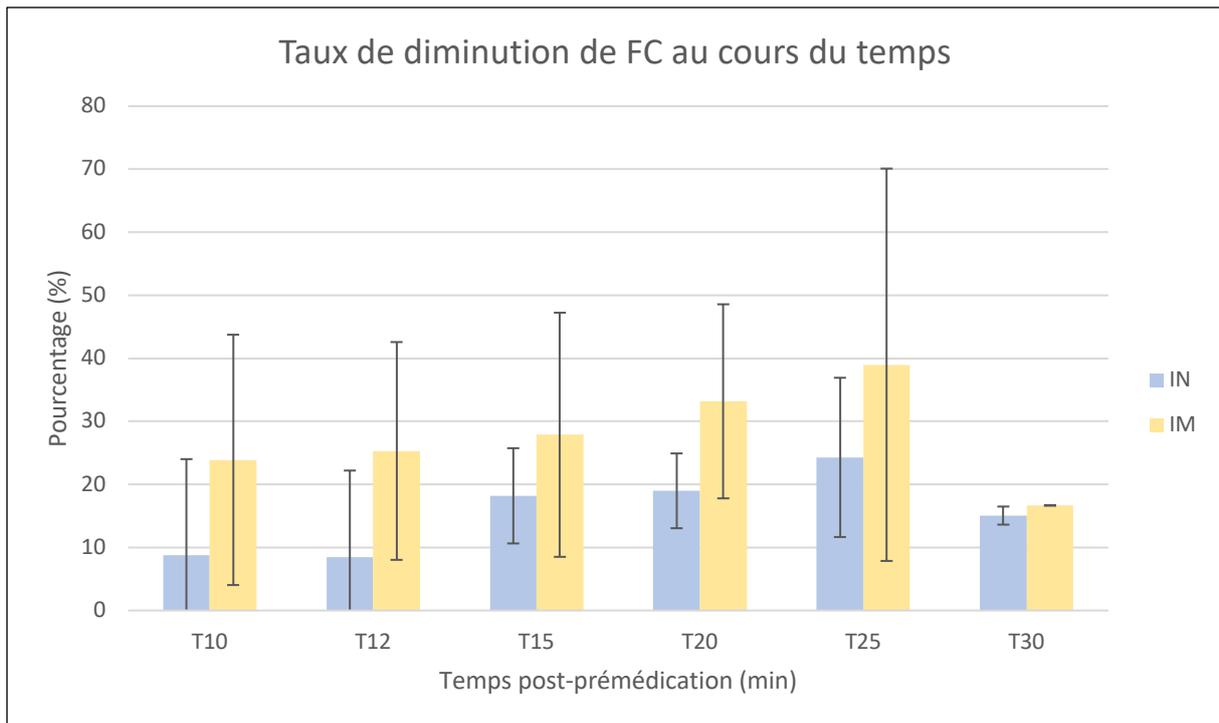


Figure 15 : Taux de diminution de la fréquence cardiaque au cours du temps après une administration conjointe de médétomidine – méthadone – midazolam par voie IM (n=4) et IN (n=3)

3.2.6. Effets respiratoires

3.2.6.1. Fréquence respiratoire relative

Les diminutions les plus importantes sont observées à T₂₀ pour les groupes IM et IN. On peut ainsi considérer que le pic de diminution de la fréquence respiratoire est observé à T₂₀ pour le groupe IM et IN (avec respectivement pour les groupes IM et IN : 155 ± 51 bpm ; 59 ± 15 bpm) (Figure 16).

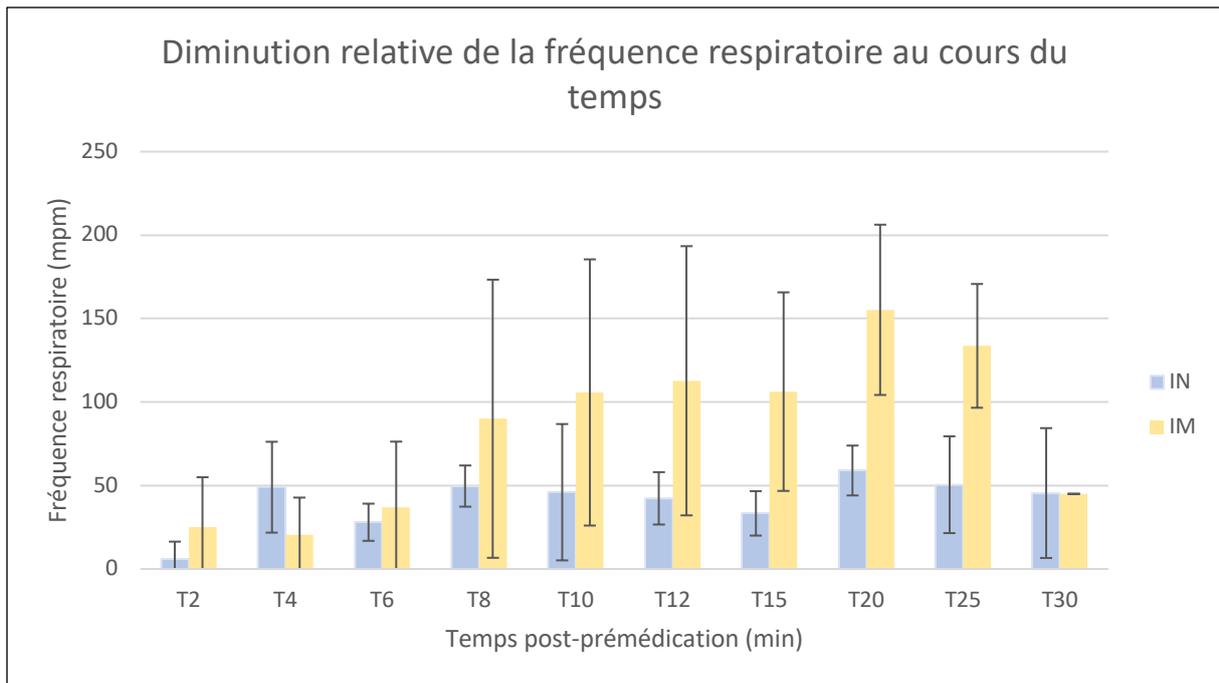


Figure 16 : Diminution relative de la fréquence respiratoire au cours du temps après une administration conjointe de médétomidine – méthadone – midazolam par voie IM (n=4) et IN (n=3)

3.2.6.2. Pourcentage de diminution de la fréquence respiratoire

Les pourcentages de diminution de la fréquence respiratoire les plus importants sont également observés à T20 pour le groupe IM et IN avec respectivement IM (55 ± 22 %) et IN (32 ± 9 %).

Tout au long de l'étude, à l'exception pour le groupe IN de T2, T6, T15 et pour le groupe IM de T2, T4, T6 et T30, le pourcentage de diminution de la FR est supérieur à 20% correspondant à une bradypnée modérée. On retrouve également une bradypnée sévère pour le groupe IM à T20 (Figure 17).

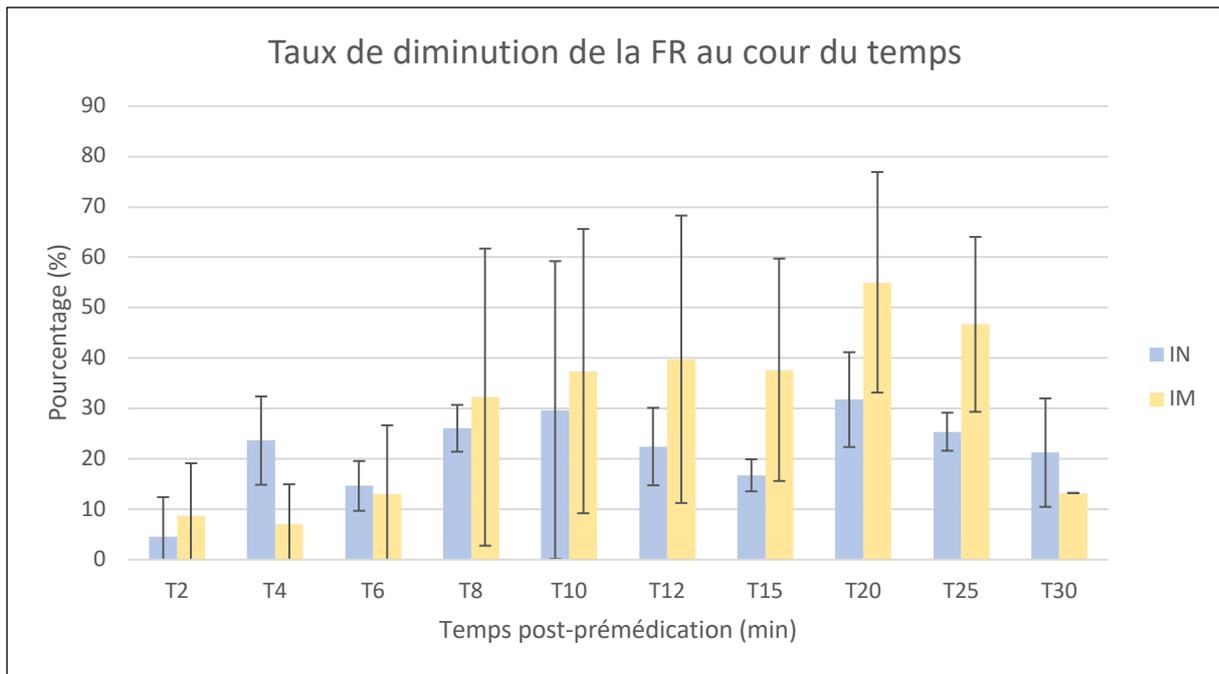


Figure 17 : Taux de diminution de la fréquence respiratoire au cours du temps après une administration conjointe de médétomidine – méthadone – midazolam par voie IM (n=4) et In (=3)

3.2.7. Dose d'alfaxalone utilisée à l'induction

Les doses d'alfaxalone nécessaires à l'induction de la narcose sont de $1,50 \pm 0,06$ et IN : $1,83 \pm 1,53$ mg/kg, respectivement pour la voie IM et IN (Figure 18).

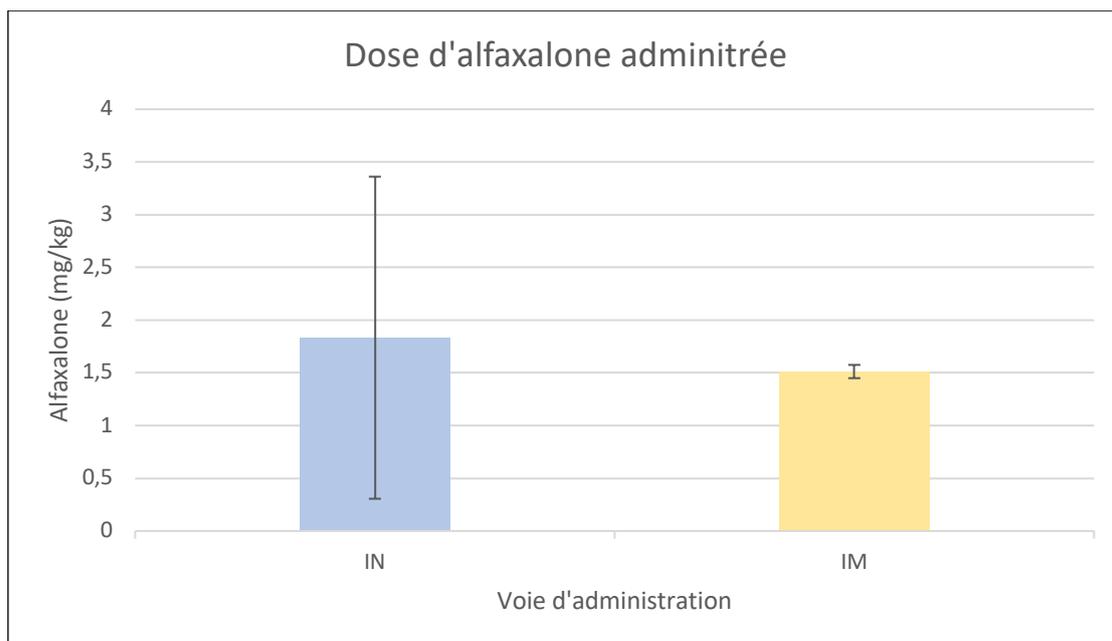


Figure 18 : Dose d'alfaxalone administrée à l'induction dans les groupes IM et IN, suite à l'administration conjointe de médétomidine, de méthadone et de midazolam

DISCUSSION

Notre étude rétrospective a permis de répondre à notre première hypothèse, à savoir que l'administration conjointe de médétomidine (9,2 µg/kg), méthadone (0,75 mg/kg) et midazolam (0,47 mg/kg) par voie intranasale permet d'obtenir une sédation chez le lapin d'efficacité équivalente à celle observée par voie intramusculaire. Nos résultats coïncident avec plusieurs études scientifiques quant à la comparaison des SDS obtenues par voie IN et IM (Freitag et al. 2022, Mauthe von Degerfeld et al. 2023).

1. Effets sédatifs de l'association médétomidine – méthadone – midazolam administrée par voie intranasale en gouttes chez le lapin

1.1. *Le choix du protocole anesthésique*

D'après notre étude rétrospective la sédation des lapins par voie intranasale est largement réalisable, elle est même relativement efficace puisqu'elle permet d'obtenir dans la très grande majorité des cas une profondeur de sédation suffisante pour pouvoir poser une voie veineuse tout en limitant le stress, ce qui est un aspect fondamental dans la pratique anesthésique quotidienne. Le choix de notre association de médicaments s'est également porté sur les effets recherchés engendrés par ses molécules qui permettraient de bénéficier d'une sédation, myorelaxation et analgésie adéquate tout en limitant leur quantité administrée afin d'éviter au maximum l'apparition d'effets non recherchés. Cependant, nous retrouvons peu de données dans la littérature sur l'utilisation d'un tel protocole anesthésique chez le lapin par voie intranasale.

Seule l'utilisation de médétomidine exclusive par voie intranasale chez le lapin est décrite et montrerait une efficacité relativement importante pour mettre en place une sédation marquée chez ces individus. Cependant, il est important de souligner que les doses utilisées dans ces études sont très importantes (au-delà de 80 µg/kg) pouvant engendrer des dépressions cardiorespiratoires sévères, elles ne sont ainsi pas recommandées en pratique vétérinaires pour limiter ces risques (Wei et al. 2023). Par ailleurs, il est également publié dans la littérature l'utilisation de protocoles anesthésiques à base de kétamine associée notamment à une benzodiazépine

(midazolam ou diazépam) ou bien l'utilisation d'alfaxalone pour sédaté les lapins (Mauthe von Degerfeld et al. 2023, Wei et al. 2023, Bozkan et al. 2021) qui montreraient aussi une bonne efficacité mais peuvent engendrer des réveils difficiles de par la fonction dissociative de la kétamine ou des analgésies inappropriées par l'utilisation d'alfaxalone seule.

Enfin, la majorité des études retrouvées dans la littérature ont été réalisées sur des animaux de laboratoire habitués à la manipulation, de ce fait moins sujets au stress, et dont la variabilité est plus faible. Notre étude paraît donc essentielle afin d'apporter des informations supplémentaires quant à l'utilisation de la voie intranasale sur des animaux de compagnie.

1.2. Comparaison des effet sédatifs obtenus après prémédication par voie intranasale et intramusculaire chez le lapin

D'après notre étude, la prémédication par voie intranasale chez le lapin permet d'obtenir une sédation aussi efficace que par la voie classique intramusculaire.

Une impression personnelle de la part des cliniciens sur la mise en place des effets sédatifs plus tardive avec la voie intranasale qu'avec la voie intramusculaire est notée. En effet, la mise en place des effets sédatifs comme l'obtention du pic de sédation semblent plus lentes lors d'une administration intranasale qu'intramusculaire étant donné la variabilité des SDS obtenus après la prémédication.

Ainsi, cette tendance qui se dégage de nos résultats concernant le temps de latence de mise en place des effets sédatifs semblent être en partie en contradiction avec certains articles de la littérature disponible chez le lapin, notamment (Yanmaz et al. 2022) qui montre que la durée de mise en place des effets sédatifs est obtenue plus rapidement par voie intranasale que par voie intramusculaire. Cela pourrait être imputable en partie à la dose d'alpha-2-agoniste utilisée dans cette étude, cent fois supérieure à celle de nos travaux, mais également à la méthode d'administration intranasale utilisée. En effet, afin de limiter la contention des lapins et donc leur stress, la totalité de la dose a été administrée dans une seule narine dans notre étude. Or les cavités nasales du lapin sont de faibles dimensions et le volume total des médicaments utilisé est souvent supérieur à celui recommandé par Wei et al. (2022) pour éviter une fuite de la cavité nasale vers le nasopharynx ou la trachée pouvant provoquer un

drainage des molécules par déglutition ou éternuements. Cette hypothèse est en accord avec l'étude de Jafarbeglou, Marjani (2019) démontrant chez les chiens que l'administration intranasale (IN) de médétomidine entraînait un début de sédation plus lent que l'injection intramusculaire (IM) lorsque la dose totale était administrée dans une seule narine.

Cependant, en l'absence actuellement de données objectives sur ces résultats, la nécessité d'une approche prospective est essentielle et aura pour but d'étudier ces aspects.

2. Effets potentialisateurs de l'association médétomidine – méthadone par voie intranasale chez le lapin

Les effets potentialisateurs de la prémédication ont été évalués au travers des doses d'alfaxalone nécessaires à l'induction de la narcose. Lorsque l'on s'intéresse à l'ensemble des lapins suivis initialement, on constate que la dose d'alfaxalone administrée à l'induction de la narcose n'est pas différente selon que la voie de prémédication a été intranasale ou intramusculaire. Un suivi du pourcentage d'isoflurane nécessaire à la maintenance de la narcose aurait été intéressant pour pouvoir mettre en avant de manière plus précise ces effets potentialisateurs. Plus le pourcentage d'isoflurane nécessaire au maintien de la narcose est élevé et plus la sédation engendrée par la prémédication est légère.

Ces résultats semblent contredire l'étude de Sciannaméa et al. (2022) qui met en avant une potentialisation nécessaire plus importante pour les chats ayant bénéficié d'une administration IN, cependant, ceci est probablement la conséquence d'un temps entre la prémédication et l'induction plus long que dans le groupe IM du fait d'une sédation moins profonde. En revanche, les résultats obtenus par Morel et al. (2022) avec la dexmédétomidine chez le chat semblent être en accord avec notre étude du fait d'une durée entre prémédication et induction identique dans les deux groupes comparés.

3. Effets cardiovasculaires (FC uniquement) de l'association médétomidine – méthadone – midazolam administrée par voie intranasale en prémédication chez le lapin

L'administration conjointe de médétomidine, méthadone et midazolam provoque une diminution significative de la fréquence cardiaque quelque soit la voie

d'administration. Cette observation est retrouvée dans différents articles de la littérature notamment WET et al. (2023) qui montre que l'administration de médétomidine par voie IN induit une dépression cardiovasculaire incluant une bradycardie.

Cependant, bien que ce résultat n'apparaisse pas comme significatif dans notre étude, la diminution de la fréquence cardiaque des lapins prémédiqués par voie IM tend tout de même à être plus sévère et engendrer une bradycardie qualifiée de modérée à intense plus importante que pour les lapins prémédiqués par voie IN confirmant ainsi notre hypothèse de départ. Peu d'études similaires à la notre ont comparé les effets cardiovasculaires observés à la suite d'une administration d'alpha-2-agoniste par voie IM et IN chez les lapins. Il semblerait que nos résultats soient en accord avec Yanmaz et al. 2022 qui a montré l'apparition d'une bradycardie plus marquée suite à une administration IM par rapport à une administration IN d'alpha-2-agoniste en association avec du midazolam.

Par ailleurs, les effets cardiovasculaires rapportés dans notre étude sont basés uniquement sur la fréquence cardiaque. Le recours à des paramètres instrumentaux notamment un électrocardiogramme et la mesure de la pression artérielle s'avérerait aussi nécessaire.

Enfin, des études similaires effectuées sur des chiens ou des chats ont montré une similitude avec nos résultats quant à la dépression cardiovasculaire réduite engendrée par voie intranasale comparativement à la voie intramusculaire (Giry et al. 2020, Morel et al. 2022, Sciannaméa et al.2022).

Ainsi, l'observation d'une diminution possiblement moins marquée de la fréquence cardiaque dans le groupe IN par rapport au groupe IM suggère une absorption effective de la médétomidine par les muqueuses nasales en contournant la voie systémique. Cependant, cette différence pourrait également résulter d'une absorption combinée de la médétomidine au niveau des cavités nasales et buccales qui diminuerait ainsi sa biodisponibilité et donc les effets non recherchés.

4. Analgésie peropératoire suite à l'administration intranasale de médétomidine – méthadone – midazolam en prémédication chez le lapin

Nous avons tenté d'explorer les effets analgésiques résultant de l'administration conjointe de médétomidine, méthadone et midazolam par voie intranasale en prémédication dans le but de mettre en évidence que cette voie d'administration est autant intéressante d'un point de vue sédation qu'analgésique. Aux doses employées, il est présumé que l'effet analgésique de cette combinaison de médicaments est principalement attribuable à la méthadone. Cependant, l'administration intranasale de méthadone seule est également peu étudiée, principalement chez le lapin pour qui la gestion de la douleur est primordiale, et étant donné la possibilité d'une biodisponibilité réduite de la méthadone par voie intranasale comparée à la voie intramusculaire, due à un drainage et donc une absorption insuffisante, nous avons porté notre attention sur le temps de latence entre l'administration des deux premières méthadone.

Force est de constater qu'aucune différence significative n'a été mise en évidence. Ainsi, la voie intranasale paraîtrait être un moyen d'administration aussi performant que la voie intramusculaire pour gérer la douleur. Cependant, par l'utilisation d'un protocole anesthésique standardisé avec une deuxième injection de méthadone prévue une heure et demie après la prémédication et connaissant la durée d'action plus longue de cette molécule il est difficile de conclure quant à l'efficacité de la voie d'administration concernant la valence analgésique. Il aurait été préférable de noter des signes de nociception conduisant à l'administration de cette deuxième dose de méthadone et comparer les temps d'apparition de ces signes de douleur.

5. Limites et perspectives

Il existe plusieurs limites à cette étude, principalement inhérentes à son aspect rétrospectif. Les valeurs de base lors de l'examen clinique peuvent avoir été influencées par le stress chez les animaux vigiles en raison des nombreuses manipulations réalisées pour obtenir les données nécessaires. Elles peuvent également avoir été influencées par l'absence de standardisation des méthodes de mesures qui sont observateurs dépendants (variation de par l'expérience et la subjectivité) et l'absence de standardisation des temps d'administrations. Et enfin, la différence entre les effectifs de nos deux groupes d'étude ont certainement impacté nos résultats, il aurait été judicieux de bénéficier d'un effectif plus important dans le

groupe IM afin de pouvoir affirmer avec certitude que la voie intranasale présente ou non un réel avantage.

Afin de confirmer ces résultats prometteurs, il serait plus intéressant de réaliser une étude prospective, permettant notamment de standardiser le relevé des différentes mesures à des temps identiques et de les répéter dans le temps pour augmenter leur précision. Par ailleurs, afin de limiter la part de principe actif non absorbée lors d'une administration intranasale, d'autres solutions peuvent être considérées. Il serait intéressant de diminuer le volume à administrer en établissant des spécialités plus concentrées afin de limiter les pertes par drainage. Enfin, il serait également intéressant de mettre en lumière la notion de faisabilité de la voie intranasale par rapport à celle de la voie intramusculaire afin de déterminer si celle-ci limiterait le stress de l'animal lors de la prémédication et de ce fait aurait un impact direct sur les effets cardiorespiratoires engendrés.

L'administration intranasale de médétomidine-méthadone-midazolam est une méthode efficace et appropriée pour la prémédication chez les lapins de compagnie dans des environnements cliniques et non en laboratoire. Des études comparatives avec la voie IM sont maintenant nécessaires pour évaluer les différences sur les effets cardiorespiratoires.

CONCLUSION

La prémédication constitue une étape essentielle dans l'élaboration d'un protocole anesthésique puisqu'elle permet d'obtenir des effets sédatifs facilitant la prise en charge de l'animal. Traditionnellement, cette prémédication est administrée par voie intramusculaire ou intraveineuse, des méthodes invasives pouvant induire du stress et des lésions chez le lapin. Dans ce contexte, la voie intranasale présente l'avantage d'être non invasive et moins douloureuse que la voie intramusculaire.

Cette étude rétrospective a permis de mettre en évidence l'efficacité de la prémédication par voie intranasale chez le lapin en comparaison à la voie intramusculaire. Nos résultats montrent que l'administration conjointe de médétomidine, méthadone et midazolam par voie intranasale permet d'obtenir une sédation satisfaisante tout en semblant réduire les effets non recherchés cardiovasculaires, par rapport à la voie intramusculaire. Cette analyse est également vérifiée par notre étude prospective qui, bien que non conclusive au vu de l'effectif très réduit et donc présentée dans cette thèse uniquement à titre pilote, met en évidence des résultats similaires quant à l'efficacité de la voie intranasale et de l'intensité des effets secondaires, notamment respiratoires, qui paraît moins importante comparativement à la voie intramusculaire. Par ailleurs, bien que les effets sédatifs semblent mettre plus de temps à s'installer par voie intranasale, cette méthode présente plusieurs avantages notables, notamment une meilleure tolérance par l'animal, une réduction du stress lié à la procédure et une facilité d'administration, confirmé par notre étude expérimentale prospective.

Néanmoins, certaines limites à cette étude perdurent et nécessiteraient de faire l'objet de recherches plus approfondies pour développer la voie intranasale chez le lapin. C'est dans cet objectif que l'étude prospective s'inscrit afin de permettre une poursuite de nos travaux avec un effectif suffisant de lapins pour fiabiliser et certifier nos résultats dans le but de mettre en avant l'avenir prometteur de cette alternative à la voie intramusculaire pour la prémédication chez le lapin.

BIBLIOGRAPHIE

- BALIN, B. J., BROADWELL, R. D., SALCMAN, M. et EL-KALLINY, M., 1986. Avenues for entry of peripherally administered protein to the central nervous system in mouse, rat, and squirrel monkey. *The Journal of Comparative Neurology*. 8 septembre 1986. Vol. 251, n° 2, pp. 260-280.
- BRODBELT, David C, BLISSITT, Karen J, HAMMOND, Richard A, NEATH, Prue J, YOUNG, Lestey E, PFEIFFER, Dirk U et WOOD, James L N, 2008. The risk of death: the Confidential Enquiry into Perioperative Small Animal Fatalities. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. 1 septembre 2008. Vol. 35, n° 5, pp. 365-373.
- CROWE, Tyler P., GREENLEE, M. Heather West, KANTHASAMY, Anumantha G. et HSU, Walter H., 2018. Mechanism of intranasal drug delivery directly to the brain. *Life Sciences*. 15 février 2018. Vol. 195, pp. 44-52.
- ERDŐ, Franciska, BORS, Luca Anna, FARKAS, Dániel, BAJZA, Ágnes et GIZURARSON, Sveinbjörn, 2018. Evaluation of intranasal delivery route of drug administration for brain targeting. *Brain Research Bulletin*. octobre 2018. Vol. 143, pp. 155-170.
- FREITAG, Flavio A. V., FERREIRA, Ariele A., TEIXEIRA, William T., KERR, Carolyn L. et DUQUE, Juan C. M., 2022. Sedative effects of an intramuscular or intranasal combination of sufentanil and midazolam in New Zealand White rabbits. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. septembre 2022. Vol. 49, n° 5, pp. 468-472.
- GIRY, Mathieu, 2020. Evaluation expérimentale des effets sédatifs, cardiovasculaires et respiratoires de la médétomidine par voie intranasale chez le chat.
- GRASSIN-DELYLE, Stanislas, BUENESTADO, Amparo, NALINE, Emmanuel, FAISY, Christophe, BLOUQUIT-LAYE, Sabine, COUDERC, Louis-Jean, LE GUEN, Morgan, FISCHLER, Marc et DEVILLIER, Philippe, 2012. Intranasal drug delivery: An efficient and non-invasive route for systemic administration: Focus on opioids. *Pharmacology & Therapeutics*. 1 juin 2012. Vol. 134, n° 3, pp. 366-379.
- HANSON, Leah R et FREY, William H, 2008. Intranasal delivery bypasses the blood-brain barrier to target therapeutic agents to the central nervous system and treat neurodegenerative disease. *BMC Neuroscience*. 10 décembre 2008. Vol. 9, n° Suppl 3, pp. S5.
- HARKEMA, Jack R., CAREY, Stephan A. et WAGNER, James G., 2006. The nose revisited: a brief review of the comparative structure, function, and toxicologic pathology of the nasal epithelium. *Toxicologic Pathology*. 2006. Vol. 34, n° 3, pp. 252-269.
- HIRLEKAR, Rajashree, 2018. Advances in Drug Delivery from Nose to Brain: An Overview. *Current Drug Therapy* [en ligne]. 1 janvier 2018. Disponible à l'adresse :

https://www.academia.edu/115798386/Advances_in_Drug_Delivery_from_Nose_to_Brain_An_Overview [Consulté le 6 août 2024].

JAFARBEGLOU, Majid et MARJANI, Mehdi, 2019. Comparison of the sedative effects of medetomidine administered intranasally, by atomization or drops, and intramuscular injection in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. novembre 2019. Vol. 46, n° 6, pp. 815-819.

JOHNSON-DELANEY, Cathy A. et OROSZ, Susan E., 2011. Rabbit respiratory system: clinical anatomy, physiology and disease. *The Veterinary Clinics of North America. Exotic Animal Practice*. mai 2011. Vol. 14, n° 2, pp. 257-266, vi.

LEE, Hoi W., MACHIN, Hanna et ADAMI, Chiara, 2018. Peri-anaesthetic mortality and nonfatal gastrointestinal complications in pet rabbits: a retrospective study on 210 cases. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. juillet 2018. Vol. 45, n° 4, pp. 520-528.

LOCHHEAD, Jeffrey J., WOLAK, Daniel J., PIZZO, Michelle E. et THORNE, Robert G., 2015. Rapid transport within cerebral perivascular spaces underlies widespread tracer distribution in the brain after intranasal administration. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism: Official Journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. mars 2015. Vol. 35, n° 3, pp. 371-381.

MAUTHE VON DEGERFELD, Mitzy, SERPIERI, Matteo, BONAFFINI, Giuseppe, OTTINO, Chiara et QUARANTA, Giuseppe, 2023. Intranasal Atomization of Ketamine, Medetomidine and Butorphanol in Pet Rabbits Using a Mucosal Atomization Device. *Animals : an Open Access Journal from MDPI*. 23 juin 2023. Vol. 13, n° 13, pp. 2076.

MIGNANI, Serge, SHI, Xiangyang, KARPUS, Andrii et MAJORAL, Jean-Pierre, 2021. Non-invasive intranasal administration route directly to the brain using dendrimer nanoplateforms: An opportunity to develop new CNS drugs. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 1 janvier 2021. Vol. 209, pp. 112905.

MOREL, Théo, 2022. EVALUATION EXPERIMENTALE DES EFFETS SEDATIFS, CARDIO-VASCULAIRES ET RESPIRATOIRES DE LA DEXMEDETOMIDINE PAR VOIE INTRANASALE CHEZ LE CHAT. . 3 juin 2022. pp. 117.

PARIAUT, Romain, 2009. Cardiovascular physiology and diseases of the rabbit. *The Veterinary Clinics of North America. Exotic Animal Practice*. janvier 2009. Vol. 12, n° 1, pp. 135-144, vii.

PEREIRA, Marcia E., MACRI, Nicholas P. et CREASY, Dianne M., 2011. Evaluation of the rabbit nasal cavity in inhalation studies and a comparison with other common laboratory species and man. *Toxicologic Pathology*. août 2011. Vol. 39, n° 5, pp. 893-900.

PYPENDOP, B. H., ILKIW, J. E. et SHILO-BENJAMINI, Y., 2014. Bioavailability of morphine, methadone, hydromorphone, and oxymorphone following buccal administration in cats. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. juin 2014. Vol. 37, n° 3, pp. 295-300.

SCIANNAMÉA, Marie, 2022. Évaluation expérimentale des effets sédatifs, cardiovasculaires, respiratoires et analgésiques d'une administration conjointe de médétomidine et de méthadone par voie intranasale chez la chatte. . 23 septembre 2022. pp. 137.

TAYLOR, P. M. et ROBERTSON, S. A., 2004. Pain management in cats--past, present and future. Part 1. The cat is unique. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. octobre 2004. Vol. 6, n° 5, pp. 313-320.

VAN PRAAG, Esther, 2014. Complexité de la cavité nasale du lapin. . 1 février 2014.

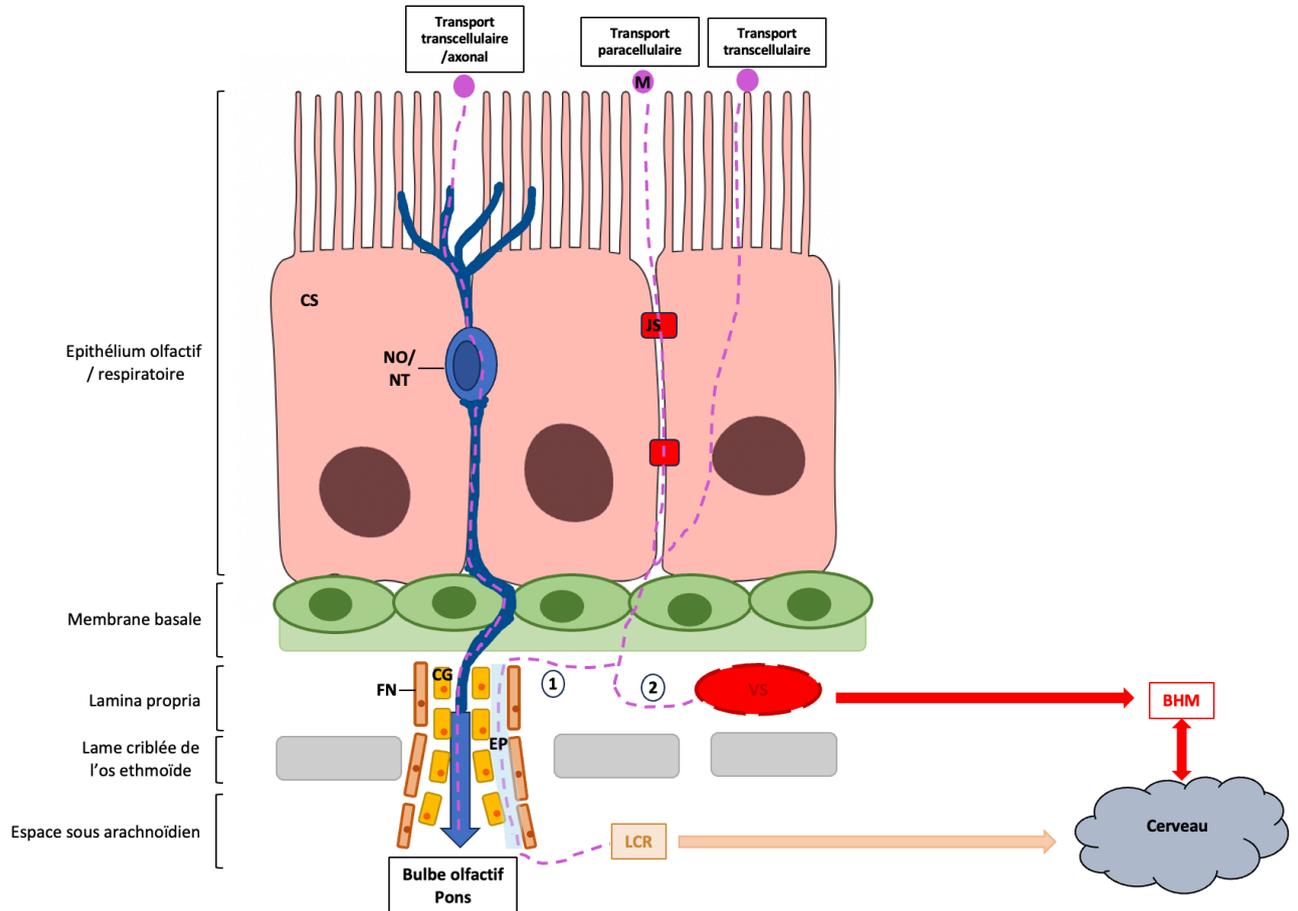
WEI, Yixian, CHEN, I-Ying, TAMOGI, Haruka, SUGITA, Chihiro, DAIMARUYA, Nozomi, HIROKAWA, Taku, KATO, Keiko, ITAMI, Takaharu, SANO, Tadashi et YAMASHITA, Kazuto, 2023. The sedative effect of intranasal administration of medetomidine using a mucosal atomization device in Japanese White rabbits. *The Journal of Veterinary Medical Science*. avril 2023. Vol. 85, n° 4, pp. 471-478.

WEI, Yixian, HORI, Ai, CHEN, I.-Ying, TAMOGI, Haruka, HIROKAWA, Taku, KATO, Keiko, ITAMI, Takaharu, SANO, Tadashi et YAMASHITA, Kazuto, 2022. Maximum volume of nasal administration using a mucosal atomization device without aspiration in Japanese White rabbits. *The Journal of Veterinary Medical Science*. 10 juin 2022. Vol. 84, n° 6, pp. 792-798.

YANMAZ, Latif E., OKUR, Sitkican, TURGUT, Ferda et GOLGELI, Ayse, 2022. Effects of intramuscular and intranasal administration of midazolam-dexmedetomidine on sedation and some cardiopulmonary variables in New Zealand White rabbits. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. janvier 2022. Vol. 49, n° 1, pp. 113-117.

ANNEXES

Annexe 1 : Schéma bilan des différents transports après une administration intranasale



Légende

(M) molécule ; (CS) cellule de soutien ; (NO/NT) neurone olfactif/branche du nerf trijumeau ; (JS) jonction serrée ; (CG) cellule gliale ; (FN) fibroblaste neuronal ; (EP) espace périneural ; (VS) vaisseaux sanguins ; (LCR) liquide céphalo-rachidien ; (BHM) barrière hémato-méningée ; (1) transport périneural ; (2) transport systémique

Annexe 2 : Fiche de suivi de la prémédication

Fiche d'inclusion – Thèse « Étude rétrospective des effets sédatifs, analgésiques et cardiovasculaires d'une administration conjointe de médétomidine, méthadone et midazolam par voie intranasale chez le lapin »

DATE : / /

Âge :

Poids :

NEC :

Examen clinique pré-anesthésie :

ASA :

FC : TRC :

FR : Muqueuses :

T° : Pouls :

ETIQUETTE
Numéro de dossier
Coordonnées propriétaire

ADMINISTRATION

- ◆ Voie :
- ◆ Volume :
- ◆ Heure (T₀) :

POTENTIALISATION PM

- ◆ Non nécessaire
- ◆ Nécessaire
 - Quantité médétomidine :
 - Voie d'administration :
 - Heure d'administration :

SUITE DE LA PREMEDIATION

- ◆ Score de sédation maximal
 - Temps post PM :
- ◆ Pose du cathéter
 - Heure :
 - Taille :
 - Lieu :
- ◆ Induction/intubation
 - Heure :
 - Taille sonde :

min	Heure	Score faisabilité 1-5	Douleur 0 /+ /++	SDS 0-3	FR Mpm	FC Bpm	Effets non recherchés (ptyalisme, éternement, toux, vomissement, ...)
T ₀							
T ₂							
T ₄							
T ₆							
T ₈							
T ₁₀							
T ₁₂							
T ₁₅							
T ₂₀							
T ₂₅							
T ₃₀							

Score de sédation simple

1. Calme, réponse normale / diminuée aux stimuli, ± capable de se déplacer
2. Très calme, réponse minimale aux stimuli
3. Endormi, aucune réponse aux stimuli

**EVALUATION EXPERIMENTALE RETROSPECTIVE DES EFFETS SEDATIFS,
CARDIOVASCULAIRES ET ANALGESIQUES D'UNE ADMINISTRATION CONJOINTE DE
MEDETOMIDINE, METHADONE ET MIDAZOLAM PAR VOIE INTRANASALE CHEZ LE LAPIN**

Résumé

Au cours des dernières années, les lapins de compagnie ont pris une place importante au sein de la médecine vétérinaire bénéficiant d'une meilleure prise en charge dont certaines procédures médicales et chirurgicales nécessitent une anesthésie. Cependant, force est de constater que la morbidité anesthésique reste encore élevée chez le lapin en raison du stress occasionné lors de ces procédures. La voie intranasale, par sa nature non invasive et l'absorption rapide des médicaments qu'elle permet, apparaît être une méthode d'administration à développer chez le lapin.

Le but de cette étude rétrospective est d'évaluer l'efficacité de la voie intranasale (n=68) lors de l'administration conjointe de médétomidine-méthadone-midazolam comparativement à la voie intramusculaire (n=9) couramment utilisée, à partir des dossiers médicaux de 77 lapins anesthésiés au Centre Hospitalier Universitaire Vétérinaire de l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse de septembre 2022 à septembre 2023.

L'administration intranasale conjointe de médétomidine (9,2 µg/kg), méthadone (0,75 mg/kg) et midazolam (0,47 mg/kg) s'avère être une méthode efficace et appropriée pour la prémédication des lapins dans un contexte clinique. Une étude prospective pilote comparative avec la voie intramusculaire a été initiée afin d'évaluer précisément les effets cardio-respiratoires. Présentant d'ores et déjà prometteurs, elle nécessite cependant d'être poursuivie afin d'atteindre un effectif suffisant pour être significatif.

Mots clé : Lapin – Sédation – Analgésie – Intranasal – Médétomidine – Méthadone – Midazolam

**RETROSPECTIVE EXPERIMENTAL EVALUATION OF THE SEDATIVE, CARDIOVASCULAR,
RESPIRATORY AND ANALGEIC EFFECTS OF MEDETOMIDINE, METHADONE AND
MIDAZOLAM BY INTRANASAL ROUTE IN RABBITS**

Abstract

In recent years, pet rabbits have gained significant importance in veterinary medicine, benefiting from improved care, including certain medical and surgical procedures that require anesthesia. However, it is evident that anesthetic morbidity and mortality remain high in rabbits due to the stress caused by these procedures. The intranasal route, due to its non-invasive nature and rapid drug absorption, appears to be one of the methods to be developed for rabbits.

The aim of this retrospective study is to evaluate the effectiveness of the intranasal route (n=68) for the combined administration of medetomidine-methadone-midazolam compared to the commonly used intramuscular route (n=9), based on medical records of 88 rabbits anesthetized at the Veterinary University Hospital of the National Veterinary School of Toulouse from September 2022 to September 2023.

Intranasal administration of médétomidine (9,2 µg/kg), méthadone (0,75 mg/kg) and midazolam (0,47 mg/kg) is an effective and appropriate method for premedication of rabbits in a clinical context. A comparative pilot prospective study with the intramuscular route has been initiated to evaluate differences in cardio-respiratory effects, but further investigation is needed to draw conclusive results.

Key words : Rabbit – Sedation – Analgesia – Intranasal – Medetomidine – Methadone - Midazolam