



**HAL**  
open science

# Evaluation de la procaine 4% additionnée d'adrénaline pour l'anesthésie péridurale caudale basse chez la vache adulte de type laitière

Anaïs Hurtecam

► **To cite this version:**

Anaïs Hurtecam. Evaluation de la procaine 4% additionnée d'adrénaline pour l'anesthésie péridurale caudale basse chez la vache adulte de type laitière. Sciences du Vivant [q-bio]. 2024. dumas-04766909

**HAL Id: dumas-04766909**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04766909v1>**

Submitted on 5 Nov 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.

ANNEE 2024 - Thèse n° 74

**EVALUATION DE LA PROCAINE 4% ADDITIONNEE  
D'ADRENALINE POUR L'ANESTHESIE PERIDURALE  
CAUDALE BASSE CHEZ LA VACHE ADULTE DE TYPE  
LAITIERE**

**THÈSE**

pour l'obtention du diplôme d'État de

**DOCTEUR VÉTÉRINAIRE**

présentée et soutenue publiquement devant

l'UFR de Médecine de l'Université de Nantes

le 11 octobre 2024

par

**Anaïs Constance Marie HURTECAM**

Sous la direction de

**Raphaël GUATTEO**

Président du jury : Madame Lamia BRIAND-AMIRAT, professeur en pathologie de la reproduction

Membres du jury : Monsieur Raphaël GUATTEO, professeur en médecine des animaux d'élevage

Madame Gwenola TOUZOT-JOURDE, maître de conférences en anesthésie-  
analgésie-réanimation

## Liste des membres du corps enseignant

<b>Département BPSA Biologie, Pathologie et Sciences de l'Aliment</b>		
Responsable : <b>Emmanuel JAFFRES</b> – Adjointe : <b>Frédérique NGUYEN</b>		
Pharmacologie et Toxicologie	Jean-Claude DESFONTIS (Pr) Yassine MALLEM (Pr) Hervé POULIQUEN (Pr)	Antoine ROSTANG (MC) Meg-Anne MORICEAU (CERC) Martine KAMMERER (Pr émérite) Marc GOGNY (Pr émérite)
Physiologie fonctionnelle, cellulaire et moléculaire	Jean-Marie BACH (Pr) Lionel MARTIGNAT (Pr) Julie HERVE (MC HDR) Grégoire MIGNOT (MC)	Solenn GAVAUD (CERC)
Histologie et anatomie pathologique	Marie-Anne COLLE (Pr) Jérôme ABADIE (MC)	Laetitia JAILLARDON (MC) Frédérique NGUYEN (MC)
Biochimie alimentaire industrielle	Carole PROST (Pr) Joëlle GRUA (MC)	Clément CATANEO (MC) Alix KHALIL (MC) Laurent LE THUAUT (MC)
Microbiotech	Hervé PREVOST (Pr) Géraldine BOUE (MC) Nabila HADDAD (MC) Emmanuel JAFFRES (MC)	Mathilde MOSSER (MC) Boris MISERY (MC) Raouf TAREB (MC) Quentin PRUVOST (CEC)
PACENV = VET1	Eléonore BOUGUYON (PRAG) Nicolas BROSSAUD (PRAG)	Charlotte MOCQUARD (PRAG) Aurore CALVEL (PRAG)
<b>Département SAESP Santé des Animaux d'Élevage et Santé Publique</b>		
Responsable : <b>Raphaël GUATTEO</b> – Adjoint : <b>Jean-Michel CAPPELIER</b>		
Élevage, nutrition et santé des animaux domestiques	Nathalie BAREILLE (Pr) François BEAUDEAU (Pr) Christine FOURICHON (Pr)	Juan Manuel ARIZA CHACON (MC) Ségolène CALVEZ 5(Pr) Aurélien MADOUASSE (MC) Nora NAVARRO-GONZALES (MC)
Infectiologie	Alain CHAUVIN (Pr) Emmanuelle MOREAU (Pr) Nathalie RUVOEN-CLOUET (Pr) Pauline MAISONNASSE (CERC)	Albert AGOULON (MC) Suzanne BASTIAN (MC) Léa LOISEL (AERC) Kenny OBERLE (MC) Nadine RAVINET (MC)
Médecine des animaux d'élevage	Catherine BELLOC (Pr) Christophe CHARTIER (Pr émérite) Raphaël GUATTEO (Pr) Anne RELUN (MC)	Sébastien ASSIE (MC) Isabelle BREYTON (MC) Mily LEBLANC MARIDOR (MC) Maud ROUAULT (AERC)
Hygiène et qualité des aliments	Jean-Michel CAPPELIER (Pr) Louis DELAUNAY (CERC) Bruno LE BIZEC (Pr) Marie-France PILET (Pr)	Sofia STRUBBIA (MC)

## Département **DSC** Sciences cliniques

Responsable : **Catherine IBISCH** – Adjoint : **Marion FUSELLIER**

Anatomie comparée	Eric BETTI (MC) Claude GUINTARD (MC) Margarida RIBEIRO DA SILVA NEUNLIST (MC Stagiaire)	
Pathologie chirurgicale et anesthésiologie	Eric AGUADO (Pr) Olivier GAUTHIER (Pr) Eric GOYENVALLE (MC HDR)	Pierre MAITRE (MC) Caroline TESSIER (MC) Gwénola TOUZOT-JOURDE (MC) Claire DEFOURMSTRAUX (MC)
Dermatologie, parasitologie des carnivores et des équidés, mycologie	Jacques GUILLOT (Pr) Emmanuel BENSIGNOR (Pr Ass)	Sabrina VIEU (AERC) Maria Dolores SANCHEZ (AERC)
Médecine interne, imagerie médicale et législation professionnelle vétérinaire	Anne COUROUCE (Pr) Jack-Yves DESCHAMPS (Pr) Françoise ROUX (Pr) Juan HERNANDEZ-RODRIGUEZ (Pr Ass) Nora BOUHSINA (MC)	Nicolas CHOUIN (MC) Amandine DRUT (MC) Marion FUSELLIER-TESSON (Pr) Catherine IBISCH (MC) Aurélia LEROUX (MC) Odile SENECAT (MC)
Biotechnologies et pathologie de la reproduction	Jean-François BRUYAS (Pr) François FIENI (Pr)	Djemil BENCHARIF (Pr) Lamia BRIAND (Pr)

## Département **GPA** Génie des procédés alimentaires

Responsable : **Sébastien CURET-PLOQUIN** – Adjointe : **Vanessa JURY**

Lionel BOILLEREAUX (Pr) Sébastien CURET-PLOQUIN (Pr) Marie DE LAMBALLERIE (Pr) Francine FAYOLLE (Pr) Michel HAVET (Pr)	Alain LEBAIL (Pr) Olivier ROUAUD (Pr) Kévin CROUVISIER-URION (MC) Vanessa JURY (Pr) Emilie KORBEL (MC)	Jean-Yves MONTEAU (MC HDR) Eve-Anne NORWOOD (MC) Raphaël PORYLES (MC) Laurence POTTIER (MC) Cyril TOUBLANC (MC)
PAC-ING	Cyril Gaillard (PCEA)	

## Département **MSC** Management, statistiques et communication

Responsable : **Samira ROUSSELIERE** – Adjointe : **Véronique CARIOU**

Mathématiques, statistiques, informatique	El Mostafa QANNARI (Pr émérite) Chantal THORIN (Pr Ag) Evelyne VIGNEAU (Pr) Jean-Michel GALHARRET (MC stagiaire)	Véronique CARIOU (Pr) Benjamin MAHIEU (MC) Michel SEMENOU (MC)
Economie, gestion, législation	Jean-Marc FERRANDI (Pr) Pascal BARILLOT (MC) Ibrahima BARRY (MC) Florence BEAUGRAND (MC)	Sibylle DUCHAINE (MC) Sonia MAHJOURB (MC) Samira ROUSSELIERE (MC) Christophe PAPINEAU (Ens. Cont.)
Langues et communication	Marc BRIDOU (PLPA) David GUYLER (Ens. Cont.) Nathalie GOODENOUGH (PCEA) Patricia JOSSE (Ens. Cont.)	Shaun MEEHAN (Ens. Cont.) Linda MORRIS (PCEA) Ian NICHOLSON (ENS. Cont.)

Pr Ag : Professeur Agrégé, Pr : Professeur, MC : Maître de Conférence, MCC : MC contractuel,  
PLPA : Professeur Lycée Professionnel Agricole, PCEA : Professeur Certifié Enseignement Agricole,  
HDR : Habilité à Diriger des Recherches, CERC : Chargé d'Enseignement et de Recherche Contractuel, Ens. Cont. :  
Enseignant Contractuel

## Protection des droits d'auteur et plagiat

La reproduction d'extraits de cette thèse est autorisée avec mention de la source. Toute reproduction partielle doit être fidèle au texte utilisé. Cette thèse devra être citée en utilisant les éléments bibliographiques suivants :

- Nom et prénoms de l'auteur : HURTECAM Anaïs
- Année de soutenance : 2024
- Titre de la thèse : Evaluation de la procaïne 4% additionnée d'adrénaline pour l'anesthésie péridurale caudale basse chez la vache adulte de type laitière
- Intitulé du diplôme : Thèse de doctorat vétérinaire
- Université de soutenance : Faculté de Médecine de Nantes
- Ecole de soutenance : Oniris VetAgroBio Nantes – Ecole Nationale Vétérinaire, Agroalimentaire et de l'Alimentation
- Nombre de pages : 98 p.

## Remerciements

Je tiens à remercier Madame Lamia BRIAND-AMIRAT, pour l'intérêt porté à mon travail et pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider mon jury de thèse.

Je remercie Monsieur Raphaël GUATTEO pour m'avoir confié ce sujet de thèse et m'avoir encadrée au cours de cette année. Je vous remercie pour la confiance que vous m'avez accordée tout au long de ce travail.

Je souhaite également remercier Madame Gwenola TOUZOT-JOURDE pour m'avoir accompagnée au cours de cette étude et particulièrement lors de la réalisation des manipulations.

Un grand merci à toute l'équipe de la MAE et aux animaliers pour l'aide concernant l'organisation des manipulations, le déplacement et la pesée des animaux.

Je souhaite également remercier tous les cabinets et cliniques vétérinaires qui m'ont accueillie en stage au cours de ces années d'études et m'ont permis de découvrir les différentes facettes du métier, la réalité du terrain et de progresser petit à petit.

## Table des matières

Liste des membres du corps enseignant .....	2
Protection des droits d'auteur et plagiat .....	4
Remerciements.....	5
Remerciements personnels .....	6
Table des matières .....	7
Table des annexes.....	9
Table des figures .....	10
Table des tableaux .....	12
Table des abréviations et des sigles .....	13
Introduction.....	14

### PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

<b>I. L'utilisation de la procaïne en médecine bovine : état des lieux et études réalisées .....</b>	<b>16</b>
1. Intérêt porté à la procaïne par rapport à la lidocaïne .....	16
1.1. Disponibilité d'une autorisation de mise sur le marché chez les bovins .....	16
1.2. Temps d'attente nul .....	16
1.3. Toxicité reconnue de la lidocaïne par rapport à la procaïne.....	16
2. Propriétés de la lidocaïne et de la procaïne.....	17
2.1. Mécanisme d'action des anesthésiques locaux .....	17
2.2. Comparaison des propriétés de la lidocaïne et de la procaïne .....	18
3. Etat des lieux des protocoles testés par voie péridurale caudale basse .....	19
4. Etat des lieux concernant l'utilisation de la procaïne sur le terrain .....	23
4.1. Etudes réalisées sur l'utilisation de la procaïne par voies péridurale et sous-arachnoïdienne	23
4.2. Impact de la modification du volume nécessaire lors d'utilisation de la procaïne par rapport à la lidocaïne.....	25
4.3. Potentiel toxique de la procaïne .....	25
<b>II. Intérêt de l'ajout d'adrénaline pour l'anesthésie, en particulier par voies péridurale et sous-arachnoïdienne.....</b>	<b>27</b>
1. Réduction de l'absorption systémique de l'anesthésique local.....	27
1.1. Mécanisme d'action de l'adrénaline : vasoconstriction.....	27
1.2. Conséquences de la vasoconstriction sur l'absorption systémique de l'anesthésique local...	27
2. Augmentation de la durée d'action de l'anesthésique local .....	29
3. Amélioration de l'analgésie .....	30
4. Réduction des saignements lors d'infiltration locale .....	30
<b>III. Risques liés à l'ajout d'adrénaline, en particulier par voies péridurale et sous-arachnoïdienne.....</b>	<b>31</b>
1. Etat des lieux des posologies d'épinéphrine lors d'administration intrathécale.....	31
2. Impact de l'épinéphrine sur l'hémodynamique systémique .....	32

3. Risque lors d'anesthésie des parties distales : ischémie et nécrose tissulaire .....	32
4. Neurotoxicité et potentialisation de la toxicité de l'anesthésique local .....	33
<b>Synthèse de la bibliographie .....</b>	<b>35</b>

## **PARTIE EXPERIMENTALE**

<b>I. Contexte scientifique et objectifs de l'étude .....</b>	<b>37</b>
<b>II. Matériels et méthodes .....</b>	<b>37</b>
1. Molécules utilisées .....	37
2. Animaux .....	37
2.1. Critères d'inclusion .....	38
2.2. Critères d'exclusion .....	40
3. Logement en dehors des manipulations expérimentales .....	40
4. Déroulement de l'étude .....	40
4.1. Contention des animaux .....	40
4.2. Matériels .....	40
4.3. Préparation du site de ponction et mise en place du monitoring .....	41
4.4. Ponction péridurale et vérification avant injection .....	42
5. Evaluation de l'efficacité et de la sécurité de la procaine 4% additionnée d'adrénaline par voie péridurale basse .....	43
5.1. Paramètres de sécurité .....	43
5.2. Paramètres d'efficacité .....	44
6. Planning expérimental .....	46
<b>III. Résultats .....</b>	<b>48</b>
1. Description de la population d'étude .....	48
2. Résultats des essais pilotes .....	50
2.1. Essai à 5 mL de procaine 4% adrénalinée .....	50
2.2. Essai à 7,5 mL de procaine 4% adrénalinée .....	51
3. Description des effets secondaires observés .....	52
3.1. Evolution de l'ataxie .....	52
3.2. Evaluation de la fonction cardiovasculaire .....	56
4. Qualité de l'anesthésie obtenue avec 10 mL de procaine 4% adrénalinée .....	60
4.1. Développement de l'anesthésie motrice de la queue .....	60
4.2. Description de l'étendue de l'anesthésie sensitive .....	62
5. Vue d'ensemble de l'anesthésie obtenue avec 10 mL de procaine 4% adrénalinée administrée par voie péridurale .....	68
5.1. Description de l'étendue de l'anesthésie .....	68
5.2. Mise en place et durée de l'effet pic d'anesthésie .....	69

6.	Suivi clinique après l'expérimentation.....	70
7.	Corrélation des résultats avec les paramètres physiques .....	71
7.1.	Corrélation entre le poids et le développement de l'ataxie .....	71
7.2.	Corrélation entre la PAM et le tonus initial de la queue.....	72
<b>IV.</b>	<b>Discussion.....</b>	<b>74</b>
1.	Sécurité d'emploi du protocole .....	74
1.1.	Absence d'effets majeurs sur la vascularisation locale malgré l'administration d'adrénaline par voie péridurale .....	74
1.2.	Forte ataxie lors d'administration de 10 mL de procaïne 4% adrénalinée .....	75
2.	Efficacité du protocole .....	77
2.1.	Absence d'amélioration du délai d'installation par rapport à la procaïne 2%.....	77
2.2.	Augmentation de la durée d'action mais étendue du bloc similaire par rapport aux anesthésiques locaux disponibles .....	79
	<b>Conclusion .....</b>	<b>81</b>
	<b>Bibliographie .....</b>	<b>82</b>
	<b>Annexes.....</b>	<b>91</b>

## Table des annexes

<b>Annexe 1 :</b>	Tableau de relevé des paramètres au cours de l'expérimentation .....	91
<b>Annexe 2 :</b>	Tableau des résultats obtenus pour l'essai pilote à 5 mL de procaïne 4% adrénalinée administrée par voie péridurale chez la vache n°4249 .....	92
<b>Annexe 3 :</b>	Tableau des résultats obtenus pour la vache n°8024 ayant reçu 10 mL de procaïne 4% adrénalinée par voie péridurale .....	92
<b>Annexe 4 :</b>	Tableau des résultats obtenus pour la vache n°2267 ayant reçu 10 mL de procaïne 4% adrénalinée par voie péridurale .....	93
<b>Annexe 5 :</b>	Tableau des résultats obtenus pour la vache n°2785 ayant reçu 10 mL de procaïne 4% adrénalinée par voie péridurale .....	94
<b>Annexe 6 :</b>	Tableau des résultats obtenus pour la vache n°4739 ayant reçu 10 mL de procaïne 4% adrénalinée par voie péridurale .....	95
<b>Annexe 7 :</b>	Tableau des résultats obtenus pour la vache n°4540 ayant reçu 10 mL de procaïne 4% adrénalinée par voie péridurale .....	96
<b>Annexe 8 :</b>	Mesures oscillométriques individuelles de la fréquence du pouls et des pressions artérielles chez les vaches ayant reçu 10 mL de procaïne 4% adrénalinée par voie péridurale .....	97
<b>Annexe 9 :</b>	Pourcentage de variation des mesures du pouls et des pressions artérielles au cours du temps par rapport à la valeur initiale pour des vaches ayant reçu 10 mL de procaïne 4% adrénalinée par voie péridurale .....	97

## Table des figures

<b>Figure 1</b> : Mécanisme d'action des anesthésiques locaux (Perkins 2015) .....	18
<b>Figure 2</b> : Etudes comparatives des doses utilisées pour induire une anesthésie de la zone périnéale à l'aide de lidocaïne, ropivacaïne, bupivacaïne et procaïne chez les bovins .....	20
<b>Figure 3</b> : Vascularisation artérielle de la moelle spinale - Vue antérieure (Dillenseger 2017) .....	27
<b>Figure 4</b> : Résultats de la comparaison du bloc moteur avec ou sans épinéphrine (Bergeron <i>et al.</i> 1999)....	29
<b>Figure 5</b> : Résultats de la comparaison du bloc sensitif avec ou sans épinéphrine (Bergeron <i>et al.</i> 1999) ....	29
<b>Figure 6</b> : Grille de note d'état corporel (Agridea 2006, adapté d'après Elanco Animal Health 1997).....	39
<b>Figure 7</b> : Photographie de la contention des vaches au cours de l'expérimentation (G. Touzot-Jourde).....	40
<b>Figure 8</b> : Plateau de matériel nécessaire à la réalisation d'une injection péridurale (collection personnelle) .....	41
<b>Figure 9</b> : Repérage du site de ponction péridurale caudale (G. Touzot-Jourde) .....	41
<b>Figure 10</b> : Schéma de l'inclinaison de l'aiguille lors de la ponction péridurale (Skarda 1996) .....	42
<b>Figure 11</b> : Réalisation de l'injection péridurale de 10 mL de procaïne 4% adrénalinée (G. Touzot-Jourde) .	42
<b>Figure 12</b> : Mesure de la pression artérielle et du pouls (collection personnelle).....	43
<b>Figure 13</b> : Algomètre de pression (Topcat® ProD-Plus Metrology) utilisé pour la réalisation des tests (collection personnelle).....	44
<b>Figure 14</b> : Schéma de la localisation des dermatomes testés en face caudale (adapté d'après Brudas <i>et al.</i> 2011; Poirier 2016) .....	45
<b>Figure 15</b> : Schéma de la localisation des dermatomes testés en face latérale (adapté d'après Brudas <i>et al.</i> 2011; Poirier 2016) .....	46
<b>Figure 16</b> : Chronologie du protocole expérimental .....	47
<b>Figure 17</b> : Evolution de l'anesthésie motrice et de l'ataxie avec 5 mL de procaïne 4% adrénalinée .....	50
<b>Figure 18</b> : Résultats de l'anesthésie sensitive des zones testées à l'algomètre de pression au cours du temps pour la vache ayant reçu 5 mL de procaïne 4% adrénalinée .....	50
<b>Figure 19</b> : Balancement d'un membre sur l'autre chez la vache n°4739 (G. Touzot-Jourde).....	52
<b>Figure 20</b> : Décubitus sternal maintenu pendant 220 minutes chez la vache n°4540 ayant reçu 10 mL de Pronestestic® par voie péridurale (G. Touzot-Jourde).....	52
<b>Figure 21</b> : Chute assise de la vache n°4540 à 20 minutes d'anesthésie péridurale réalisée avec 10 mL de Pronestestic® (G. Touzot-Jourde) .....	52
<b>Figure 22</b> : Bouleture du postérieur gauche chez la vache n°4739 après 130 minutes d'anesthésie - Vue caudale (G. Touzot-Jourde) .....	54
<b>Figure 23</b> : Bouleture du postérieur gauche chez la vache n°4739 après 130 minutes d'anesthésie - Vue latérale (G. Touzot-Jourde).....	54
<b>Figure 24</b> : Evaluation individuelle de l'ataxie au cours du temps pour des vaches ayant reçu 10 mL de procaïne 4% adrénalinée par voie péridurale .....	54
<b>Figure 25</b> : Evaluation de la médiane d'ataxie au cours du temps pour des vaches ayant reçu 10 mL de procaïne 4% adrénalinée par voie péridurale .....	55
<b>Figure 26</b> : Comparaison de l'apparition de l'ataxie et du délai d'installation de l'effet pic de l'anesthésie pour chaque vache ayant reçu 10 mL de procaïne 4% adrénalinée par voie péridural .....	56
<b>Figure 27</b> : Evolution du tonus de la queue par vache au cours du temps suite à l'injection de 10 mL de procaïne 4% adrénalinée .....	60
<b>Figure 28</b> : Evolution de la médiane de note du tonus de la queue, associée aux valeurs minimales et maximales en fonction du temps .....	61
<b>Figure 29</b> : Comparaison des délais de début de mise en place (n=5) et durées d'action (n=3) (en minutes) de l'anesthésie motrice et sensitive en fonction des zones pour une administration péridurale de 10 mL de procaïne 4% additionnée d'adrénaline .....	61

<b>Figure 30</b> : Evolution de l'anesthésie sensitive de la base de la queue au cours du temps pour chaque vache ayant reçu 10 mL de procaïne 4% adrénalinée par voie péridurale.....	62
<b>Figure 31</b> : Evolution de l'anesthésie sensitive du périnée au cours du temps pour chaque vache ayant reçu 10 mL de procaïne 4% adrénalinée par voie péridurale.....	63
<b>Figure 32</b> : Evolution de l'anesthésie sensitive de la zone entre les cuisses au cours du temps pour chaque vache ayant reçu 10 mL de procaïne 4% adrénalinée par voie péridurale .....	63
<b>Figure 33</b> : Evolution de l'anesthésie sensitive de la zone de la base caudale de la mamelle au cours du temps pour chaque vache ayant reçu 10 mL de procaïne 4% adrénalinée par voie péridurale.....	64
<b>Figure 34</b> : Evolution médiane de l'anesthésie sensitive en fonction de la distance à gauche de la vulve pour une administration péridurale de 10 mL de procaïne 4% adrénalinée.....	65
<b>Figure 35</b> : Evolution individuelle de l'anesthésie sensitive en fonction de la distance à gauche de la vulve pour une administration péridurale de 10 mL de procaïne 4% adrénalinée .....	65
<b>Figure 36</b> : Evolution médiane de l'anesthésie sensitive en fonction de la distance à droite de la vulve pour une administration péridurale de 10 mL de procaïne 4% adrénalinée.....	66
<b>Figure 37</b> : Evolution individuelle de l'anesthésie sensitive en fonction de la distance à droite de la vulve pour une administration péridurale de 10 mL de procaïne 4% adrénalinée .....	66
<b>Figure 38</b> : Médiane d'installation de l'anesthésie sensitive pour chaque zone testée lors d'une anesthésie péridurale avec 10 mL de procaïne 4% adrénalinée .....	68
<b>Figure 39</b> : Médiane des durées d'action de l'anesthésie sensitive pour chaque zone testée lors d'une anesthésie péridurale avec 10 mL de procaïne 4% adrénalinée.....	69
<b>Figure 40</b> : Mise en place et durée individuelle de l'effet pic pour une anesthésie par voie péridurale avec 10 mL de procaïne 4% adrénalinée .....	70
<b>Figure 41</b> : Corrélation de l'ataxie moyenne en fonction du poids de chaque vache ayant reçu 10 mL de procaïne 4% adrénalinée par voie péridurale .....	71
<b>Figure 42</b> : Corrélation de l'ataxie maximale en fonction du poids pour chaque vache ayant reçu 10 mL de procaïne 4% adrénalinée par voie péridurale .....	72
<b>Figure 43</b> : Evolution de la PAM au cours du temps pour chaque vache ayant reçu 10 mL de procaïne 4% adrénalinée par voie péridurale .....	73
<b>Figure 44</b> : Comparaison des délais d'installation (minutes) de l'anesthésie sensitive par zone lors d'administration de 10 mL de procaïne 2% (valeurs moyennes en rouge) et de procaïne 4% adrénalinée (valeurs médianes en vert) par voie péridurale .....	78

## Table des tableaux

<b>Tableau I</b> : Comparaison de l'incidence des troubles neurologiques transitoires (irritation radiculaire transitoire) lors d'administration de lidocaïne et procaïne en rachianesthésie chez l'Homme (Axelrod <i>et al.</i> 1998; Liguori <i>et al.</i> 1998; Hodgson 2000; Le Truong <i>et al.</i> 2001) .....	17
<b>Tableau II</b> : Comparaison des caractéristiques physico-chimiques de la procaïne et la lidocaïne et impact sur leurs propriétés (adapté d'après Poirier 2016) .....	18
<b>Tableau III</b> : Comparaison de la procaïne et de la lidocaïne administrées par rachianesthésie L3-L4 chez l'Homme (Le Truong <i>et al.</i> 2001).....	19
<b>Tableau IV</b> : Protocoles et effets observés lors d'administration par voie péridurale caudale basse d'anesthésiques locaux chez les bovins adultes (adapté et complété d'après Galesne 2013; Lecompte 2013) .....	21
<b>Tableau V</b> : Résumé des caractéristiques des produits (RCP) commercialisés en France et en Belgique contenant de la procaïne.....	24
<b>Tableau VI</b> : Etudes portant sur l'ajout d'épinéphrine aux anesthésiques locaux par voie intrathécale (Porter <i>et al.</i> 1985; Leicht & Carlson 1986; Bergeron <i>et al.</i> 1999; Okutomi <i>et al.</i> 2003; Gurbet <i>et al.</i> 2005; Komatsu <i>et al.</i> 2013).....	31
<b>Tableau VII</b> : Notation ASA (Saklad 1941) .....	38
<b>Tableau VIII</b> : Grille de scoring de mobilité selon l'AHDB .....	39
<b>Tableau IX</b> : Evaluation semi-quantitative de l'ataxie (adapté d'après Lin <i>et al.</i> 1998).....	43
<b>Tableau X</b> : Innervation des dermatomes testés (adapté d'après Brudas <i>et al.</i> 2011; Lecompte 2013; Poirier 2016).....	46
<b>Tableau XI</b> : Planning des expérimentations.....	46
<b>Tableau XII</b> : Caractéristiques physiques et cliniques de la population d'étude quel que soit le volume de Pronestestic® reçu .....	48
<b>Tableau XIII</b> : Caractéristiques physiques de la population d'étude ayant reçu un volume de 10 mL de Pronestestic® .....	49
<b>Tableau XIV</b> : Qualité des injections péridurales de Pronestestic® .....	49
<b>Tableau XV</b> : Résultats de l'essai à 7,5 mL de procaïne 4% adrénalinée .....	51
<b>Tableau XVI</b> : Effets cardiovasculaires de l'essai à 7,5 mL de procaïne 4% adrénalinée .....	39
<b>Tableau XVII</b> : Evolution individuelle de l'ataxie au cours du temps pour une anesthésie péridurale réalisée avec 10 mL de procaïne 4% adrénalinée .....	53
<b>Tableau XVIII</b> : Taille du brassard de mesure de pression artérielle pour chaque vache ayant reçu 10 mL de procaïne 4% additionnée d'adrénaline par voie péridurale.....	56
<b>Tableau XIX</b> : Evaluation du pouls avant et après injection de 10 mL de procaïne 4% adrénalinée par voie péridurale .....	57
<b>Tableau XX</b> : Médiane des fréquences de pouls (ppm) associées aux valeurs minimales et maximales au cours du temps pour une anesthésie par voie péridurale avec 10 mL de procaïne 4% adrénalinée .....	57
<b>Tableau XXI</b> : Variations de la fréquence du pouls par rapport à la valeur initiale (%) en fonction du temps pour chacune des vaches ayant reçu 10 mL de procaïne 4% adrénalinée par voie péridurale .....	57
<b>Tableau XXII</b> : Médianes de la PAM associées aux valeurs minimales et maximales au cours du temps pour les vaches ayant reçu 10 mL de procaïne 4% adrénalinée .....	58
<b>Tableau XXIII</b> : Variations de la PAM par rapport à la valeur individuelle de référence au cours du temps pour l'ensemble des vaches ayant reçu 10 mL de procaïne 4% adrénalinée.....	58
<b>Tableau XXIV</b> : Médiane des PAS associées aux valeurs minimales et maximales au cours du temps pour les vaches ayant reçu 10 mL de procaïne 4% additionnée d'adrénaline.....	58
<b>Tableau XXV</b> : Variations de la PAS par rapport à la valeur de référence au cours du temps pour l'ensemble des vaches ayant reçu 10 mL de procaïne 4% adrénalinée par voie péridurale .....	59

<b>Tableau XXVI</b> : Médiane des PAD associées aux valeurs minimales et maximales au cours du temps pour les vaches ayant reçu 10 mL de procaïne 4% adrénalinée par voie péridurale.....	59
<b>Tableau XXVII</b> : Variations individuelles de la PAD par rapport à la valeur de référence au cours du temps pour l'ensemble des vaches ayant reçu 10 mL de procaïne 4% adrénalinée par voie péridurale.....	59
<b>Tableau XXVIII</b> : Délais et durées d'anesthésie sensitive médians à 5 cm à gauche de la vulve pour une administration péridurale de 10 mL de procaïne 4% adrénalinée .....	65
<b>Tableau XXIX</b> : Délais et durées d'anesthésie sensitive médians à 5 cm à droite de la vulve pour une administration péridurale de 10 mL de procaïne 4% adrénalinée .....	66
<b>Tableau XXX</b> : Evolution de l'anesthésie sensitive au cours du temps à 20 cm de la vulve grâce aux valeurs de l'algomètre de pression (en N), pour une administration péridurale de 10 mL de procaïne 4% adrénalinée.....	67
<b>Tableau XXXI</b> : Description de l'évolution clinique des vaches ayant reçu 10 mL de procaïne 4% adrénaliné .....	70
<b>Tableau XXXII</b> : Comparaison individuelle des variations de la PAM 10 minutes après l'injection péridurale de 10 mL de procaïne 4% adrénalinée par rapport au tonus initial de la queue .....	73
<b>Tableau XXXIII</b> : Comparaison de l'ataxie en fonction des doses de procaïne administrées chez des bovins adultes .....	76
<b>Tableau XXXIV</b> : Comparaison des valeurs minimales et maximales des durées du bloc sensitif en fonction des zones et des molécules utilisées (en minutes) pour une injection péridurale .....	79

## Table des abréviations et des sigles

<b>ADS</b> : absence de différence significative	<b>NM</b> : non mesuré
<b>AHDB</b> : Agriculture and Horticulture Development Board	<b>PA</b> : pression artérielle
<b>AMM</b> : autorisation de mise sur le marché	<b>PAD</b> : pression artérielle diastolique
<b>ANMV</b> : Agence Nationale du Médicament Vétérinaire	<b>PAM</b> : pression artérielle moyenne
<b>ASA</b> : American Society of Anesthesiologists	<b>PAS</b> : pression artérielle systolique
<b>BQ</b> : base de la queue	<b>ppm</b> : pulsations par minute
<b>CVMP</b> : Comity for Veterinary Medicinal Products	<b>RCP</b> : résumé des caractéristiques du produit
<b>DL50</b> : dose létale cinquante	<b>SO</b> : sans objet
<b>FC</b> : fréquence cardiaque	<b>T°</b> : température rectale
<b>FR</b> : fréquence respiratoire	<b>TA</b> : temps d'attente
<b>FRum</b> : fréquence ruminale	<b>TNS</b> : syndromes neurologiques transitoires
<b>IM</b> : intramusculaire	<b>VA</b> : vaches allaitantes
<b>IV</b> : intraveineux	<b>VL</b> : vaches laitières
<b>LMR</b> : limite maximale de résidus	
<b>min</b> : minutes	
<b>mL</b> : millilitre	
<b>NEC</b> : note d'état corporel	

## Introduction

L'anesthésie correspond à la suppression réversible de la sensibilité, qu'elle soit totale ou partielle. Elle permet une gestion correcte de la douleur lors d'interventions tout en garantissant la sécurité de l'opérateur. Chez les bovins, l'anesthésie locorégionale, consistant à injecter un anesthésique local à proximité d'un nerf ou de la moelle épinière et permettant le blocage de la conduction nerveuse, est très fréquemment utilisée. Ces techniques sont privilégiées par rapport à l'anesthésie générale qui présente plus de risque chez cette espèce : augmentation de la pression sur les poumons lors du décubitus ; risque de broncho-pneumonie par fausse déglutition si régurgitations ou hypersalivation (Hall *et al.* 2001).

L'anesthésie péridurale caudale fait partie des anesthésies locorégionales et est souvent réalisée chez les bovins dans le cadre de manœuvres obstétricales et d'interventions chirurgicales concernant la zone périnéale (Guatteo & Holopherne 2006), car elle est simple à réaliser, peu coûteuse et présente peu d'effets indésirables (Tranquilli *et al.* 2007). Pour ce qui est de l'anesthésie péridurale caudale, il est important de différencier l'anesthésie péridurale caudale basse et haute dont les sites d'injection sont les mêmes. Concernant l'anesthésie péridurale caudale haute, un volume important d'anesthésique est administré, les racines nerveuses touchées émergent crânialement à S2, affectant la fonction motrice et permettant l'obtention du décubitus. Pour la péridurale caudale basse qui nous intéresse, le volume d'anesthésique local administré est faible et les racines nerveuses anesthésiées se trouvent après S2 (Edmondson 2016).

La lidocaïne, seule ou en association avec d'autres molécules comme la xylazine, est utilisée depuis longtemps par les vétérinaires. Néanmoins, compte tenu de sa perte d'autorisation de mise sur le marché (AMM), il est nécessaire de changer les pratiques sur le terrain même si son utilisation reste possible grâce à la cascade de prescription. C'est dans ce contexte que la procaïne 2% a reçu une AMM pour les bovins en 2013 et a ensuite fait l'objet de quelques études chez les bovins. Cependant, au vu de la faible puissance de la procaïne, de l'importance des volumes à administrer et de sa courte durée d'action, elle ne semble pas faire l'unanimité auprès des praticiens vétérinaires (Poirier 2016 ; Touzot-Jourde *et al.* 2015). Ainsi, un nouvel anesthésique local à base de procaïne 4% adrénalinée (Pronestestic®) a été mis sur le marché français en 2022. Malgré son utilisation ancienne en Belgique, aucune étude n'a été réalisée chez les bovins. Aucune donnée n'est disponible concernant les doses à administrer quelle que soit la voie d'administration.

Ainsi, cette étude pilote a choisi de s'intéresser à la péridurale caudale basse en raison de sa fréquence de réalisation et de la question de la sécurité de l'administration de l'adrénaline par cette voie. Les objectifs sont, en premier, d'évaluer la sécurité du protocole, en particulier vis-à-vis de l'adrénaline, puis de documenter l'efficacité de l'anesthésie concernant les délais et durées d'action ainsi que l'étendue. Tout d'abord, l'étude bibliographique s'intéressera à l'utilisation de la procaïne en médecine bovine, puis à l'intérêt et aux risques potentiels concernant l'administration par voie péridurale d'adrénaline que ce soit en médecine humaine ou vétérinaire. Ensuite, la partie expérimentale détaillera la réalisation et les résultats de l'essai réalisé sur cinq bovins du troupeau pédagogique d'Oniris ayant reçu 10 mL de Pronestestic® par voie péridurale.

## **PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE**

---

# I. L'utilisation de la procaine en médecine bovine : état des lieux et études réalisées

## 1. Intérêt porté à la procaine par rapport à la lidocaïne

### 1.1. Disponibilité d'une autorisation de mise sur le marché chez les bovins

Depuis 2014, la lidocaïne ne possède plus d'AMM chez les bovins. Néanmoins, comme elle possède des limites maximales de résidus (LMR) (Règlement UE 2010/37 2009), son usage reste possible en appliquant les règles de la cascade, ce qui est encore fréquent en pratique. En 2013, un nouvel anesthésique local a obtenu une AMM chez les bovins, son utilisation devrait alors être privilégiée par rapport à la lidocaïne. Il s'agit du Procamidor® (Axience) contenant du chlorhydrate de procaine à 20 mg/mL, soit une concentration identique à la lidocaïne disponible sur le marché. En 2022, un nouvel anesthésique local a reçu une AMM dans l'espèce bovine, il s'agit du Pronestestic® (Melchior Santé Animale). Il contient à la fois du chlorhydrate de procaine à la concentration de 40 mg/mL et du tartrate d'épinéphrine dosé à 0,036 mg/mL.

### 1.2. Temps d'attente nul

Pour utiliser la lidocaïne, il est nécessaire d'appliquer un temps d'attente (TA). La lidocaïne ne possédant pas d'AMM chez les bovins, le temps d'attente forfaitaire devrait s'appliquer, c'est-à-dire 1,5 fois le TA le plus long disponible chez les autres espèces productrices de denrées alimentaires (TA viandes et abats et lait cheval = 3 jours) (Règlement UE 2019/6 2018). Cependant, en 2015, le Comité des Produits Médicaux Vétérinaires (CVMP) a publié un rapport concernant le potentiel génotoxique d'un métabolite de la lidocaïne (Urbain & Muñoz Madero 2015). Ainsi, les temps d'attente obligatoires sont de 15 jours pour le lait et 28 jours par la viande et les abats. La procaine, quant à elle, présente l'avantage d'avoir des temps d'attente nuls pour le lait et la viande, que ce soit le Procamidor® ou le Pronestestic® (ANMV 2013; ANMV 2021).

### 1.3. Toxicité reconnue de la lidocaïne par rapport à la procaine

Comme évoqué précédemment, en 2015, le CVMP a publié un rapport concernant le risque potentiel pour le consommateur résultant de l'utilisation de la lidocaïne chez les animaux de production (Urbain & Muñoz Madero 2015). Ainsi, il a été mis en évidence (Thuesen & Friis 2012; Hoogenboom *et al.* 2015) que la lidocaïne administrée chez les bovins engendre principalement la formation d'un métabolite, la 2,6-xylidine. Or, le programme national de toxicologie des États-Unis a démontré en 1990 le potentiel génotoxique et mutagène de cette molécule à doses élevées chez le rat, d'où la détermination de LMR chez les bovins, associées à des temps d'attente.

De plus, plusieurs études (Axelrod *et al.* 1998; Liguori *et al.* 1998; Hodgson 2000; Le Truong *et al.* 2001) réalisées sur des patients humains ont démontré une toxicité, en particulier une neurotoxicité, de la lidocaïne supérieure par rapport aux autres anesthésiques locaux dont la procaine. En effet, comme résumé dans le tableau I, la lidocaïne serait responsable de syndromes neurologiques transitoires (TNS) lors d'administration unique par voie sous-arachnoïdienne avec des anomalies sensorielles et douleurs aux niveaux des membres après la fin des effets anesthésiques de la lidocaïne.

Tableau I : Comparaison de l'incidence des troubles neurologiques transitoires (irritation radiculaire transitoire) lors d'administration de lidocaïne et procaïne en rachianesthésie chez l'Homme (Axelrod *et al.* 1998; Liguori *et al.* 1998; Hodgson 2000; Le Truong *et al.* 2001)

Références bibliographiques	Axelrod <i>et al.</i> 1998	Liguori <i>et al.</i> 1998	Hodgson, 2000	Le Truong <i>et al.</i> 2001
Type de neurotoxicité	Troubles neurologiques transitoires			
Localisation de la rachianesthésie	Non renseignée car dépendante de l'intervention	L3 - L4	L2 - L3 ou L3 - L4	L3 - L4
Posologie lidocaïne (mg)	NM	60	50	100
Incidence des troubles avec la lidocaïne (%)	NM	22,2 (n=6/27)	31,4 (n=11/35)	26,7 (n=8/33)
Posologie procaïne (mg)	60-100	NM	100	100
Incidence des troubles avec la procaïne (%)	0,9 (n=1/106)	NM	5,7 (n=2/35)	0 (n=0/30)

NM : non mesuré

Au contraire, il semblerait que la procaïne provoque moins de TNS que la lidocaïne lors d'administration par voie spinale. Il a aussi été montré que l'utilisation de la lidocaïne augmente l'incidence des syndromes de la queue de cheval lors d'administration en continue (Cox *et al.* 2003) pouvant entraîner une anesthésie sensorielle, un dysfonctionnement des sphincters (intestinaux et vésicaux), jusqu'à la paraplégie.

La procaïne et la mépivacaïne sont les anesthésiques locaux qui présentent le moins d'effets indésirables sur les cônes de croissance des neurones, zone la plus fragile des neurones (Kasaba *et al.* 2003). Ils se situent à l'extrémité distale d'un prolongement de l'axone guidant la croissance du neurone vers son tissu cible. La lidocaïne est donc considérée comme cinq fois plus neurotoxique que la procaïne. Elle est aussi plus neurotoxique que la mépivacaïne, ropivacaïne et bupivacaïne.

### **BILAN**

Malgré les réticences à l'utilisation de la procaïne sur le terrain, de nombreux arguments sont en sa faveur comme des temps d'attente nuls ainsi qu'une alternative à la lidocaïne dont la toxicité a été démontrée.

## **2. Propriétés de la lidocaïne et de la procaïne**

### **2.1. Mécanisme d'action des anesthésiques locaux**

Les anesthésiques locaux se lient aux canaux sodiques voltage-dépendants présents dans les nerfs et bloquent l'entrée du sodium dans les cellules, comme illustré sur la figure suivante (Perkins 2015). L'augmentation de la perméabilité au sodium étant à la base du potentiel d'action, les anesthésiques locaux inhibent la dépolarisation membranaire et bloquent la conduction des messages nerveux. Ce processus est possible lorsque la concentration en anesthésiques locaux est suffisante pour bloquer trois nœuds de Ranvier consécutifs (Franz & Perry 1974; Raymond *et al.* 1989).

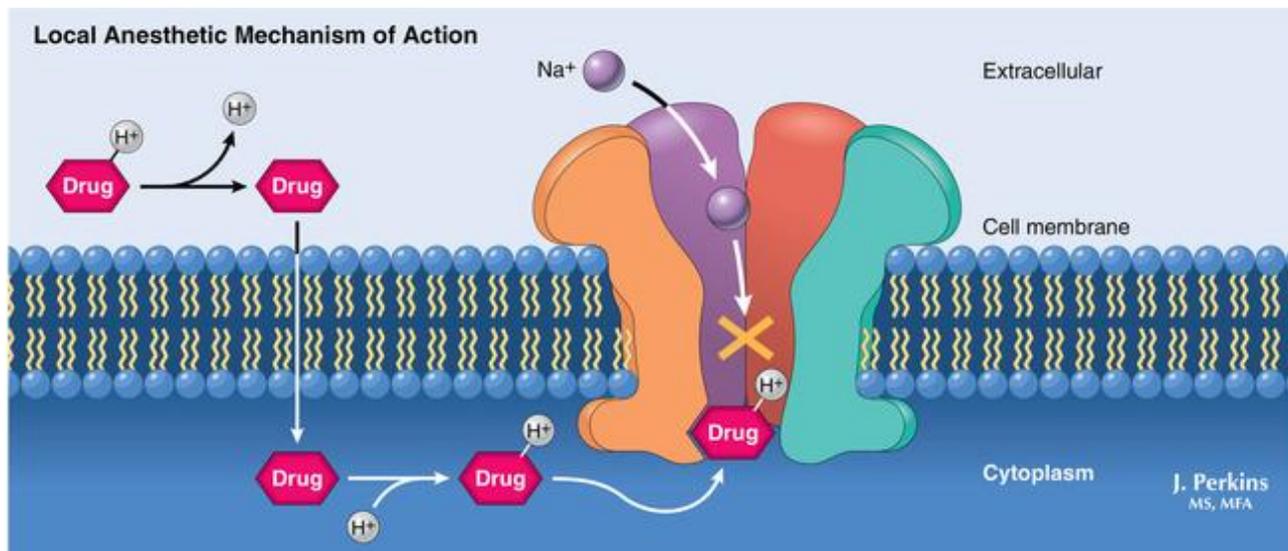


Figure 1: Mécanisme d'action des anesthésiques locaux (Perkins 2015)

## 2.2. Comparaison des propriétés de la lidocaïne et de la procaïne

La procaïne est une molécule qui a commencé à être utilisée en 1905, alors que le début de l'utilisation de la lidocaïne est plus tardif (1944). Le tableau II établit un bilan des principales caractéristiques physico-chimiques et propriétés de la procaïne et de la lidocaïne.

Tableau II : Comparaison des caractéristiques physico-chimiques de la procaïne et la lidocaïne et impact sur leurs propriétés (adapté d'après Poirier 2016)

	Procaïne	Lidocaïne
<b>Caractéristiques physico-chimiques</b>		
<b>Chaînon intermédiaire</b>	Ester	Amide
<b>Solubilité lipidique</b>	1	3,6
<b>pKa</b>	8,9	7,86
<b>Ionisation à pH = 7,4 (%)</b>	98	75
<b>Liaison aux protéines (%)</b>	6	65
<b>Propriétés induites</b>		
<b>Puissance anesthésique relative</b>	1	2
<b>Diffusibilité</b>	Mauvaise	Bonne
<b>Vitesse d'action</b>	Lente	5-20 min (rapide)
<b>Durée d'action</b>	Courte (45-60 min)	Moyenne (60-120 min)

L'activité des anesthésiques locaux dépend de trois propriétés physico-chimiques que sont le pKa, la solubilité lipidique et le degré de liaison aux protéines (Moore & Hersh 2010).

Le pKa est le facteur le plus important pour déterminer la diffusion de la molécule et son délai d'action. L'objectif est d'avoir un pKa proche du pH tissulaire pour avoir plus de molécules sous forme non ionisée. Cette forme est nécessaire pour passer la membrane neuronale, car elle est plus liposoluble et permet la diffusion de la molécule. Néanmoins, c'est la forme ionisée qui est responsable du blocage de la conduction nerveuse. Ainsi, avec un pKa élevé, ce qui est le cas de la procaïne, l'ionisation de la molécule sera importante et moins de molécules seront disponibles rapidement ; le délai de mise en place de l'effet sera donc augmenté.

Ensuite, la solubilité lipidique permet de prédire la puissance de l'anesthésique local ; plus elle est élevée, plus la molécule traverse facilement les membranes et est puissante. La procaïne est donc l'un des anesthésiques locaux les moins puissants, avec une puissance égale à 1, car il s'agit de la molécule de référence, ayant été la première molécule disponible après la cocaïne.

Enfin, le degré de liaison aux protéines détermine la durée d'action de la molécule. La procaïne ayant une faible fixation aux protéines des membranes nerveuses, elle est plus susceptible de diffuser en dehors du site d'injection et d'entrer dans la circulation systémique par rapport aux autres anesthésiques locaux. Néanmoins, d'autres facteurs influencent les propriétés d'un anesthésique local : site d'injection, volume injecté, ajout d'additifs, propriétés vasodilatatrices de l'anesthésique local etc.

L'efficacité de la lidocaïne et celle de la procaïne en rachianesthésie lombosacrée chez l'Homme ont été comparées (Le Truong *et al.* 2001) comme résumé dans le tableau III. Même si la procaïne agit moins longtemps, elle provoque moins de troubles neurologiques transitoires, comme détaillé précédemment. Elle semble donc être une solution de remplacement plus sûre de la lidocaïne.

**Tableau III : Comparaison de la procaïne et de la lidocaïne administrées par rachianesthésie L3-L4 chez l'Homme (Le Truong *et al.* 2001)**

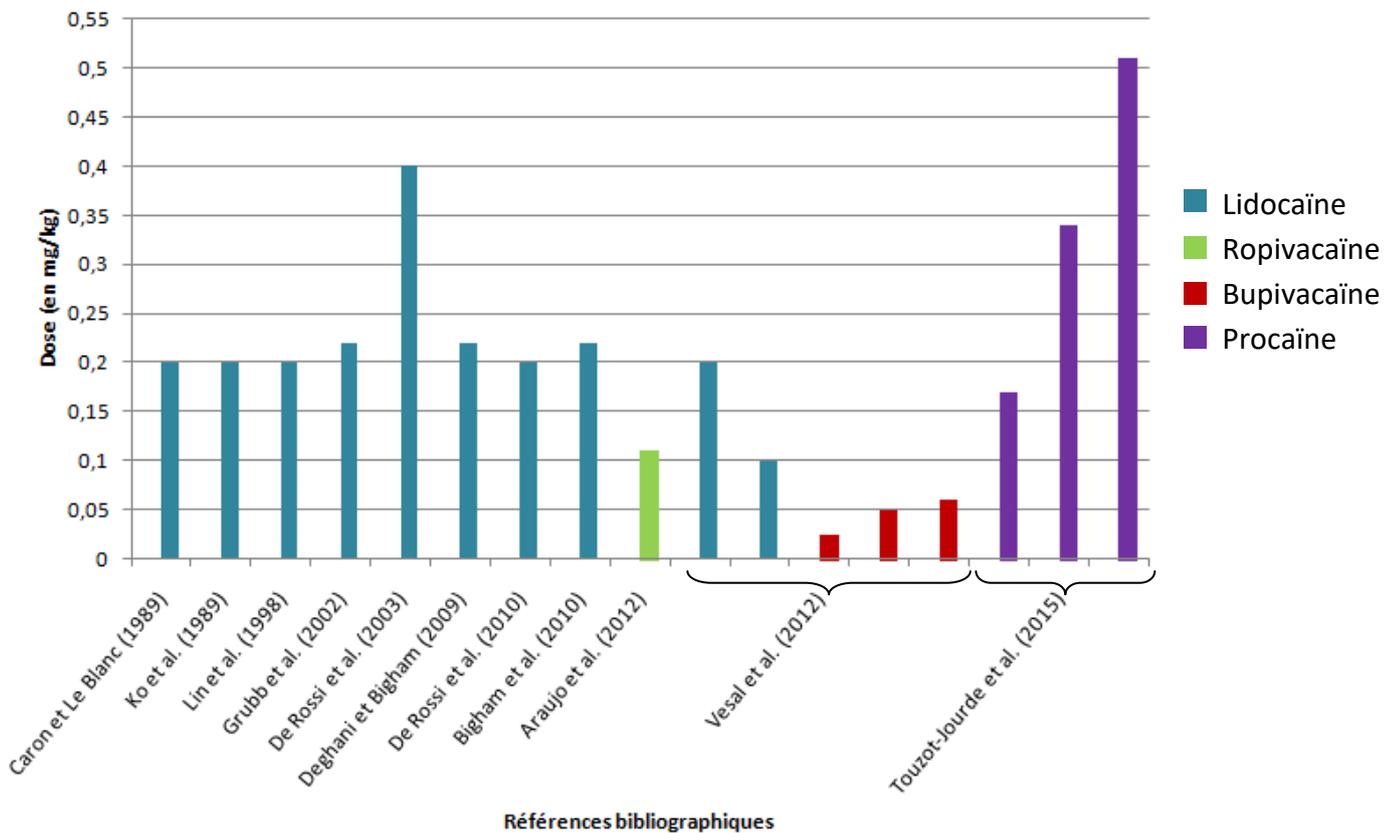
	Procaïne (n=30)	Lidocaïne (n=30)
<b>Posologie (mg)</b>	100	100
<b>Délai pour atteindre le pic d'anesthésie sensitive (min)</b>	23,0 ± 13,9	24,1 ± 13,1
<b>Nombre maximal de segments bloqués proximale à L4 (n)</b>	13 (7 – 16)	13,5 (9 - 16)
<b>Temps de régression sensorielle jusqu'à T10 (min)</b>	89 ± 26	114 ± 26
<b>Temps de régression du bloc moteur (min)</b>	89 ± 22	115 ± 24

#### **BILAN**

La lidocaïne et la procaïne présentent le même mode d'action. Cependant, ce sont leurs caractéristiques physico-chimiques qui induisent des propriétés différentes en termes de délais et durées d'action, avec en particulier, une courte durée d'action de la procaïne.

### **3. Etat des lieux des protocoles testés par voie péridurale caudale basse**

Les différents protocoles extraits de la littérature qui vont être abordés dans cette partie sont décrits dans le tableau IV. Les protocoles retenus concernent les bovins adultes ayant reçu une anesthésie péridurale caudale basse (sacrococcygienne ou intercoccygienne) contenant seulement des anesthésiques locaux (Caron & LeBlanc 1989; Ko *et al.* 1989; Lin *et al.* 1998; Grubb *et al.* 2002; De Rossi *et al.* 2003; Dehghani & Bigham 2009; De Rossi *et al.* 2010; Bigham *et al.* 2010; Araújo *et al.* 2012; Vesal *et al.* 2013; Touzot-Jourde *et al.* 2015).



**Figure 2: Etudes comparatives des doses utilisées pour induire une anesthésie de la zone périnéale à l'aide de lidocaïne, ropivacaïne, bupivacaïne et procaïne chez les bovins**

La majorité des protocoles étudiés utilisent de la lidocaïne, à la dose de 0,2 mg/kg, soit 1 mL pour 100 kg de poids vif pour de la lidocaïne à 2%, comme le montre la figure 2.

Même si les études présentées ont été réalisées sur un nombre restreint de bovins (souvent inférieur à dix), peu d'effets secondaires ont été notés. Concernant la lidocaïne, les délais de mise en place de l'anesthésie étaient assez rapides (environ 5 minutes) et les durées d'action assez variables, entre 40 et 120 minutes pour une anesthésie principalement localisée au niveau du périnée et à la queue, comme détaillé dans le tableau IV.

Tableau IV : Protocoles et effets observés lors d'administration par voie péridurale caudale basse d'anesthésiques locaux chez les bovins adultes (adapté et complété d'après Galesne 2013; Lecompte 2013)

Référence bibliographique	Molécule	Dose (mg/kg)	Population d'étude (poids en kg)	Type de stimulation nociceptive	Zones testées	Paramètres d'efficacité			Paramètres de sécurité	
						Délai de mise en place (min)	Durée d'action (min)	Zones insensibilisées	FC, FR, T°, PA (selon les valeurs initiales)	Ataxie
<b>Caron &amp; Le Blanc (1989)</b>	Lidocaïne	0,18-0,21	7 VL (475-550)	Electrique	Périnée	NM	37 ± 27	NM	NM	Modérée Décubitus (n=1)
<b>Ko et al. (1989)</b>	Lidocaïne	0,2	6 VL	Electrique	Périnée	5	120	Périnée	FC : ADS	Légère
<b>Lin et al. (1998)</b>	Lidocaïne	0,2 (max 100 mg / vache)	6 VA (534±129)	Electrique	Périnée	5-20	43 ± 37 (min 10 et max 115)	Périnée	FC : baisse significative FR, PA : ADS	Légère
<b>Grubb et al. (2002)</b>	Lidocaïne	0,22	9 VL (520-613)	Piqûres à l'aiguille + Pincements à la pince hémostatique	Périnée au thorax	4,8 ± 1	82 ± 12	Périnée	NM	Modérée
<b>De Rossi et al. (2003)</b>	Lidocaïne	0,4	6 mâles (236-365)	Piqûres cutanées et musculaires	Queue, périnée, membre pelvien proximal	2 - 10	65 ± 18	Périnée	T° : baisse significative FC, FR : ADS	Légère
<b>Dehghani &amp; Bigham (2009)</b>	Lidocaïne	0,22	5 VL (480±71)	Piqûres à l'aiguille + Pincements à la pince hémostatique	Périnée au thorax	2,8 ± 0,33	59,8 ± 3,4 (168 min si dilué dans MgSO4 10%)	Queue, périnée jusqu'à L6	ADS	Légère
<b>De Rossi et al. (2010)</b>	Lidocaïne	0,2	6 génisses de 2 ans (368-422)	Piqûres cutanées et musculaires	Queue, périnée, membre pelvien proximal	3 ± 2	35 ± 14	Queue, périnée Jusqu'à S3-S4	ADS	Aucune
<b>Bigham et al. (2010)</b>	Lidocaïne	0,22	5 VL (350±71)	Pincements à la pince hémostatique	Périnée au thorax	3,9 ± 0,9	69 ± 9	Périnée	FC, FR, T° : ADS	Modérée

<b>Araujo et al. (2012)</b>	Ropivacaïne	0,11	8 croisées (384-682)	Piqûres à l'aiguille + Pincements à la pince hémostatique	Périnée au thorax	Queue : 9 ± 5 Anus : 11 ± 5 Périnée : 15 ± 4	Queue et anus : 368 Périnée : 359	Queue, périnée Jusqu'à S3	FC : augmentée entre 120 et 240 min FR, PAM : ADS	Modérée
<b>Vesal et al. (2012)</b>	Lidocaïne	0,2	9 VL (646 ±40)	Piqûres cutanées et musculaires	Périnée	7 ± 4	127 ± 25	Périnée	NM	Aucune
	Lidocaïne Bupivacaïne	0,1 0,025	8 VL (637±56)			6 ± 5	181 ± 33	Périnée		Aucune
	Bupivacaïne	0,05	10 VL (641 ±40)			13 ± 10	226 ± 55	Périnée		Aucune
		0,06	10 VL (609 ±28)			9 ± 5	247 ± 31	Périnée		Modérée
<b>Touzot-Jourde et al. (2015)</b>	Procaine	0,13-0,21	5 VL (480-780)	Algomètre de pression Tonus de la queue	Base de la queue, périnée, jusqu'à 20 cm de la vulve latéralement	7 - 68	3 - 10	Base de la queue, périnée, 3-5 cm autour de la vulve	NM	Aucune
		0,26-0,42	6 VL (480-780)			BQ : 7,7 ± 2,9 Périnée : 5,7 ± 1,5 5-10 cm de la vulve : 8,75 ± 1,5	BQ, périnée : 73 ± 9 5-10 cm de la vulve : 80 ± 33	Base de la queue, périnée, Jusqu'à 20 cm de la vulve		Aucune
		0,38-0,63	5 VL (480-780)			BQ : 7,7 ± 2,9 Périnée : 5,7 ± 1,5 5-10 cm de la vulve : 8,75 ± 1,5	BQ : 79 ± 30 Périnée : 85 ± 25 5-10 cm de la vulve : 82 ± 18			Sévère

NM : non mesuré

FC : fréquence cardiaque

PA : pression artérielle

FR : fréquence respiratoire

T° : température rectale

ADS : aucune différence significative

VL : vaches laitières

VA : vaches allaitantes

BQ : base de la queue

## 4. Etat des lieux concernant l'utilisation de la procaïne sur le terrain

### 4.1. Etudes réalisées sur l'utilisation de la procaïne par voies péridurale et sous-arachnoïdienne

Comme vu dans la partie précédente, la plupart des études ont été réalisées avec de la lidocaïne. Depuis que le Procamidor® a été mis sur le marché, plusieurs études qui seront détaillées par la suite ont été réalisées dans le but d'établir les doses à utiliser sur le terrain.

#### 4.1.1. Etude sur l'utilisation de la procaïne 2% pour la rachianesthésie lombosacrée chez le veau

Pour commencer, la procaïne 2% en association avec la xylazine a été évaluée dans le cadre de la rachianesthésie lombosacrée chez le veau pour réalisation de chirurgie ombilicale (Vesin 2015). La dose retenue de procaïne 2% pour une rachianesthésie correspondait à 4 mg/kg, soit le double en dose et volume à administrer par rapport à la lidocaïne 2%. Dans ce cas, la xylazine était administrée à la dose de 0,2 mg/kg, l'association xylazine-lidocaïne ayant déjà fait ses preuves lors d'une précédente étude (Galesne 2013). Deux protocoles ont été testés, rachianesthésie seule ou associée à une sédation intraveineuse (butorphanol à 0,1 mg/kg et xylazine 0,02 mg/kg). Les deux protocoles n'ont pas montré de différence significative en termes d'efficacité et sont suffisants pour la réalisation d'une chirurgie de l'ombilic chez le veau.

#### 4.1.2. Etudes sur l'utilisation de la procaïne 2% par voie péridurale chez la vache

Concernant l'administration de procaïne en péridurale caudale basse, c'est l'étude de Touzot-Jourde *et al.* (2015) qui nous intéresse. Comme présenté dans le tableau précédent, trois doses ont été testées sur des vaches de races laitières de 480 à 780 kg. Le volume de 5 mL de procaïne 2% a été considérée comme insuffisante pour obtenir une anesthésie motrice et sensitive correcte de la zone périnéale et de la queue. Pour ce qui est des volumes de 10 et 15 mL, les blocs moteurs et sensitifs se sont développés plus rapidement qu'avec 5 mL mais plus lentement qu'avec la lidocaïne. L'étendue de l'anesthésie sensitive a été plus progressive et moins large avec le volume de 10 mL qu'avec 15 mL. Néanmoins, dans le groupe ayant reçu 15 mL de procaïne 2%, 3 vaches sur 4 ont présenté une ataxie moyenne à sévère.

Sur la base de ces résultats, le volume recommandé pour une anesthésie péridurale caudale basse correcte avec un faible risque d'ataxie est de 10 mL de procaïne 2% pour un bovin adulte. La quantité recommandée correspond au double du volume recommandé pour la lidocaïne 2% dans les études.

Ensuite, c'est le volume nécessaire à administrer pour une anesthésie péridurale caudale haute afin d'obtenir le décubitus du bovin avec de la procaïne 2% qui a été déterminé (Poirier 2016). Ainsi, un volume minimal de 60 mL semble être nécessaire pour obtenir le décubitus chez un bovin adulte, permettant une intervention sur les membres postérieurs, cependant, l'anesthésie du flanc semble insuffisante pour toute intervention chirurgicale. Un volume de 80 mL a aussi été testé et n'a pas présenté d'effets secondaires significatifs.

Alors que l'utilisation de la procaine est assez récente en France avec la mise sur le marché du Procamidor® puis du Pronestestic®, en Belgique, la procaine est utilisée depuis longtemps avec des premières autorisations de mise sur le marché datant des années 1970 (VetCompendium 2020; VetCompendium 2020; Prodivet pharmaceutical 2016).

Au regard des résumés des caractéristiques des produits (RCP) contenant de la procaine qui sont présentés dans le tableau V, la procaine a un délai d'action plus long et une durée d'action plus courte sauf lorsqu'elle est associée à de l'adrénaline.

**Tableau V : Résumé des caractéristiques des produits (RCP) commercialisés en France et en Belgique contenant de la procaine**

Nom déposé	Date de 1 <sup>ère</sup> autorisation	Molécules	Dose recommandée	Délai d'action	Durée d'action	Indications de la péridurale
<b>France</b>						
<b>PROCA-MIDOR® AXIENCE</b>	10/10/2013	Procaine 20 mg/mL	10 mL par voie péridurale	15-20 min par voie péridurale	30-60 min	Opération de la queue
			15 mL par voie péridurale			Interventions périnatales mineures
<b>PRONES- TESIC® 34,65 mg/mL / 0,02 mg/mL MELCHIOR</b>	13/03/2016	Procaine 40 mg/mL Adrénaline 0,036 mg/mL	5 – 10 mL en sous-cutané	5-10 min en SC	45-90 min en SC	Anesthésie péri-neurale Pas d'indication de voie péridurale
<b>Belgique</b>						
<b>PROCAINE HYDROCHLO RIDE 4%® VMD</b>	26/09/1974	Procaine 40 mg/mL	5 mL par voie péridurale	15-20 min par voie péridurale	30-60 min	Opérations de la queue
			7,5 mL par voie péridurale			Opérations chirurgicales obstétricales simples
<b>PROCAINE HYDROCHLO -RIDE 4% + ADRENALINE ® VMD</b>	24/09/1974	Procaine 40 mg/mL Adrénaline 0,036 mg/mL	7,5 mL par voie péridurale	15-20 min par voie péridurale	90-120	Opérations chirurgicales obstétricales simples
<b>PROCAINE HYDROCHLO -RIDE 4% + ADRENALINE ® PRODIVET</b>	22/04/1977		5 – 10 mL en sous cutané	Non renseigné	Non renseigné	Anesthésie de la conduction nerveuse par infiltration Pas d'indication de voie péridurale

## 4.2. Impact de la modification du volume nécessaire lors d'utilisation de la procaïne par rapport à la lidocaïne

Comme vu précédemment, les volumes nécessaires pour l'administration par voie péridurale ou sous-arachnoïdienne de procaïne 2% sont deux fois plus élevés que ceux de lidocaïne 2%. D'après les premiers retours concernant l'utilisation de la procaïne 4% adrénalinée sur le terrain français, il semblerait être possible de réduire la dose d'anesthésique nécessaire par rapport à la procaïne 2% étant donné la concentration de la procaïne et l'ajout d'épinéphrine (Amiot 2023). Néanmoins, la question de la migration correcte de l'anesthésique se pose lors de l'utilisation d'un faible volume par voie péridurale ou intrarachidienne.

En effet, il a été montré chez l'Homme que le principal facteur impactant la propagation de l'anesthésique par voie péridurale ou intrathécale est le volume (King & Wooten 1995). Le second facteur est la dose. A dose croissante, pour un même volume de tétracaïne administré, le délai d'action était légèrement plus rapide et la durée de l'anesthésie légèrement plus longue, sans être significativement différents (King & Wooten 1995).

Au contraire, une étude a mis en évidence que pour une dose constante de lidocaïne administrée à des volumes différents par voie intrathécale chez l'Homme, le niveau d'anesthésie sensitive et motrice était similaire, indiquant une distribution de la lidocaïne assez uniforme dans le liquide céphalo-rachidien (Van Zundert *et al.* 1996). Une étude chez l'Homme a montré que l'administration de 5-10 mL de solution saline par voie péridurale avant la réalisation d'une injection intrathécale de mépivacaïne pouvait augmenter l'étendue de l'anesthésie (Okutomi *et al.* 1999).

Suite à la réalisation de myélographies et de dissections post-mortem sur des veaux ayant reçu deux volumes différents par rachianesthésie, une distribution plus crâniale (région cervicale) a été mise en évidence pour le volume le plus élevé (David 2016). Ce volume de 0,2 mL/kg correspondait à celui utilisé lors d'administration de procaïne 2%. Le volume de 0,1 mL/kg correspondant à celui de la lidocaïne ne semblait pas dépasser la région thoracique caudale quant à lui.

L'ensemble de ces études semble donc montrer qu'une réduction importante du volume administré pourrait avoir un impact négatif en réduisant l'étendue de l'anesthésie. Un impact négatif de la réduction de la dose est aussi rapporté mais serait moins important. Ainsi, une augmentation de la concentration des produits disponibles pourrait avoir un rôle important, car elle permettrait de réduire le volume nécessaire pour une même dose administrée.

## 4.3. Potentiel toxique de la procaïne

La procaïne ayant rapidement été remplacée par la lidocaïne dans les années 1950, il est possible de se demander si l'utilisation de la procaïne en médecine vétérinaire présente des risques. Une réflexion a été menée concernant un antagonisme entre la procaïne ou procaïne-pénicilline et les sulfonamides dans le cas où un patient nécessiterait d'avoir les deux traitements en parallèle. Ainsi, une étude a été réalisée chez l'Homme (Fischbach *et al.* 1949) mettant en évidence que la pénicilline sous forme de procaïne peut être administrée avec de la sulfadiazine, du sulfathiazole et de la sulfapyridine. Un antagonisme d'action avec la sulfanilamide est

néanmoins possible par inhibition de l'activité anti-infectieuse via un métabolite de la procaïne (acide para-aminobenzoïque). Aucune autre étude n'a été réalisée depuis pour documenter cet antagonisme. Il semble donc que par précaution, les RCP des médicaments contenant de la procaïne contre-indiquent l'administration concomitante de sulfonamides.

Un rapport a été établi en 1998 sur la toxicité de la procaïne (EMA 1998) concluant à une faible toxicité de la procaïne. En effet, des essais de toxicité aiguë ont été réalisés chez la souris et le rat pour établir des DL50 (doses létales 50) en administration orale, sous cutanée et intraveineuse. Aucune étude sur la toxicité à dose répétée ni sur la reprotoxicité, embryotoxicité ou foetotoxicité n'a été jugée nécessaire en raison de la métabolisation importante de la molécule et de son élimination rapide. La procaïne produit deux métabolites, le diéthylaminoéthanol ayant des propriétés locales anesthésiantes et antispasmodiques (même si moins efficaces que la procaïne) et l'acide para-aminobenzoïque qui inhibe l'action des sulfamides. La mutagénicité de la procaïne a été testée *in vitro* et n'a pas mis en évidence d'activité mutagène. Ainsi, aucune étude de cancérogénicité n'a été réalisée. En conclusion de ce rapport, aucune limite maximale de résidus n'a été requise pour la procaïne.

En 2012, les neurotoxicités de la procaïne, bupivacaïne, lévobupivacaïne et ropivacaïne administrées par voie sous-arachnoïdienne chez des rats ont été comparées (Takenami *et al.* 2012). L'injection a été réalisée au niveau de L3 par cathétérisme intrathécal atlanto-occipital. Les résultats montrent une neurotoxicité de la procaïne à partir de la dose de 0,24 µL/g de procaïne 6%, soit une dose de 14,4 mg/kg. Les quatre anesthésiques locaux testés semblaient avoir provoqué les mêmes lésions neurotoxiques, néanmoins la bupivacaïne s'est révélée être la molécule la plus neurotoxique.

L'hypothèse selon laquelle la procaïne est plus sensibilisante que la lidocaïne du fait de sa liaison ester et non amide a été étudiée par Weinschenk *et al.* (2017). En effet, l'acide p-aminobenzoïque issu de l'hydrolyse d'un ester peut déclencher la cascade de l'hypersensibilité (Eggleston & Lush 1996). Ainsi, 177 patients humains ont reçu des injections de procaïne 1%, lidocaïne 0,5%, mépivacaïne 1% et de la solution saline. Aucune hypersensibilité de type I n'a été observée, cette hypothèse n'a donc pas été validée.

#### **BILAN**

Au cours des dernières années, la procaïne 2% a fait l'objet de plusieurs études visant à déterminer la dose optimale à administrer par voie péridurale et sous-arachnoïdienne. La procaïne étant deux fois moins puissante que la lidocaïne, une double dose est nécessaire (en mg/kg) pour obtenir une qualité d'anesthésie équivalente. Le potentiel toxique de la procaïne a été questionné étant donné son remplacement par d'autres anesthésiques locaux en médecine humaine. Néanmoins, les données de la littérature concordent sur une moindre toxicité de la procaïne par rapport à la lidocaïne.

## II. Intérêt de l'ajout d'adrénaline pour l'anesthésie, en particulier par voies péridurale et sous-arachnoïdienne

### 1. Réduction de l'absorption systémique de l'anesthésique local

#### 1.1. Mécanisme d'action de l'adrénaline : vasoconstriction

L'adrénaline (ou épinéphrine) est une catécholamine pouvant agir sur les récepteurs  $\alpha$  et  $\beta$  adrénergiques. Ses effets dépendent de la localisation et la prédominance d'un type de récepteurs dans un tissu donné. Au niveau de la vascularisation périphérique, l'adrénaline stimule les récepteurs  $\alpha_1$  et  $\alpha_2$ -adrénergiques provoquant une vasoconstriction alors que la stimulation des récepteurs  $\beta_2$ -adrénergiques provoque une vasodilatation des vaisseaux coronaires, cérébraux et musculaires. Au niveau cardiaque, l'adrénaline est aussi inotrope et chronotrope positive via la stimulation des récepteurs  $\beta_1$  et  $\beta_2$ -adrénergiques (Neal 2003 ; Gogny & Desfontis 2020).

Le mécanisme d'action de l'adrénaline administrée par voie péridurale n'est pas totalement élucidé bien que pour l'instant le principal mécanisme d'action mis en évidence soit la vasoconstriction. Ainsi, ce sont les effets de stimulation des récepteurs  $\alpha_1$  qui sont responsables des effets hémodynamiques locaux de l'adrénaline. La vasoconstriction réduit ainsi l'absorption systémique des anesthésiques locaux et permet de retarder l'élimination de l'anesthésique local (Dalal & Grujic 2023). En réduisant les concentrations plasmatiques des anesthésiques locaux, l'adrénaline doit permettre de prolonger et potentialiser l'effet des blocs locaux.

#### 1.2. Conséquences de la vasoconstriction sur l'absorption systémique de l'anesthésique local

##### 1.2.1. Impact sur les flux sanguins environnants

Administrée au sein de l'espace péridural, l'épinéphrine réduit l'absorption systémique en diminuant le flux artériel vers les tissus environnants, en particulier au niveau de la dure-mère qui est le tissu le plus irrigué à proximité de l'espace péridural (Kozody *et al.* 1985).

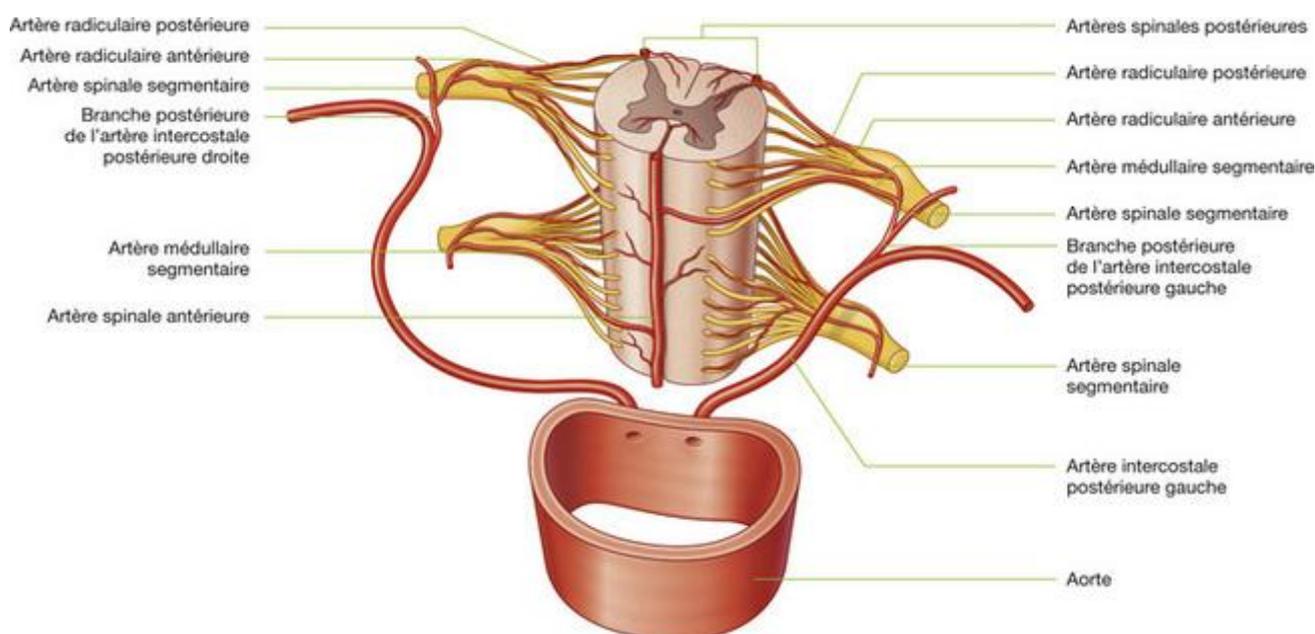


Figure 3 : Vascularisation artérielle de la moelle spinale - Vue antérieure (Dillenseger 2017)

La description de la vascularisation de la moelle épinière en figure 3 permet de comprendre l'impact de l'épinéphrine sur les flux sanguins. La moelle épinière est irriguée par les artères spinales postérieures et l'artère spinale antérieure provenant des artères radiculaires, elles-mêmes issues des artères segmentaires. Ces dernières proviennent à leur tour des systèmes intercostal et vertébral.

Les artères vertébrales contiennent des récepteurs adrénergiques de types  $\alpha_2$  et  $\beta$  (Nakai *et al.* 1986). Les récepteurs adrénergiques sont présents dans les muscles lisses et les couches endothéliales. Des études ont donc démontré la présence de récepteurs adrénergiques au sein des vaisseaux spinaux (Parke *et al.* 1995; Iwai *et al.* 1991). Ainsi, cela suggère que les vaisseaux spinaux sont capables de modifier le flux sanguin en réponse à des facteurs intrinsèques ou des agents vasoactifs, même si les mécanismes de régulation ne sont pas totalement compris.

Plusieurs études ont mis en évidence que l'administration d'épinéphrine seule par voie intrathécale n'avait pas d'impact significatif sur le débit sanguin de la moelle épinière (Dohi *et al.* 1987; Porter *et al.* 1985; Kozody *et al.* 1984). En revanche, l'injection intrathécale d'épinéphrine provoque une réduction du flux sanguin dural (Kozody *et al.* 1984). Ces résultats concordent avec le fait que la dure-mère est un tissu très irrigué ayant un volume sanguin important ainsi qu'une perméabilité vasculaire élevée favorisant les échanges (Høy *et al.* 1994). Au contraire, la moelle épinière présente un flux sanguin plus élevé mais une perméabilité vasculaire très faible limitant fortement les échanges grâce à la barrière hémato-méningée, réduisant ainsi l'impact de l'épinéphrine (Høy *et al.* 1994).

L'association de l'épinéphrine avec des anesthésiques locaux provoquent des effets plus complexes et difficiles à interpréter. Par exemple, en association avec la lidocaïne ou la tétracaïne, l'épinéphrine ne modifie pas ou normalise le débit sanguin de la moelle épinière qui a tendance à être augmenté par ces molécules (Kozody *et al.* 1984; Porter *et al.* 1985; Kozody *et al.* 1985; Dohi *et al.* 1987). Au contraire, la bupivacaïne et la ropivacaïne seules diminuent le flux sanguin de la moelle épinière mais l'association avec de l'épinéphrine n'entraîne pas une réduction significativement plus importante de ce flux (Kozody *et al.* 1985; Kristensen *et al.* 1998).

En 2015, un essai a été réalisé sur trois jeunes rats ayant reçu une injection périurale d'épinéphrine 0,1% pour étudier les modifications du débit sanguin au sein de l'espace périurale (Abukawa *et al.* 2015). Cet essai a mis en évidence une faible diminution de ce flux sanguin (entre 8 et 14%) dès l'injection, persistant pendant 6 à 15 minutes. Or, pour qu'il y ait un risque d'ischémie vertébrale il faudrait une chute de 60 à 80% du flux sanguin, ce qui n'est pas le cas dans cet essai. Il n'a pas mis en évidence de risque d'ischémie lors d'injection périurale d'épinéphrine.

### **1.2.2. Réduction de la clairance des anesthésiques locaux**

L'épinéphrine étant un agent vasoconstricteur, on pense que son mode d'action résulte de la diminution de la clairance des anesthésiques locaux. Des études ont été réalisées dans le but de mettre en évidence ou non une réelle réduction de la clairance des anesthésiques. En 1999, Bernardis & Kopacz (1999) ont montré que l'épinéphrine permettait de prolonger un bloc sensoriel à la lidocaïne en réduisant le flux sanguin local ainsi que la clairance de l'anesthésique local. De même, il a été démontré des effets complexes et variables de l'épinéphrine sur la

pharmacocinétique de différents opioïdes. Néanmoins, les résultats concordent avec l'hypothèse selon laquelle l'ajout d'épinéphrine réduirait la clairance des molécules administrés par voie péridurale chez des porcs (Bernards *et al.* 2003).

Plus récemment, une étude réalisée sur des moutons (Ratajczak-Enselme *et al.* 2007) a mis en évidence que l'ajout d'épinéphrine à la bupivacaïne et ropivacaïne par voie intrathécale réduisait la clairance et la distribution de ces deux molécules, impactant ainsi la vitesse d'élimination.

### **BILAN**

Le mécanisme d'action de l'adrénaline au sein de l'espace péridural n'est pas totalement connu, mais il semblerait que son mode d'action principal soit la vasoconstriction entraînant une réduction de la clairance des anesthésiques locaux.

En revanche, l'adrénaline au sein de l'espace péridural ne semble pas avoir d'impact sur le débit sanguin de la moelle épinière limitant ainsi le risque d'ischémie de la moelle épinière. Elle impacte seulement la dure-mère qui est richement vascularisée.

## 2. Augmentation de la durée d'action de l'anesthésique local

Une étude a évalué les caractéristiques de la procaïne associée ou non à de l'adrénaline lors d'administration en rachianesthésie lombaire chez 31 patients humains (Bergeron *et al.* 1999). Les résultats obtenus mettent en évidence une prolongation de la durée d'anesthésie d'environ 25% lors d'ajout d'adrénaline à la dose de 4 µg/kg comme le montre les figures 4 et 5. Cependant, l'ajout d'adrénaline n'a pas permis d'atteindre le pic d'anesthésie plus rapidement et un nombre accru de nausées a été néanmoins observé.

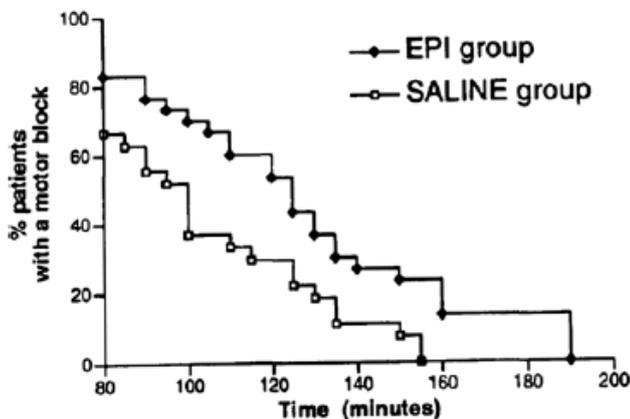


FIGURE 1 Recovery from motor block, Kaplan-Meier curves, log-rank test:  $P < 0.05$

Figure 4 : Résultats de la comparaison du bloc moteur avec ou sans épinéphrine (Bergeron *et al.* 1999)

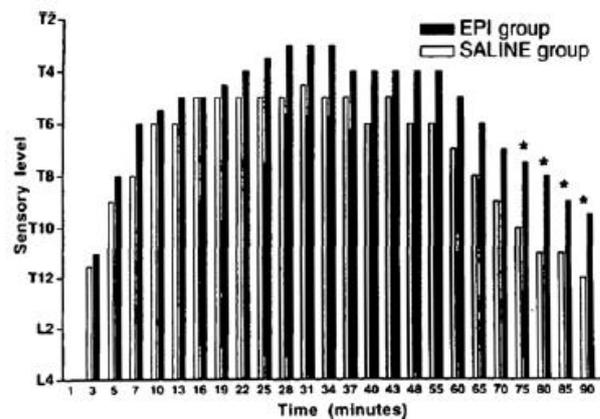


FIGURE 2 Sensory level as a function of time, Mann-Whitney U test for each interval with Bonferroni correction for multiple comparisons: \* $P < 0.05$

Figure 5 : Résultats de la comparaison du bloc sensitif avec ou sans épinéphrine (Bergeron *et al.* 1999)

Plusieurs études réalisées chez l'Homme comme celle d'Abboud *et al.* (1985) et Leicht & Carlson (1986) ont mis en évidence une prolongation de la durée d'anesthésie lors d'ajout d'épinéphrine à l'anesthésique local, que ce soit de la lidocaïne ou de la bupivacaïne.

### 3. Amélioration de la qualité de l'analgésie

L'adrénaline peut avoir une action analgésique en tant que telle, dont l'explication serait la stimulation des récepteurs pré-synaptiques  $\alpha_2$ -adrénergiques qui sont des autorécepteurs inhibiteurs responsables de l'analgésie (Nukina & La Bella 1987). Comme vu précédemment, plusieurs études ont montré que l'ajout d'épinéphrine aux anesthésiques locaux potentialise l'anesthésie et augmente sa durée d'action. Néanmoins, certaines études ont tenté de différencier les effets pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de cette molécule.

C'est le cas d'une étude menée en médecine humaine qui s'est intéressée aux effets analgésiques de la clonidine et de l'épinéphrine administrés indépendamment par voie péridurale (Curatolo *et al.* 1997). Il s'agit de la première étude montrant que l'épinéphrine par voie péridurale produit une légère hypoalgésie segmentaire (chez 40% des patients et seulement lors de piqûres à l'aiguille). La clonidine a montré une meilleure analgésie que l'épinéphrine, l'explication pourrait survenir d'une plus forte affinité de la clonidine pour les récepteurs  $\alpha_2$ -adrénergiques alors que l'épinéphrine se lierait de manière égale aux récepteurs  $\alpha_1$  et  $\alpha_2$ -adrénergiques (Maze & Tranquilli 1991).

Une autre étude a été menée sur des rats (Sinnott *et al.* 2003) ayant reçu un bloc du nerf sciatique avec de la lidocaïne associée ou non à de l'épinéphrine. Cette étude a mis en évidence une augmentation précoce de l'analgésie sans augmentation de la teneur en lidocaïne dans le nerf sciatique permettant ainsi une amélioration transitoire de la puissance de l'anesthésique. Ainsi, le degré d'analgésie obtenu avec l'ajout d'épinéphrine est significativement supérieur alors même que la concentration intraneurale en lidocaïne n'était pas maximale (augmentation significative au bout de 10 min).

Il a été mis en évidence que l'épinéphrine administrée par voie intrathécale est capable d'inhiber la transmission centrale de stimuli nociceptifs dans la corne dorsale de la moelle épinière (Collins *et al.* 1984), et ce de manière dose-dépendante.

### 4. Réduction des saignements lors d'infiltration locale

Les saignements sont des complications postopératoires courantes lors d'interventions chirurgicales, même mineures. L'épinéphrine est une molécule fréquemment utilisée en médecine humaine, en particulier dans le cadre de chirurgie buccale ou en dentisterie comme démontré par Aslam *et al.* (2023) dans leur article sur la fiabilité de l'utilisation de l'adrénaline 0,1% comme agent hémostatique.

Peleman *et al.* (2021) et Yim *et al.* (2017) ont démontré que l'utilisation d'adrénaline comme agent hémostatique facilite et augmente le succès des interventions intéressant la sphère oto-rhino-laryngée.

L'adrénaline a démontré son utilité en chirurgie humaine dans la réduction des saignements comme le montre une étude réalisée sur 46 patients devant subir une arthrodeuse vertébrale pour cause de scoliose (Mazy *et al.* 2019). Cette étude a mis en évidence une réduction significative des saignements au cours de l'intervention (38%) associée à un meilleur confort chirurgical et une réduction du temps opératoire dus à une meilleure visibilité du site opératoire.

## BILAN

Le principal intérêt à l'ajout d'adrénaline au sein de l'espace péridural est d'augmenter la durée d'action de l'anesthésique local via la réduction de la clairance. D'autres propriétés ont aussi été mises en évidence comme la réduction des saignements lors d'administration par infiltration et l'amélioration de l'analgésie en tant que telle via la stimulation des récepteurs  $\alpha$ -adrénergiques.

### III. Risques liés à l'ajout d'adrénaline, en particulier par voies péridurale et sous-arachnoïdienne

#### 1. Etat des lieux des posologies d'épinéphrine lors d'administration intrathécale

Le tableau VI regroupe les études réalisées sur l'ajout d'épinéphrine par voie intrathécale en médecine humaine et vétérinaire. Aucune des doses d'épinéphrine présentées n'a provoqué d'effet secondaire malgré l'utilisation de doses très différentes allant de 0,16 à 60  $\mu$ g/kg.

**Tableau VI: Etudes portant sur l'ajout d'épinéphrine aux anesthésiques locaux par voie intrathécale (Porter *et al.* 1985; Leicht & Carlson 1986; Bergeron *et al.* 1999; Okutomi *et al.* 2003; Gurbet *et al.* 2005; Komatsu *et al.* 2013)**

Référence	Procédure	Population d'étude	Dose moyenne épinéphrine ( $\mu$ g/kg)	Dose anesthésiques associés	Commentaires
Porter <i>et al.</i> (1985)	/	38 chats	3-5	Lidocaïne : 15 mg Mépipvacaine : 10 mg Tétracaïne : 5 mg	Maintien du débit total et baisse de la pression artérielle moyenne suggérant un mécanisme d'autorégulation au niveau du cerveau et de la moelle épinière
Leicht & Carlson (1986)	Chirurgie abdominale	28 patients	5	Lidocaïne : 1,2 mg/ pouce (taille du patient, 1 pouce = 2,54 cm)	Prolongation de la durée d'anesthésie avec l'épinéphrine
Bergeron <i>et al.</i> (1999)	Chirurgie générale, urinaire ou orthopédique	60 patients	4,3	Procaïne : 100 mg	Délai pour atteindre l'anesthésie sensitive maximale comparable avec ou sans épinéphrine Anesthésie sensitive prolongée de 25% avec l'épinéphrine
Okutomi <i>et al.</i> (2003)	Accouchement	108 femmes	1,69	Fentanyl : 2,5 $\mu$ g Bupivacaine : 25 $\mu$ g	Amélioration de l'analgésie avec l'épinéphrine sans augmenter l'hypotension
Gurbet <i>et al.</i> (2005)	Accouchement	100 femmes	0,16 - 1,33	Fentanyl : 2,5 mg Bupivacaine : 25 $\mu$ g	Analgésie significativement plus longue avec l'épinéphrine Pas de différence significative entre les doses d'épinéphrine
Komatsu <i>et al.</i> (2013)	/	68 rats	12-60	Lidocaïne 5 ou 7,5%	Prolongation de la durée d'anesthésie avec l'épinéphrine sans causer de dommages histologiques supplémentaires

Une méta-analyse regroupant 24 essais cliniques chez l'Homme a été réalisée pour déterminer les effets des doses d'épinéphrine administrées par voie intrathécale (De Oliveira *et al.* 2012). Il en est ressorti que les doses totales de moins de 100 µg étaient associées à une plus grande incidence d'hypotension et de nausées et vomissements en post-opératoire. Au contraire, les doses supérieures à 100 µg n'étaient pas associées à ces effets secondaires. Une explication possible est l'activation sélective des récepteurs β-adrénergiques périphériques à faible dose d'épinéphrine (Bonica *et al.* 1971; Stewart *et al.* 2002). Ainsi, il semblerait qu'il soit plus sûr d'utiliser une dose totale supérieure à 100 µg d'épinéphrine.

## 2. Impact de l'épinéphrine sur l'hémodynamique systémique

Une étude s'est intéressée aux modifications hémodynamiques lors d'anesthésie péridurale (bupivacaïne et fentanyl) au cours de l'accouchement, avec ou sans épinéphrine (dosée à 2 µg/mL) (Haidl *et al.* 2021). La fréquence et le débit cardiaque ainsi que la pression artérielle systolique ont été relevés lors des contractions utérines et aucune différence significative n'a été mise en évidence lors de l'ajout d'épinéphrine.

Les effets hémodynamiques de l'épinéphrine administrée par voie péridurale ont aussi été étudiés chez des patients humains âgés atteints d'une maladie cardiaque nécessitant une chirurgie vasculaire périphérique (Salevsky *et al.* 1990). Quinze minutes après l'injection péridurale, les patients ayant reçu de l'épinéphrine ont présenté une baisse significative de la pression artérielle moyenne et de la résistance vasculaire périphérique par rapport aux valeurs initiales, ainsi qu'une augmentation significative du débit cardiaque. Au bout de 45 minutes, ces différences n'étaient plus présentes. La fréquence cardiaque, quant à elle, n'a pas présenté de différence significative au cours de l'essai. Bien que transitoires, ces perturbations hémodynamiques sont à éviter chez des individus atteints de maladies cardiaques. De plus, l'étude a mis en évidence une baisse de la concentration plasmatique maximale en bupivacaïne lors d'ajout d'épinéphrine ainsi que l'augmentation du temps pour atteindre cette concentration.

Ainsi, il semblerait que l'ajout d'adrénaline dans l'espace péridural n'ait pas d'impact significatif sur l'hémodynamique systémique chez des patients en bonne santé. Même chez des patients atteints de pathologies cardiaques, il semblerait que l'impact soit très court.

## 3. Risque lors d'anesthésie des parties distales : ischémie et nécrose tissulaire

Une des craintes principales à l'utilisation de l'adrénaline est l'ischémie tissulaire qu'elle pourrait provoquer, en particulier lors d'anesthésie des parties terminales n'ayant pas ou peu de réseau de vascularisation croisée (queue, pénis, membres, oreilles). Ainsi, pendant longtemps des études ont démontré qu'il y avait un risque à l'utilisation d'adrénaline pour l'anesthésie des zones à vascularisation terminale (Mol & Gaver 1992; Aycock *et al.* 1989; Miller *et al.* 1997).

Depuis, plusieurs études sont revenues sur cette mise en garde. En effet, une étude réalisée sur 95 patients humains (Schnabl *et al.* 2014) ayant subi un bloc pénien avec de la ropivacaïne, de la lidocaïne et de l'épinéphrine n'a mis en évidence aucune complication d'ischémie.

Seuls quelques rares cas cliniques d'ischémie tissulaire isolés ont été recensés. En effet, en 2021 une femme a été amputée au milieu de la phalange moyenne de l'auriculaire suite à la réalisation d'un bloc au niveau de la phalange proximale à l'aide de 3 mL de lidocaïne 1% additionnée d'épinéphrine 1/100 000 pour le retrait de verrues (Hong *et al.* 2021).

Krunic *et al.* (2004) ont recensé 48 cas de nécrose digitale lors d'anesthésie locale entre 1880 et 2005. Cependant, 42 cas se sont produits avant 1950 et plus de la moitié des cas n'impliquait pas d'adrénaline, soit 27 cas (Thomson *et al.* 2007). Avant 1950, seule la procaïne était utilisée comme anesthésique local. Or, avant 1978, les dates de péremption n'étaient pas obligatoires sur les médicaments injectables aux Etats Unis. Uri & Adler (1950) ont mis en évidence qu'une conservation trop longue avec une décoloration de la solution de procaïne augmentait sa toxicité chez des lapins. La toxicité de la procaïne résultait de son hydrolyse produisant un composé acide (Terp 1949). Des articles ont été publiés dans les années 1950 concernant la conservation de la procaïne mais la procaïne a été rapidement remplacée par la lidocaïne.

De plus, d'après Thomson *et al.* (2007), aucun cas de nécrose digitale n'a été rapporté lors d'utilisation de lidocaïne ni lors d'injection accidentelle d'adrénaline ou lors d'auto injection pour le traitement de l'anaphylaxie.

Au vu de toutes ces études, il semblerait donc que le risque d'ischémie et de nécrose tissulaire craint lors d'anesthésie des zones à vascularisation terminale ou cutanée soit minime.

#### **4. Neurotoxicité et potentialisation de la toxicité de l'anesthésique local**

Plusieurs auteurs sont en désaccord concernant l'impact de l'adrénaline sur la toxicité de l'anesthésique local utilisé.

En effet, Hashimoto *et al.* (2001) ont démontré chez le rat que la neurotoxicité de la lidocaïne administrée par voie intrathécale est augmentée lors d'ajout d'épinéphrine. L'ajout d'épinéphrine augmente ainsi la déficience sensorielle et les dommages histologiques observés sur la moelle épinière et les racines nerveuses persistent, ce qui n'est pas le cas pour le groupe de rats ayant reçu seulement de la lidocaïne. Néanmoins, aucune neurotoxicité n'est rapportée lors d'administration d'épinéphrine seule.

Au contraire, une étude réalisée sur des lapins par Berman & Murray (1972) a mis en évidence l'apparition de convulsions toniques dès l'administration intrathécale d'épinéphrine (0,3, 0,6 et 0,75 mg) seule. L'administration concomitante d'épinéphrine et de tétracaïne n'a pas présenté d'effets secondaires.

Une étude d'Oka *et al.* (2001) a été réalisée sur des lapins ayant reçu de la tétracaïne par voie intrathécale avec ou sans épinéphrine. Les résultats obtenus montrent une augmentation du glutamate dans le liquide céphalo-rachidien lors d'administration de tétracaïne seule. Le glutamate est responsable de lésions neuronales au niveau de la moelle épinière. Lors d'ajout d'épinéphrine, le glutamate est augmenté, augmentant ainsi les dysfonctionnements moteurs et sensoriels.

Ces premières études concluent sur le fait que l'ajout d'épinéphrine par voie intrathécale abaisse potentiellement la dose maximale sûre d'anesthésique local.

Au contraire, une nouvelle étude réalisée en 2013 (Komatsu *et al.* 2013) a évalué les effets histologiques et neurofonctionnels de la lidocaïne administrée par voie intrathécale associée ou non à de l'épinéphrine. Les résultats de cette étude réalisée sur 62 rats démontrent que l'ajout d'épinéphrine n'a pas aggravé les dommages histologiques ni la déficience fonctionnelle induits par la lidocaïne seule.

Ainsi, même si peu d'études ont étudié la neurotoxicité de l'adrénaline, il semblerait que l'adrénaline ne soit pas neurotoxique seule et ne potentialise par non plus la neurotoxicité des anesthésiques locaux.

#### **BILAN**

L'adrénaline administrée par voie périurale ou sous-arachnoïdienne ne semble pas présenter de risque majeur. Aux doses utilisées dans les études, aucun effet secondaire n'a été relevé. De plus, le risque d'ischémie et de nécrose tissulaire lors d'administration locale est minime et n'a pas été prouvé. Au vu des études les plus récentes, l'adrénaline ne potentialiserait pas la neurotoxicité des anesthésiques locaux.

## Synthèse de la bibliographie

L'ensemble de ces recherches bibliographiques a permis de réaliser un état des lieux des connaissances sur les anesthésiques locaux disponibles chez les bovins et de leurs propriétés et de mettre en lumière l'intérêt et les risques concernant l'administration sous-arachnoïdienne et péridurale d'adrénaline.

Les effets de la lidocaïne administrée par voie péridurale chez les bovins sont largement rapportés dans la littérature. Néanmoins, pour ce qui est de la procaïne il y a moins d'études disponibles. Les différentes études réalisées sur la procaïne ont mis en évidence qu'elle est deux fois moins puissante que la lidocaïne. Ainsi, elle nécessite d'utiliser des doses deux fois plus élevées. Même si l'utilisation de la procaïne 2% nécessite des volumes deux fois plus élevés par rapport à la lidocaïne 2%, son utilisation doit être préférée compte tenu de son AMM, de temps d'attente nuls et d'une moindre toxicité. Ces arguments justifient de poursuivre les études concernant la procaïne pour développer des anesthésiques locaux plus adaptés aux contraintes d'une utilisation sur le terrain comme pourrait l'être la procaïne 4% additionnée d'adrénaline.

Pour le moment aucune étude n'a été réalisée sur la procaïne 4% adrénalinée chez les bovins par voie péridurale malgré son utilisation depuis longtemps en Belgique. Concernant l'administration d'adrénaline par voies péridurale ou sous-arachnoïdienne, l'augmentation de la durée d'action constitue un intérêt majeur à son ajout aux anesthésiques locaux. La vasoconstriction semble être le mode d'action principal identifié, néanmoins, d'autres propriétés non démontrées pourraient être intéressantes comme des propriétés analgésiques de l'adrénaline. Les études réalisées en médecine humaine et vétérinaire mettent en évidence très peu d'effets secondaires lors d'administration par voie péridurale ou sous-arachnoïdienne et une absence d'ischémie de la moelle épinière comme redouté.

Ainsi, au vu de la fréquence d'utilisation de l'anesthésie péridurale sur le terrain et de l'absence de données concernant l'administration d'adrénaline au sein de l'espace péridural chez les bovins, notre étude a décidé de s'intéresser principalement aux paramètres de sécurité en regroupant l'évaluation du maintien de la vascularisation locale et l'ataxie. Nous avons donc souhaité réaliser la partie expérimentale présentée par la suite pour confirmer ou non nos hypothèses et compléter les connaissances et ainsi savoir si la procaïne 4% adrénalinée peut être utilisée sur le terrain par voie péridurale chez les bovins.

## **PARTIE EXPERIMENTALE**

---

## I. Contexte scientifique et objectifs de l'étude

Les anesthésiques locaux disponibles chez les bovins représentent une problématique importante en médecine bovine, de par le développement de la notion de bien-être animal en élevage mais aussi par le peu de molécules disponibles sur le terrain. En effet, jusqu'en 2013 la lidocaïne était la seule molécule disponible mais sans AMM. Depuis 2013 et l'arrivée d'une procaïne avec AMM chez les bovins (Procamidor®) sur le marché, son utilisation doit être préférée.

Depuis l'obtention de son AMM, la procaïne à 2% est l'anesthésique local de choix, plusieurs études (Vesin 2015, Poirier 2016 et Touzot-Jourde *et al.* 2015) ont été réalisées pour déterminer les doses à administrer par voie sous-arachnoïdienne et péridurale. Elle présente cependant certains inconvénients comme une dose nécessaire 2 fois plus importante que celle de lidocaïne pour une efficacité similaire mais souvent plus courte et un effet vasodilatateur plus marqué et peu apprécié lors des anesthésies traçantes.

En 2022, un nouvel anesthésique a été mis sur le marché, le Pronestestic®, contenant de la procaïne à 4% associée à de l'adrénaline. Cependant, face à l'absence de données sur l'utilisation de l'adrénaline en anesthésie locale, nous avons donc décidé de nous intéresser à son efficacité et particulièrement son innocuité dans une indication fréquemment utilisée par les vétérinaires : la péridurale caudale basse.

Cette étude prospective pilote vise à évaluer d'une part l'efficacité d'une anesthésie péridurale caudale basse réalisée à l'aide de procaïne à 4% additionnée d'adrénaline chez les bovins. D'autre part, son objectif est d'évaluer l'innocuité de l'utilisation de procaïne 4% additionnée d'adrénaline par voie péridurale sur la vascularisation locale principalement.

## II. Matériels et méthodes

### 1. Molécules utilisées

Le médicament utilisé dans le cadre de cette étude est le Pronestestic® (Melchior Santé Animale), il contient 2 principes actifs :

- Procaïne, sous forme de chlorhydrate, dosée à une concentration de 40 mg/mL, soit 34,65 mg/mL de principe actif ;
- Epinéphrine, sous forme de tartrate, dosée à 0,036 mg/mL, soit 0,02 mg/mL de principe actif.

Cet anesthésique se présente sous forme de solution injectable et possède une AMM dans l'espèce bovine pour une anesthésie locale, par infiltration et injection périneurale.

### 2. Animaux

Les animaux utilisés pour les expérimentations sont des vaches de races laitières adultes du troupeau pédagogique des services de Reproduction et de Maladies des Animaux d'Élevages d'Oniris ainsi qu'une vache des hôpitaux du service des Maladies des Animaux d'Élevages. Avant l'étude, chaque animal a été pesé puis un examen clinique a été réalisé pour recueil des paramètres initiaux. Au total 8 vaches ont été utilisées pour cette étude dont les données sont groupées dans le tableau XII de la partie « résultats ».

Le nombre de bovins sélectionnés n'a pas été déterminé à l'avance par la réalisation de calculs de la taille d'échantillon nécessaire à l'obtention de résultats statistiquement significatifs. En effet, pour des raisons éthiques et de disponibilité, il a été décidé d'arrêter les essais dès l'obtention de résultats jugés pertinents et suffisants par rapport aux objectifs établis.

## 2.1. Critères d'inclusion

### 2.1.1. Animal en bonne santé

Chaque animal a été évalué cliniquement avant le début de l'étude, la détermination de l'état de bonne santé a été réalisée selon les valeurs de références suivantes (Jackson & Cockcroft 2002) :

- Bon état général ;
- Fréquence cardiaque entre 60 et 80 battements par minute, sans anomalie à l'auscultation ;
- Fréquence respiratoire entre 15 et 30 mouvements par minute, sans anomalie à l'auscultation ;
- Température rectale entre 37,5 et 38,5 °C ;
- Fréquence ruminale entre 5 et 8 pour 5 minutes, sans anomalie à l'auscultation digestive ;
- État d'hydratation correct ;
- Muqueuses roses et humides ;
- Temps de recoloration capillaire inférieur à 2 secondes.

Ainsi, les animaux sélectionnés correspondent à des animaux de score 1 ou 2 selon la notation de l'ASA (American Society of Anesthesiologists) présentée dans le tableau VII et développée par Saklad (1941).

Tableau VII : Notation ASA (Saklad 1941)

Score	I	II	III	IV	V	VI
<b>Etat de santé de l'animal</b>	Bonne santé, sans affection discernable	Affection à répercussion générale mineure	Affection à répercussion générale modérée	Maladie nécessitant un traitement vital	Animal moribond dont on ne peut espérer la survie sans intervention	Urgence

### 2.1.2. Scoring de mobilité

Une notation dynamique de la locomotion des vaches sélectionnées est réalisée en amont des manipulations. Cette notation est réalisée selon la grille de l'AHDB (Agriculture and Horticulture Development Board) dont les caractéristiques sont groupées dans le tableau VIII. Seules les vaches avec une note de 0 ou 1 sont sélectionnées pour l'étude.

Tableau VIII : Grille de scoring de mobilité selon l'AHDB

	0	1	2	3
<b>Description clinique</b>	Absence de boiterie	Boiterie légère	Boiterie modérée	Boiterie sévère
<b>Critères</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Marche avec le même appui et le même rythme sur les 4 pieds</li> <li>- Dos droit</li> <li>- Pas longs et fluides possibles</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pas irréguliers (rythme ou appui) ou raccourcis</li> <li>- Membre(s) atteint(s) non identifiable(s) immédiatement</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Répartition inégale du poids sur un membre immédiatement identifiable et/ou pas clairement raccourcis</li> <li>- Souvent dos courbé en son milieu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Incapable de se déplacer à vive allure (n'arrive pas à suivre le troupeau sain)</li> <li>- Membre boiteux facile à identifier</li> <li>- Difficultés à s'appuyer sur le(s) membre(s) atteint(s)</li> <li>- Dos courbé au repos et en mouvement</li> </ul>

### 2.1.3. Note d'état corporel

L'objectif était de sélectionner des animaux avec un état d'engraissement homogène, permettant ainsi de ne pas attribuer une différence de volume nécessaire à l'état d'engraissement de l'animal. Ainsi, le choix des animaux s'est porté sur une note d'état élevée pour pouvoir s'approcher du gabarit de vaches allaitantes plutôt que de vaches laitières.

L'évaluation de la note d'état corporel a été réalisée selon la grille suivante (figure 6), mise au point pour la vache laitière Pie Noire (Bazin 1984; Ferguson *et al.* 1994).

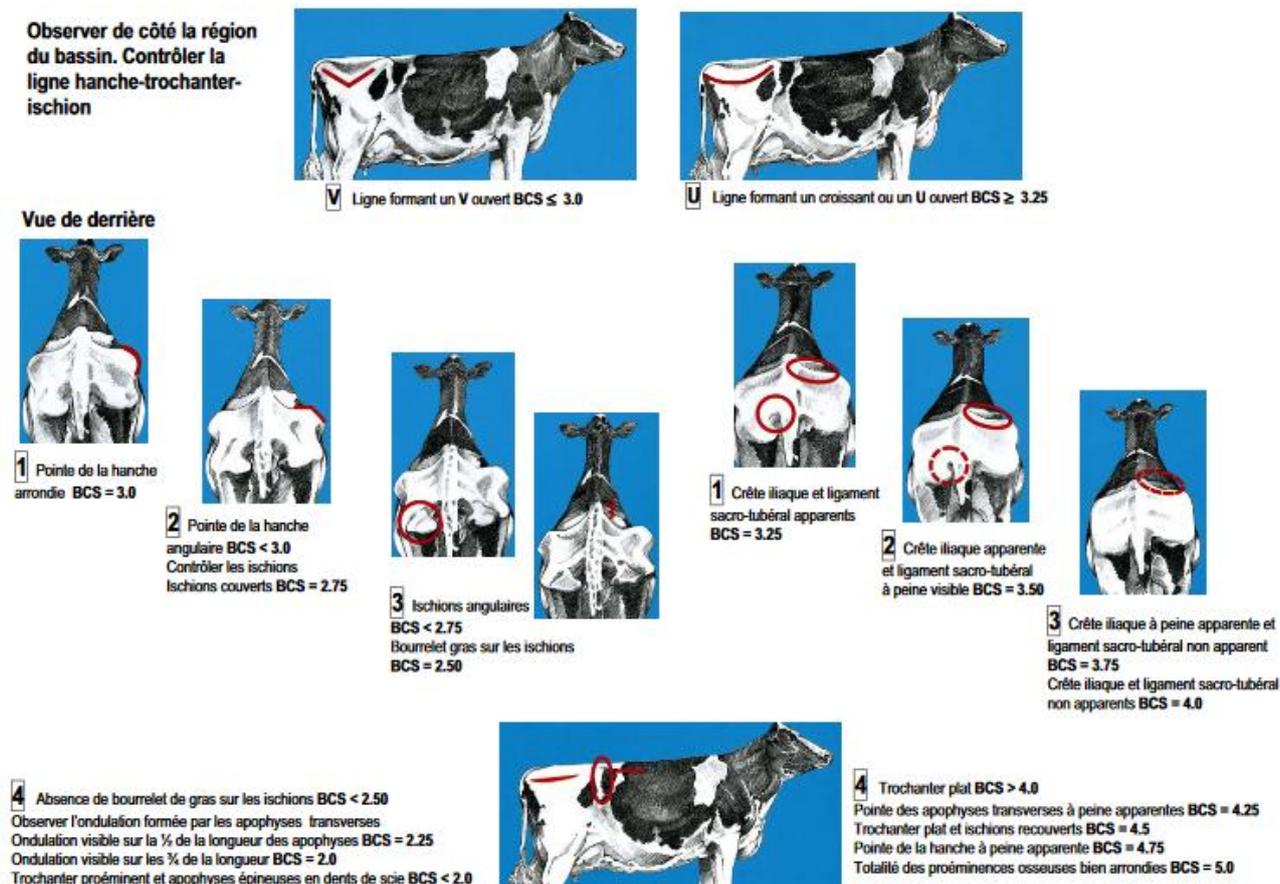


Figure 6 : Grille de note d'état corporel (Agridea 2006, adapté d'après Elanco Animal Health 1997)

## 2.2. Critères d'exclusion

### 2.2.1. Altération de la locomotion

D'après Touzot-Jourde *et al.* (2015), une atteinte locomotrice peut altérer les critères d'évaluation du développement de l'ataxie suite à l'injection d'anesthésique local par voie péridurale.

### 2.2.2. Animaux sous traitement médicamenteux

Les animaux sous traitements médicaux, en particulier traités aux sulfamides ne peuvent pas être inclus dans l'étude du fait des risques d'interaction avec la procaïne, principe actif présent dans le Pronestestic® (ANMV 2021; Fischbach *et al.* 1949).

## 3. Logement en dehors des manipulations expérimentales

Les vaches sélectionnées sont logées dans la stabulation des bovins d'Oniris en dehors des manipulations expérimentales.

## 4. Déroulement de l'étude

### 4.1. Contention des animaux

Lors de la réalisation de l'étude, deux vaches sont amenées dans la salle de travaux pratiques pour limiter le stress. Ainsi, chacune est placée dans un travail pour l'immobiliser et est ensuite attachée à la tête par un licol avec du foin à disposition comme le montre la photographie suivante (figure 7).



Figure 7 : Photographie de la contention des vaches au cours de l'expérimentation (G. Touzot-Jourde)

### 4.2. Matériels

La préparation du site d'injection nécessite une tondeuse ainsi que des gants, compresses, alcool, savon et solution à base de povidone iodée pour la réalisation du nettoyage et de la désinfection du site. Pour réaliser l'injection sous-cutanée il est nécessaire d'avoir des gants, une seringue de 2 mL avec aiguille 22G et une seringue de 10 mL avec une aiguille 18G pour l'injection péridurale. L'ensemble du matériel nécessaire est présenté par la figure 8. Le matériel nécessaire au monitoring sera détaillé dans une partie spécifique.



**Figure 8 : Plateau de matériel nécessaire à la réalisation d'une injection périurale (collection personnelle)**

### **4.3. Préparation du site de ponction et mise en place du monitoring**

Le site d'injection périurale caudale est repéré par mobilisation de la queue (élévation puis abaissement). Le site d'injection correspond à l'espace intervertébral mobilisable, ainsi qu'à la palpation d'une zone en dépression comme visible sur la figure 9. Chez la vache adulte âgée, il y a un fort risque de calcification de l'espace S4-Co1. Le site d'injection privilégié est donc l'espace Co1-Co2. Chez certaines vaches il est nécessaire de ponctionner dans l'espace Co2-Co3 du fait d'une calcification de Co1-Co2.



**Figure 9 : Repérage du site de ponction périurale caudale (G. Touzot-Jourde)**

Le brassard et la sonde Doppler sont placés sur la partie proximale de la queue. Après avoir identifié le site de ponction, il est tondu ou rasé sur un carré de 5 x 10 cm puis nettoyé et désinfecté grâce à des compresses avec :

- 3 passages de savon antiseptique alternés avec de l'alcool ;
- 3 passages de solution antiseptique.

Une anesthésie locale sous-cutanée est ensuite réalisée en regard du site de ponction pour limiter les réactions lors de l'implantation de l'aiguille et l'injection périurale. Elle est réalisée avec 1 mL de procaine 2% (Procamidor®) et une aiguille de 22G (bleue).

Cinq minutes avant l'injection périurale, les premières mesures de références sont prises selon la méthodologie décrite ci-après : FC, PA, score d'ataxie, sensibilité des différentes zones à l'algomètre de pression. Pour la sensibilité à gauche et à droite de la vulve, les valeurs de référence sont prises seulement à 5 cm pour éviter une sensibilisation trop rapide des bovins étudiés.

#### 4.4. Ponction péridurale et vérification avant injection

La ponction de l'espace péridural est réalisée grâce à une aiguille 18G (rose) dont le biseau est orienté crânialement. L'insertion de l'aiguille est faite dans l'espace Co1-Co2 ou Co2-Co3, dans le plan médian et avec un angle compris entre 90 et 30° par rapport à la surface cutanée comme présenté dans la figure 10.

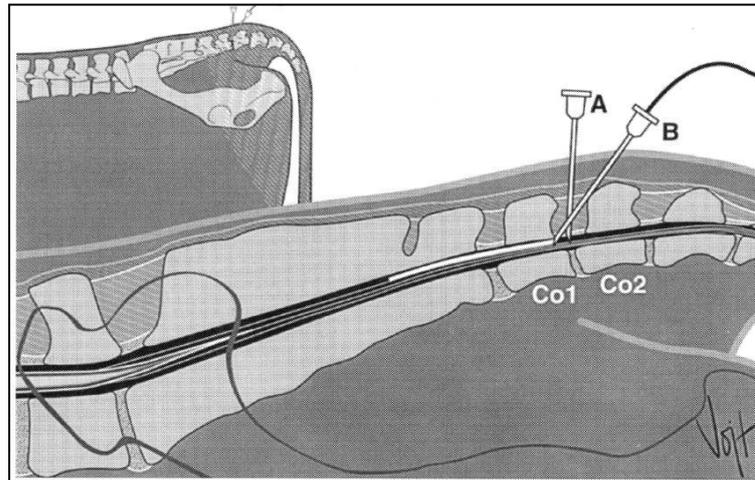


Figure 10 : Schéma de l'inclinaison de l'aiguille lors de la ponction péridurale (Skarda 1996)

L'aiguille progresse ensuite dans les ligaments intervertébraux, une fois au contact du plancher vertébral, elle est retirée légèrement en arrière. Une fois l'aiguille introduite dans l'espace épidual, quelques gouttes de Pronestésic® sont déposées dans l'embase de l'aiguille, puis l'aiguille est enfoncée au besoin jusqu'à aspiration de la goutte. L'espace épidual étant sous pression subatmosphérique, l'aspiration des gouttes correspond au bon positionnement de l'aiguille dans l'espace épidual.

La seringue est ensuite branchée à l'aiguille et son contenu est injecté comme illustré par la figure 11 à raison de 1 mL/seconde. Le chronomètre indiquant le début de l'anesthésie est déclenché à la fin de l'injection.



Figure 11 : Réalisation de l'injection péridurale de 10 mL de procaïne 4% adrénalinée (G. Touzot-Jourde)

## 5. Evaluation de l'efficacité et de la sécurité de la procaine 4% additionnée d'adrénaline par voie péridurale basse

### 5.1. Paramètres de sécurité

#### 5.1.1. Evaluation de l'ataxie

L'ataxie est évaluée avant et au cours de l'étude grâce à une grille de notation semi-quantitative présentée dans le tableau IX (Lin *et al.* 1998). Elle est évaluée toutes les cinq minutes jusqu'à trente minutes puis toutes les dix minutes jusqu'à 150 minutes après la réalisation de l'injection péridurale.

Tableau IX : Evaluation semi-quantitative de l'ataxie (adapté d'après Lin *et al.* 1998)

Notation	0	1	2	3
<b>Observations</b>	Absence d'ataxie	- Bovin en position debout - Polygone de sustentation modifié	- Bovin debout - Se balance d'un pied sur l'autre - Fléchissement des boulets des membres postérieurs - Tentative de décubitus - Bovin remis en position stable debout sans difficulté	- Fléchissement des boulets des membres postérieurs - Bovin qui repose sur les parois du box de contention - Impossibilité de rester debout - Décubitus

#### 5.1.2. Evaluation des effets cardiovasculaires

Au début de l'étude, un brassard est placé en partie proximale de la queue, à hauteur de la vulve. Un tensiomètre portatif (petMAP+II®) est branché sur le brassard pour mesurer la pression artérielle de manière non invasive avec une méthode oscillométrique. La fréquence du pouls ainsi que les fréquences artérielles systolique, moyenne et diastolique sont donc mesurées à chaque prise de valeur (figure 12).

Une première valeur est prise avant le début de l'étude, pour cela la mesure de pression artérielle est prise trois à cinq fois à la suite. La moyenne de ces valeurs est retenue comme valeur de référence pour chaque vache.

Pour les valeurs suivantes réalisées après le début de l'anesthésie, une seule prise de valeur est effectuée en l'absence de mouvements de la queue pouvant affecter les résultats. Les prises de mesures sont réalisées toutes les quinze minutes, soit à 10, 25 et 40 minutes après la fin de l'injection péridurale.

Une sonde Doppler est aussi fixée en partie proximale de la queue cinq minutes avant et après l'injection péridurale. Un enregistrement du son a été réalisé lors des essais pilotes comprenant les fréquences et décibels du son. Néanmoins, ces prises de données n'ont pas été réitérées au vu de la difficulté à se placer dans des conditions répétables et des difficultés d'interprétation. Ainsi, seule une écoute qualitative a été réalisée associée à la palpation du pouls.

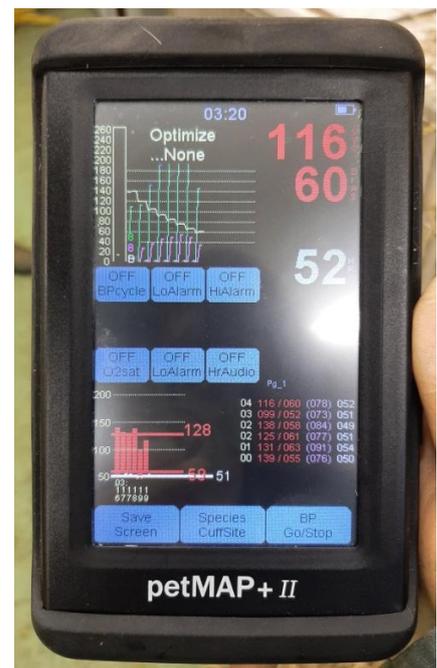


Figure 12 : Mesure de la pression artérielle et du pouls (collection personnelle)

## 5.2. Paramètres d'efficacité

### 5.2.1. Délai d'action

Le délai d'action correspond à la durée écoulée entre T0 équivalent à la fin de l'injection péridurale et la mise en place de l'anesthésie. Le début de l'anesthésie est évalué pour l'anesthésie motrice (disparition des mouvements volontaires et perte du tonus) et sensitive (absence de réaction à l'algomètre de pression) de chaque zone testée toutes les cinq minutes jusqu'à trente minutes. Le début de l'anesthésie correspond ainsi à l'absence de réaction.

### 5.2.2. Durée d'action

La durée d'action correspond à la durée entre la perte de sensibilité marquant le début de l'anesthésie et le retour de sensibilité lors des tests des dermatomes. La durée d'action est évaluée toutes les cinq minutes jusqu'à trente minutes puis toutes les dix minutes jusqu'à 150 minutes après l'injection péridurale. Les tests pilotes ont, quant à eux, été réalisés jusqu'au retour de la motricité de la queue.

### 5.2.3. Motricité de la queue

La motricité de la queue est évaluée d'une part par la présence ou non de mouvements volontaires et d'autre part par la tension lors du lever de la queue. Pour chaque vache, ces deux paramètres sont évalués avant l'injection péridurale puis toutes les cinq minutes jusqu'à trente minutes et toutes les dix minutes jusqu'à 150 minutes après l'injection péridurale.

### 5.2.4. Evaluation de la distribution de l'anesthésie

L'objectif étant de réaliser une anesthésie correcte de la zone périnéale, il est donc nécessaire de mesurer l'étendue de l'anesthésie engendrée en plus des délais et durée d'action. Il s'agit donc d'évaluer la sensibilité nociceptive cutanée grâce à des tests de sensibilité cutanée réalisés à l'algomètre de pression (Topcat® ProD-Plus Metrology) présenté sur la figure 13 sur différentes zones définies à l'avance. Ces zones cutanées sont appelées dermatomes, les nerfs qui les innervent provenant d'une même racine spinale. Ainsi, il est possible de déduire quelle racine spinale est anesthésiée selon la réponse à l'algomètre.

Cet appareil donne une réponse quantitative, il permet de mesurer la force exercée sur une surface. Dans notre étude nous avons utilisé une sonde pointue mais non tranchante avec laquelle nous avons exercé une pression croissante sur la peau. Lors des précédentes études réalisées avec l'algomètre de pression (Lecompte 2013; Poirier 2016), la sonde fournie avec l'appareil présentait un embout arrondi qui ne permettait pas la sensibilisation des bovins. Ainsi, une adaptation avait dû être réalisée pour obtenir un embout plus pointu. Le seuil d'évitement a été défini comme la valeur de force exercée pour laquelle l'animal émet une réaction. Cette réaction peut être un mouvement de la tête, queue ou membre postérieur ou un réflexe de contraction anale.



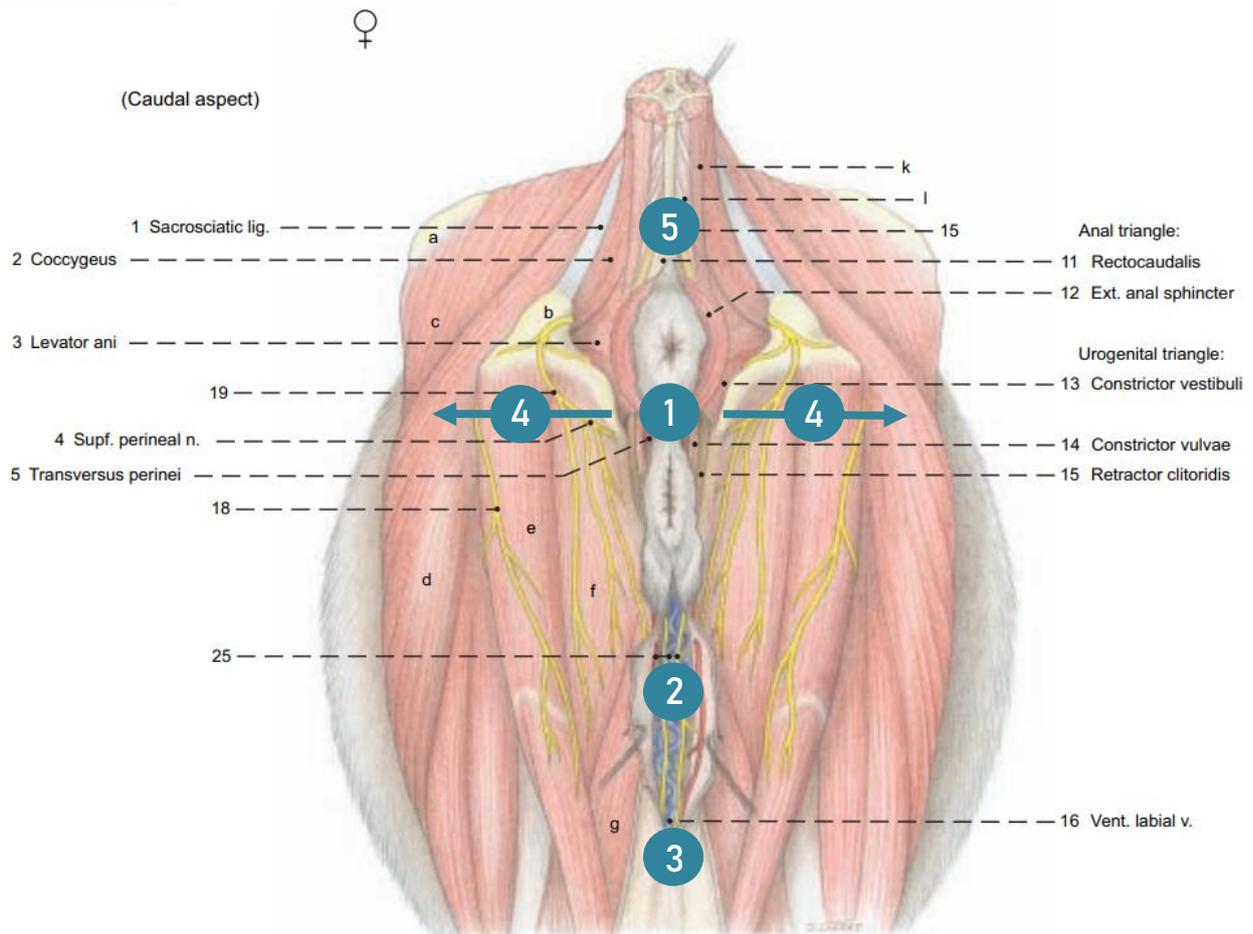
Figure 13: Algomètre de pression (Topcat® ProD-Plus Metrology) utilisé pour la réalisation des tests (collection personnelle)

Une prise de mesure est réalisée avant la réalisation de l'anesthésie puis pour chaque série de mesure, une seule valeur est relevée dans un ordre constant, pour éviter de stimuler excessivement l'animal. Les mesures sont réalisées toutes les cinq minutes jusqu'à trente minutes puis toutes les dix minutes jusqu'à 150 minutes après l'injection périurale.

Les sites testés correspondent aux zones périnéales et membres postérieurs pour partie, comme visible sur les figures 14 et 15 :

- Base de la queue ;
- Périnée, entre l'anus et la vulve ;
- Latéralement à la vulve à 5, 10 cm puis plus latéralement à 15 et 20 cm sur la face caudale des cuisses ;
- Entre les cuisses dans le plan sagittal, à 20 cm sous la vulve ;
- A la base des quartiers arrières de la mamelle lorsque le développement mammaire est suffisant.

**Perineal region**



(See pp. 85, 91)

**Legend:**

- |                        |                   |                            |                            |
|------------------------|-------------------|----------------------------|----------------------------|
| a Tuber coxae          | d Biceps femoris  | g Gracilis                 | j Sacrocaudalis dors. lat. |
| b Tuber ischiadicum    | e Semitendinosus  | h Intertransversarii       | k Sacrocaudalis vent. lat. |
| c Gluteus medius       | f Semimembranosus | i Sacrocaudalis dors. med. | l Sacrocaudalis vent. med. |
| c Retractor clitoridis |                   |                            |                            |

**Figure 14 : Schéma de la localisation des dermatomes testés en face caudale (adapté d'après Brudas *et al.* 2011; Poirier 2016)**

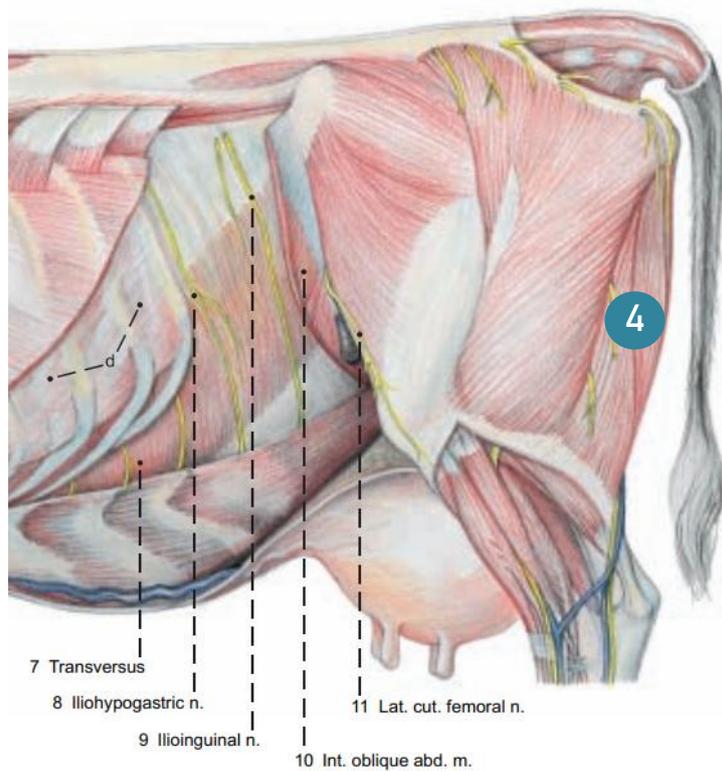


Figure 15: Schéma de la localisation des dermatomes testés en face latérale (adapté d'après Brudas *et al.* 2011; Poirier 2016)

L'innervation des régions testées est regroupée dans le tableau suivant donnant l'origine spinale du nerf responsable de l'innervation sensitive et musculaire de la zone.

Tableau X : Innervation des dermatomes testés (adapté d'après Brudas *et al.* 2011; Lecompte 2013; Poirier 2016)

Zone		Périnéale			Membre postérieur	Base de la queue
Numéro correspondant sur les figures 14 et 15		1	2	3	4	5
Région/muscle testé		Périnée	Entre cuisses (plan sagittal)	Quartiers mammaires caudaux	Muscle semi-tendineux	Queue
Innervation	Motrice	Nerf rectal caudal	Nerf périnéal	Nerf mammaire	Nerf tibial	Nerfs coccygiens
	Sensitive		Branche cutanée du nerf périnéal		Branche cutanée du nerf périnéal	
Racine spinale	Motrice	S4-S5	S2-S4	S2-S4	L5-S2	Co1-Co2
	Sensitive				S2-S4	

## 6. Planning expérimental

L'étude a été réalisée selon le planning présenté dans le tableau XI.

Tableau XI : Planning des expérimentations

	Date	Nombre d'animaux	Numéro de travail des animaux et volume de Pronestestic® administré
Essai pilote n°1	15/01/2024	1	4249 à 5 mL
Essai pilote n°2	21/02/2024	1	0652 à 7,5 mL
Essai clinique	04/04/2024	4	1762, 2267, 2785 et 8024 à 10 mL
	05/04/2024	2	4540 et 4739 à 10 mL

La chronologie du protocole est présentée dans la figure 16 avec T0 correspondant au moment où la totalité du volume à tester est injectée. Cinq minutes avant l'injection, la pression artérielle, la fréquence du pouls et la sensibilité de chaque zone ont été mesurées pour que chaque bovin ait sa propre valeur de référence. Les tests commencent ensuite cinq minutes après la fin de l'injection puis sont réalisés toutes les cinq minutes jusqu'à trente minutes puis toutes les dix minutes jusqu'à 150 minutes après l'injection périurale.

Une surveillance clinique est réalisée le lendemain pour s'assurer de la disparition des derniers signes d'ataxie présents à la fin de l'expérimentation. Ensuite une autre surveillance est réalisée une semaine après l'expérimentation pour vérifier la propreté de la zone d'injection, la motricité de la queue et l'absence de nécrose.

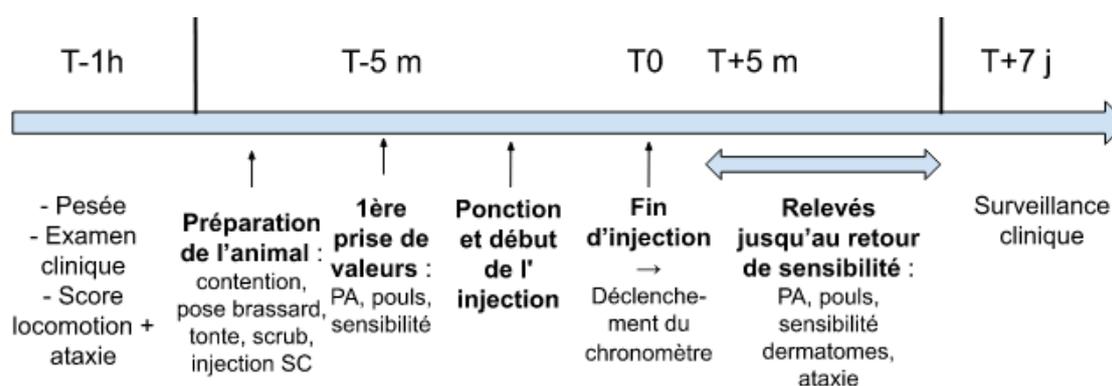


Figure 16 : Chronologie du protocole expérimental

Le document ayant permis le relevé individuel des mesures au cours de l'expérimentation est présenté en annexe 1.

## 7. Expression des résultats

Au vu du faible effectif testé, il a été décidé d'exprimer les résultats grâce à une description clinique des effets observés. Ils n'ont donc pas fait l'objet d'une analyse statistique.

Les réponses à l'algomètre de pression étaient affichées en Newton (N) sur l'appareil, avec une gamme de pression exercée allant de 0,01 à 25 N et une précision de 0,01 N. Ce ne sont pas les valeurs affichées par l'appareil qui sont exprimées dans les résultats mais leur extrapolation concernant l'insensibilisation ou non de la zone pour déterminer les paramètres d'efficacité que sont les délais d'action, durées d'action et étendue de l'anesthésie. Les résultats ont été exprimés par zone : « base de la queue » ; « périnée » ; « entre cuisses » ; « base caudale de la mamelle » ; « à gauche de la vulve » ; « à droite de la vulve ».

Il a été choisi d'exprimer les paramètres d'efficacité et de sécurité évalués en valeurs médianes associés aux valeurs minimales et maximales au vu du faible effectif étudié. De plus, une description individuelle des effets observés a été réalisée.

Des analyses de l'effet des paramètres physiques (poids, NEC, distance tuber coxae – site d'injection) sur les résultats ainsi que des différents paramètres évalués entre eux ont été réalisées. L'objectif était de rechercher l'existence de corrélation entre les paramètres.

### III. Résultats

#### 1. Description de la population d'étude

Deux essais pilotes ont été réalisés dans un premier temps avec des volumes de 5 mL puis 7,5 mL de Pronestestic®. Chaque essai a été réalisé sur un seul bovin. Ces volumes ont été choisis d'après les résultats bibliographiques concernant les protocoles de péridurale caudale basse (De Rossi *et al.* 2010; Ko *et al.* 1989; Touzot-Jourde *et al.* 2015) ainsi que suite à des retours d'utilisation sur le terrain (Amiot 2023). En tant qu'essais pilotes, le premier volume de 5 mL a été testé sur la vache n°4249 et le second essai à 7,5 mL a été testé sur la vache n°0652.

Ces deux premiers essais ont permis de tester le déroulement complet du protocole et d'en optimiser les étapes pour les prochaines manipulations. Au vu des premiers résultats et de l'objectif d'évaluation des effets secondaires du Pronestestic® administré par voie péridurale, nous avons décidé de tester un volume plus élevé que ceux testés lors des deux essais pilotes. Il a donc été décidé de tester le volume correspondant à celui conseillé pour l'administration de procaine 2% par voie péridurale (Touzot-Jourde *et al.* 2015). Ce volume de 10 mL a été choisi pour en mesurer les effets secondaires principalement, en plus des effets attendus. L'objectif n'était donc pas de déterminer la dose optimale à administrer pour une anesthésie péridurale caudale basse.

Le tableau XII décrit les caractéristiques des bovins de la population d'étude pour tous les volumes testés.

Tableau XII : Caractéristiques physiques et cliniques de la population d'étude quel que soit le volume de Pronestestic® reçu

Volume	5 mL	7,5 mL	10 mL				
Identification	4249	0652	8024	2267	2785	4739	4540
Age (années)	2,5	6	11	8	11	7	5
Race	Prim'Holstein						
Poids (kg)	580	NM	862	892	764	826	696
NEC (/5)	2,5	3	4	4	3,75	4	3
Périmètre thoracique (cm)	NM	222	232	239	220	219	212
Distance tuber coxae – site d'injection (cm)	NM	47	48	42	48	50	49
ASA (/5)	1	1	1	1	1	1	1
Notation dynamique (/3)	1	0	0	0	0	0	0
Ataxie (/3)	0	0	0	0	0	0	0
FC (bpm)	56	62	54	56	56	52	60
FR (mpm)	20	18	22	18	20	24	22
FRum (/ 5 min)	6	5	6	8	7	8	9
Température rectale (°C)	38,4	38,2	37,9	38,6	38,5	37,7	37,9

NM : non mesuré

Le tableau XIII regroupe quant à lui les caractéristiques physiques des bovins ayant reçu 10 mL de Pronestestic® par voie péridurale. Ces données seront utilisées ultérieurement pour étudier les corrélations entre la qualité de l'anesthésie et les caractéristiques des bovins.

**Tableau XIII : Caractéristiques physiques de la population d'étude ayant reçu un volume de 10 mL de Pronestestic®**

Identification des bovins	8024	2267	2785	4739	4540	Moyenne	Min	Max
Poids (kg)	862	892	764	826	696	808	696	892
NEC (/5)	4	4	3,75	4	3	3,75	3	4
Périmètre thoracique (cm)	232	239	220	219	212	224,4	212	239
Distance tuber coxae – site d'injection (cm)	48	42	48	50	49	47,4	42	50

La qualité de l'injection péridurale a été relevée pour chaque bovin comme le montre le tableau XIV. Elle a été évaluée en se basant sur plusieurs critères que sont le bruit et l'aspiration des gouttes déposées dans l'embase de l'aiguille, l'agitation ou non du bovin lors de l'injection et la vitesse d'injection. En effet, l'objectif étant d'étudier les effets d'une dose de 10 mL de Pronestestic® administrée par voie péridurale, seules les vaches dont la qualité d'injection a été jugée bonne ont été conservées pour l'analyse des données, soit cinq vaches sur six.

Ainsi, la vache n°1762 a été exclue de la population d'étude au vu de son agitation durant la réalisation de l'injection péridurale. Elle a reçu seulement 4 mL correctement au sein de l'espace épidual. Cependant, l'aiguille a dû être repositionnée suite à des mouvements répétés de la vache, altérant la qualité d'injection. De même, la vache n°0652 utilisée pour l'essai pilote à 7,5 mL de Pronestestic® n'a pas eu une qualité d'injection correcte du fait de son agitation.

**Tableau XIV : Qualité des injections péridurales de Pronestestic®**

Volume administré	5 mL	7,5 mL	10 mL					
Identification	4249	0652	8024	2267	1762	2785	4739	4540
Aspiration goutte	Oui	Non	Non	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Bruit d'aspiration	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Oui
Agitation de la vache	Non	Oui	Non	Non	Oui, mouvement après injection correcte de 4 mL	Non	Légère	Non
Vitesse d'injection	Lente	Lente	Lente	Lente	Lente	Lente	Lente	Lente
Qualité d'injection	Bonne	Mauvaise	Bonne	Très bonne	Mauvaise	Très bonne	Très bonne	Excellente

## 2. Résultats des essais pilotes

### 2.1. Essai à 5 mL de procaïne 4% adrénalinée

L'administration d'un volume de 5 mL de procaïne 4% adrénalinée a permis d'obtenir une anesthésie motrice avec une durée d'effet pic de 50 minutes comme le montre la figure 17. Aucune ataxie n'a été relevée lors de cet essai et les mesures des pressions artérielles et du pouls se sont révélées stables au cours du temps.

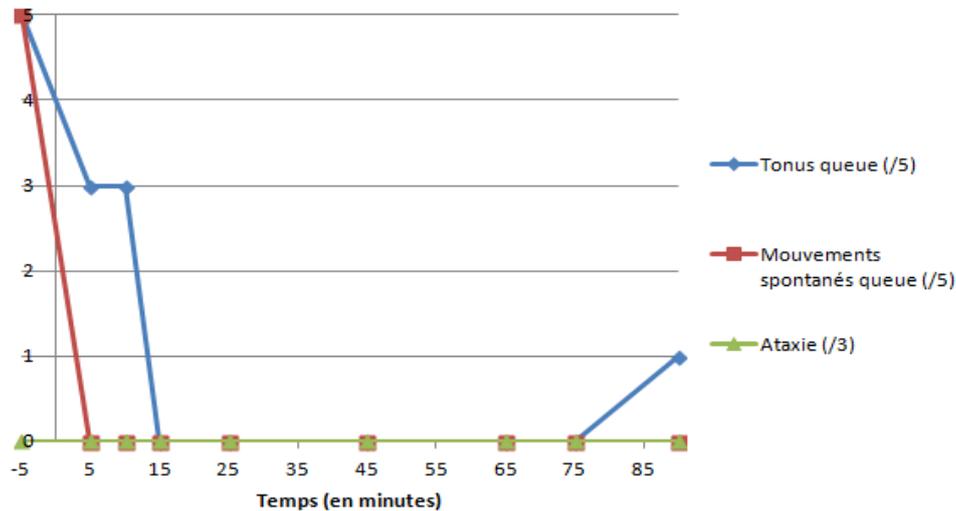


Figure 17 : Evolution de l'anesthésie motrice et de l'ataxie avec 5 mL de procaïne 4% adrénalinée

L'anesthésie sensitive s'est développée à partir de 10 minutes après l'injection pour les zones les plus proches de la vulve comme le montre la figure 18. Pour les zones de 10 à 20 cm de la vulve et entre les cuisses, elle s'est développée plus tardivement, à partir de 15 minutes. Durant toute l'anesthésie, la perte de sensibilité ne s'est pas étendue au-delà de la raie de misère (limite entre les muscles semi-tendineux et glutéobiceps). Les mesures de données ont été arrêtées dès la régression de l'anesthésie motrice et non de la perte de sensibilité, soit 90 minutes après l'injection péridurale.

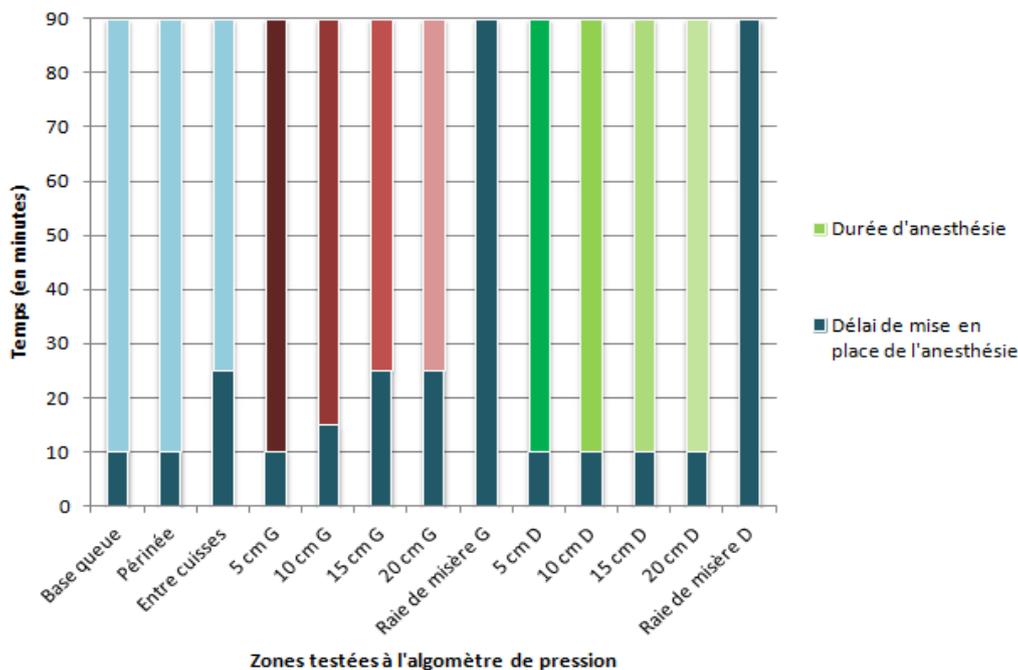


Figure 18 : Résultats de l'anesthésie sensitive des zones testées à l'algomètre de pression au cours du temps pour la vache ayant reçu 5 mL de procaïne 4% adrénalinée

Ce premier essai a mis en évidence un décalage entre l'installation de l'anesthésie motrice et sensitive ainsi qu'une asymétrie entre la gauche et la droite lors de la mise en place de l'anesthésie. Du fait de l'absence d'effets secondaires et d'une efficacité perfectible, il a été décidé de tester une dose plus élevée pour voir si l'injection d'un volume plus élevé permettrait de pallier à ces observations.

## 2.2. Essai à 7,5 mL de procaine 4% adrénalinée

L'essai réalisé à 7,5 mL ne s'est pas révélé fructueux non plus compte tenu de la mauvaise qualité d'injection. Une anesthésie motrice de la queue s'est tout de même mise en place à partir de 10 minutes après injection. Néanmoins, pour ce qui est de l'anesthésie sensitive, elle fut de courte durée et peu étendue comme le montre le tableau XV. Les effets cardiovasculaires ont été peu marqués avec seulement une légère diminution des pressions observée au cours du temps (tableau XVI).

Tableau XV : Résultats de l'essai à 7,5 mL de procaine 4% adrénalinée

T E M P S	Motricité queue (/5)		A T A X I E	Base queue	Péri - née	Entre cuisses	Distance à gauche de la vulve (cm)					Distance à droite de la vulve (cm)				
	Tonus	Mvts spon					5	10	15	20	RM	5	10	15	20	RM
-5	5	5	0	0,71	2,50	3,36	1,56					5,90	2,60			1,40
5	3	2	0	3,02	1,40	2,30	1,10	2,10								
10	2	0	0	7,00		2,00	2,13	2,00								
20	0	0	0					3,70								3,22
30	0	0	0				5,50	2,50				7,17	3,30	2,60		
40	0	0	0	5,4	2,50	5,30	3,80	2,00				6,40	2,50			
	Réaction positive à l'algomètre : absence d'anesthésie															
	Absence de réaction à l'algomètre : zone anesthésiée															

Tableau XVI : Effets cardiovasculaires de l'essai à 7,5 mL de procaine 4% adrénalinée

Temps (min)	Fréq pouls (ppm)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)	PAM (mmHg)
-5	51,0	125,8	55,8	77,3
5	58,4	114,8	58,0	76,0
10	NM	NM	NM	NM
20	52,5	89,3	53,0	66,3
30	52,5	109,3	54,8	71,5
40	52,0	108,3	49,0	69,7

NM : non mesuré

### BILAN

Au vu des résultats des deux essais pilotes, il a donc été décidé de tester la dose recommandée pour l'administration de procaine 2% par voie périurale caudale basse, soit 10 mL pour voir si elle permettait une meilleure anesthésie sensitive (rapidité d'installation, symétrie, étendue) tout en évaluant la présence ou non d'effets secondaires.

### 3. Description des effets secondaires observés

#### 3.1. Evolution de l'ataxie

##### 3.1.1. Caractérisation individuelle de l'ataxie

L'ataxie a été gradée comme décrit dans le tableau IX de la partie « matériels et méthodes ». Les photos ci-après illustrent les différentes manifestations de l'ataxie observées au cours des manipulations et décrites dans le tableau XVII. La résistance à la perte d'équilibre était différente selon les vaches et compensée par différentes postures :

- Balancement d'un membre postérieur sur l'autre, piétinement (figure 19) ;
- Croisement des postérieurs ;
- Report du poids sur le postérieur le moins touché par l'anesthésie ;
- Appui contre les parois du travail avec ou sans capacité à se redresser.



Figure 19 : Balancement d'un membre sur l'autre chez la vache n°4739 (G. Touzot-Jourde)

La vache n°4540 a présenté une forte ataxie dès 5 minutes d'anesthésie, elle a chuté en position assise (figure 20) à 20 minutes au vu de l'anesthésie motrice localisée aux postérieurs avant de se mettre en décubitus sternal à 25 minutes (figure 21). Pour limiter les tentatives de relevé, elle a été sédatée à l'aide de 10 mg de xylazine 2% administrée par voie intraveineuse (IV). Après avoir tenté de se relever au bout de 150 minutes, elle a de nouveau été sédatée avec 20 mg de xylazine administrée par voie intramusculaire (IM), car la sensibilité des membres postérieurs n'était pas encore suffisante pour qu'elle se lève. Du foin a été disposé au sol pour limiter les escarres et les glissades lors du relevé et des entraves ont été placées sur les membres postérieurs pour éviter le risque d'abduction trop importante. Le lever s'est déroulé sans encombre.



Figure 21 : Chute assise de la vache n°4540 à 20 minutes d'anesthésie péridurale réalisée avec 10 mL de Pronestestic® (G. Touzot-Jourde)



Figure 20 : Décubitus sternal maintenu pendant 220 minutes chez la vache n°4540 ayant reçu 10 mL de Pronestestic® par voie péridurale (G. Touzot-Jourde)

Les autres bovins ont réussi à maintenir un certain équilibre malgré une forte ataxie, grâce au travail dans lequel ils étaient maintenus. L'évolution individuelle de l'ataxie au cours du temps est résumée dans le tableau XVII.

**Tableau XVII : Evolution individuelle de l'ataxie au cours du temps pour une anesthésie péridurale réalisée avec 10 mL de procaïne 4% adrénalinée**

Temps (min)	8024	2267	2785	4739	4540
-5					
0					
5					Balancement
10			- Appui contre le travail - Croisement postérieurs		Appui contre le travail
15					Chute assise
20			Appui sur le membre le moins atteint (postérieur droit)		Décubitus sternal
25					Sédation IV
30				- Balancement - Appui sur le membre le moins atteint (postérieur droit)	
40					
50		- Balance- ment - Bouleture postérieur gauche			
60					
70					
80			- Croisement postérieurs - Balancement		
90					
100					
110				- Forte instabilité suite stress - Appui contre le travail	
120					
130					
140				Bouleture postérieur gauche	
150					Sédation IM
220					- Relevé - Bouleture alternée des postérieurs

	Ataxie 0/3		Ataxie 1/3		Ataxie 2/3		Ataxie 3/3
--	------------	--	------------	--	------------	--	------------

Les photos ci-après (figures 22 et 23) illustrent la bouleture observée sur au moins un postérieur de trois bovins sur les cinq de l'expérimentation. Cette bouleture correspond à la contracture du tendon fléchisseur des doigts affectant l'articulation métatarso-phalangienne.



Figure 22 : Bouleture du postérieur gauche chez la vache n°4739 après 130 minutes d'anesthésie - Vue caudale (G. Touzot-Jourde)



Figure 23 : Bouleture du postérieur gauche chez la vache n°4739 après 130 minutes d'anesthésie - Vue latérale (G. Touzot-Jourde)

### 3.1.2. Analyse des scores d'ataxie au cours du temps

La notation de l'ataxie présente un intérêt dans l'évaluation des capacités locomotrices des bovins après administration de procaïne 4% adrénalinée par voie péridurale.

Le premier graphique (figure 24) présente les variations individuelles observées. On note une forte hétérogénéité concernant le moment d'apparition de l'ataxie ainsi que le score et la durée.

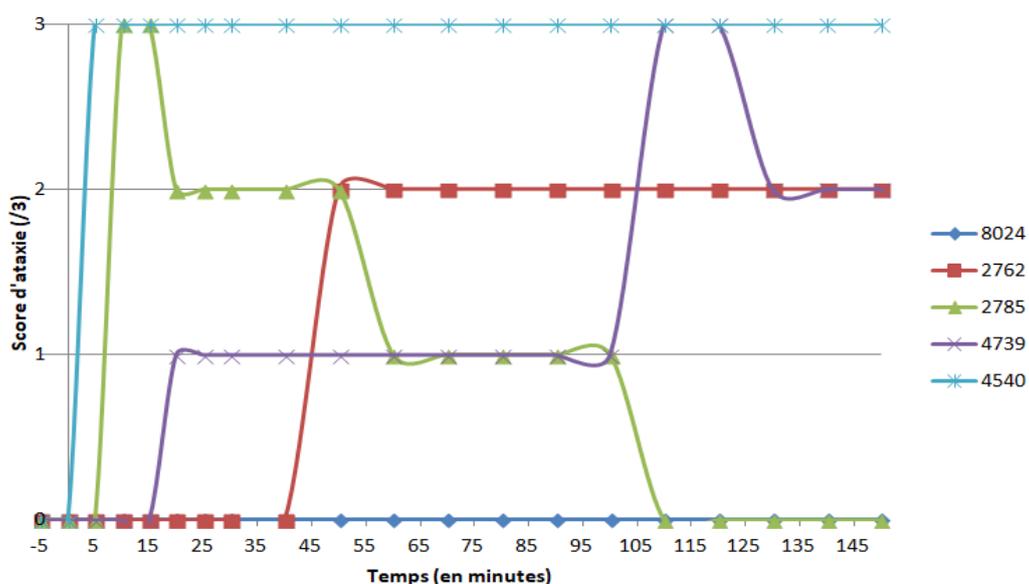


Figure 24 : Evaluation individuelle de l'ataxie au cours du temps pour des vaches ayant reçu 10 mL de procaïne 4% adrénalinée par voie péridurale

Le second graphique (figure 25) présente les valeurs médianes d'ataxie au cours du temps. Il permet de voir que l'ataxie se développe rapidement après l'injection péridurale (valeur médiane de 15 minutes) et qu'elle est croissante au cours du temps avec des fluctuations.

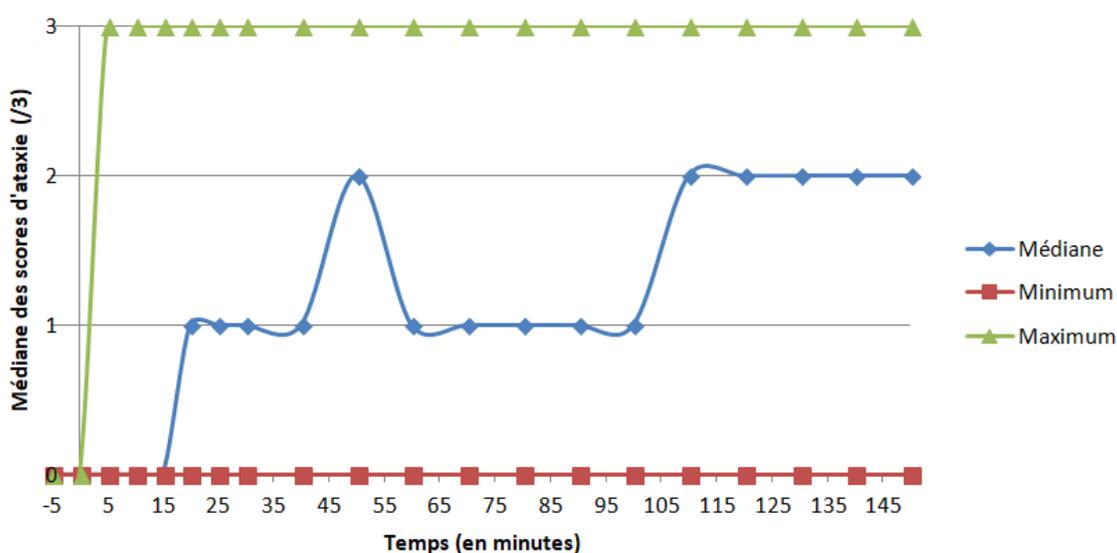


Figure 25 : Evaluation de la médiane d'ataxie au cours du temps pour des vaches ayant reçu 10 mL de procaine 4% adrénalinée par voie péridurale

### **BILAN**

Les essais réalisés ont mis en évidence le développement important d'une ataxie lors de l'administration de 10 mL de procaine 4% additionnée d'adrénaline par voie péridurale. Une hétérogénéité de délai de développement ainsi que de durée et de score a été observée.

#### ***3.1.3. Corrélation de l'apparition de l'ataxie avec le pic d'effet anesthésique***

Comme présenté précédemment, l'administration de 10 mL de procaine 4% adrénalinée par voie péridurale a causé une ataxie importante chez plusieurs vaches. Néanmoins, nous avons pu observer que l'ataxie ne s'était pas développée au même moment pour toutes les vaches. Ainsi, l'hypothèse d'un lien entre l'apparition de l'effet maximal d'anesthésie et le développement de l'ataxie a été émise. Cet effet pic a été défini comme la période où l'anesthésie était maximale avec une absence de motricité de la queue et le maximum de zones anesthésiées (jusqu'à la distance de 15 cm de la vulve car l'interprétation des mesures à 20 cm était plus délicate).

Le graphique suivant (figure 26) illustre donc les délais pour atteindre l'effet maximal de l'anesthésie et le délai d'apparition de l'ataxie. Pour deux bovins (n°2785 et 4739), un écart de cinq minutes a été observé entre les deux paramètres. Pour un troisième bovin (n°2267), l'écart entre les deux est de trente-cinq minutes. Ces observations ont été observées sur trois bovins sur quatre, car le développement de l'anesthésie n'a pas pu être évalué chez la vache n°4540 au vu de sa chute. Il semble donc que pour deux bovins sur trois le pic d'anesthésie soit apparu avant le développement de l'ataxie.

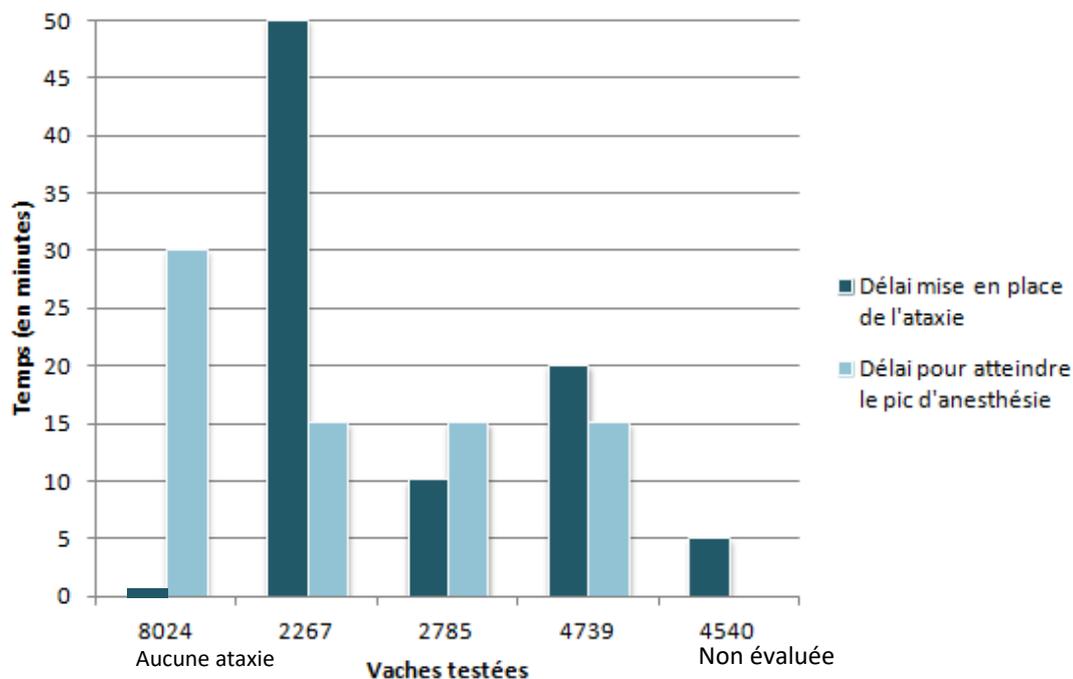


Figure 26 : Comparaison de l'apparition de l'ataxie et du délai d'installation de l'effet pic de l'anesthésie pour chaque vache ayant reçu 10 mL de procaïne 4% adrénalinée par voie péridurale

### 3.2. Evaluation de la fonction cardiovasculaire

Les mesures ont été prises toutes les 15 minutes jusqu'à 40 minutes sauf pour la vache n°4540 qui n'a pu avoir que deux prises de mesures avant sa chute, 5 minutes avant l'injection et 10 minutes après. Les données ont été exprimées en pourcentage de différence par rapport à la valeur de référence prise pour chaque vache cinq minutes avant l'injection péridurale. Les tableaux des valeurs brutes de pressions artérielles et pouls et de pourcentages de variations sont disponibles en annexes 8 et 9. Des brassards de 8 cm et 10 cm ont été utilisés comme résumé dans le tableau XVIII.

Tableau XVIII : Taille du brassard de mesure de pression artérielle pour chaque vache ayant reçu 10 mL de procaïne 4% additionnée d'adrénaline par voie péridurale

Identification des bovins	8024	2267	2785	4739	4540
Taille du brassard (cm)	8	10	10	8	8

Les mesures de pressions réalisées ont montré un maintien de la circulation sanguine de la queue au cours d'une anesthésie péridurale avec 10 mL de procaïne 4% adrénalinée. Les tableaux suivants XXIII, XXV et XXVII montrant l'évolution des pressions artérielles individuelles au cours du temps ont mis en évidence que, pour une même vache, les trois pressions varient dans le même sens.

#### 3.2.1. Evaluation cardiovasculaire qualitative

Une évaluation qualitative de la fonction cardiovasculaire a été réalisée pour chaque vache via la recherche du pouls au niveau de l'artère coccygienne située sous la queue. Une palpation du pouls ainsi qu'une écoute du son relevé grâce à l'appareil Doppler ont été réalisées. Ces paramètres ont été relevés 5 minutes avant réalisation de l'injection péridurale et 5 minutes après injection et ne montrent aucune différence (tableau XIX).

Tableau XIX : Evaluation du pouls avant et après injection de 10 mL de procaïne 4% adrénalinée par voie péridurale

Identification des bovins	8024		2267		2785		4739		4540	
Temps par rapport à l'injection (min)	-5	+5	-5	+5	-5	+5	-5	+5	-5	+5
Palpation du pouls	NM	NM	+	+	+	+	+	+	+	+
Pouls au Doppler	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

NM : non mesuré

Pour la vache n°8024, la palpation du pouls n'a pas été réalisée, car il s'agissait de la première vache pour laquelle le protocole concernant l'enregistrement du son au Doppler a été modifié.

### BILAN

Les résultats obtenus montrent un maintien de la perception de la pression artérielle malgré une injection d'adrénaline réalisée par voie péridurale. Le rythme ainsi que la tonalité des pulsations ont semblé être qualitativement stables malgré l'injection.

#### *3.2.2. Variations de la fréquence du pouls*

Les fréquences de pouls relevées au cours du temps étaient toutes comprises entre 47 et 63 pulsations par minute, soit légèrement inférieures aux valeurs de référence établies chez les bovins (60-80 pulsations par minute (ppm)). La valeur médiane était stable au cours du temps comme illustré dans le tableau XX.

Tableau XX : Médiane des fréquences de pouls (ppm) associées aux valeurs minimales et maximales au cours du temps pour une anesthésie par voie péridurale avec 10 mL de procaïne 4% adrénalinée

Temps (min)	Médiane (ppm)	Min (ppm)	Max (ppm)
-5	51,2	48	52,8
10	56	53	61
25	54,5	50	59
40	55	47	63

Pour une même vache, les écarts à la valeur de référence ne dépassent pas 20% sauf pour la vache n°4540 pour laquelle seule la mesure à 10 minutes a pu être réalisée. Dans ce cas précis, une explication possible est le stress accru dû à la perte d'équilibre.

Les variations au cours du temps étaient hétérogènes entre les vaches, il a donc été difficile d'établir une tendance. Il est seulement possible de dire que pour quatre vaches sur cinq la variation du pouls est positive comme le montre le tableau XXI.

Tableau XXI : Variations de la fréquence du pouls par rapport à la valeur initiale (%) en fonction du temps pour chacune des vaches ayant reçu 10 mL de procaïne 4% adrénalinée par voie péridurale

Temps (min)	Variations individuelles de la fréquence du pouls (%)				
	8024	2267	2785	4739	4540
10	3,3	15,5	12,5	9,4	22,9
25	-2,5	11,7	14,6	5,5	NM
40	-8,4	19,3	16,7	5,5	NM

NM : non mesuré

### 3.2.3. Variations de la pression artérielle moyenne

L'oscillomètre utilisé au cours des manipulations détermine la pression artérielle moyenne (PAM) grâce aux oscillations de la paroi artérielle et en déduit ensuite les pressions artérielles systoliques (PAS) et diastoliques (PAD) à l'aide d'un algorithme. Les pressions artérielles mesurées étaient inférieures aux normes établies pour les bovins selon Ruckebusch *et al.* (1991), même avant le début de l'anesthésie.

Une augmentation des médianes de la PAM a été notée au cours du temps, associée à une augmentation de l'amplitude des valeurs extrêmes. Les valeurs médianes de la PAM 5 minutes avant injection et 10 minutes après ont été calculées grâce aux valeurs de 5 vaches alors que les suivantes sont basées sur les résultats de 4 vaches comme visible dans le tableau XXII.

**Tableau XXII : Médianes de la PAM associées aux valeurs minimales et maximales au cours du temps pour les vaches ayant reçu 10 mL de procaïne 4% adrénalinée**

Temps (min)	Médiane (mmHg)	Min (mmHg)	Max (mmHg)
-5	73,7 (n=5)	63	85,2
10	74 (n=5)	60	85
25	78,5 (n=4)	54	86
40	86,5 (n=4)	52	93

Les observations de la PAM ont montré une augmentation de l'écart à la valeur de référence au cours du temps. En effet, l'écart était au maximum de 8,9 % à 10 minutes alors qu'il a pu atteindre 20,8 % à 40 minutes comme le montre le tableau XXIII.

**Tableau XXIII : Variations de la PAM par rapport à la valeur individuelle de référence au cours du temps pour l'ensemble des vaches ayant reçu 10 mL de procaïne 4% adrénalinée**

Temps (min)	Variations individuelles de la PAM (%)				
	8024	2267	2785	4739	4540
10	-4,8	-0,2	5,8	-8,9	-6,4
25	-14,3	-14,3	16,7	3,4	NM
40	-17,5	-1,4	20,8	14,5	NM

NM : non mesuré

### 3.2.4. Variations de la pression artérielle systolique

La PAS a été jugée stable malgré une faible augmentation comme illustré dans le tableau XXIV.

**Tableau XXIV : Médiane des PAS associées aux valeurs minimales et maximales au cours du temps pour les vaches ayant reçu 10 mL de procaïne 4% additionnée d'adrénaline**

Temps (min)	Médiane (mmHg)	Min (mmHg)	Max (mmHg)
-5	116,4 (n=5)	91	129,8
10	109 (n=5)	75	115
25	111,5 (n=4)	86	123
40	122,5 (n=4)	78	133

Les écarts de la PAS à la valeur initiale étaient majoritairement négatifs, sauf pour la vache n°8024 à 40 minutes d'anesthésie. Ces écarts ont peu augmenté avec le temps et en dépassent pas 15% de variation par rapport à la valeur initiale comme le montre le tableau XXV des variations individuelles de la PAS au cours du temps.

**Tableau XXV : Variations de la PAS par rapport à la valeur de référence au cours du temps pour l'ensemble des vaches ayant reçu 10 mL de procaïne 4% adrénalinée par voie péridurale**

Temps (min)	Variations individuelles de la PAS (%)				
	8024	2267	2785	4739	4540
10	-17,4	-8,4	-5,0	-11,4	-14,9
25	-5,3	-11,6	-1,5	-5,2	NM
40	-14,1	-1,9	16	-5,2	NM

NM : non mesuré

### 3.2.5. Variations de la pression artérielle diastolique

La PAD semble être la pression pour laquelle la médiane a le plus augmenté pendant l'expérimentation comme le suggère le tableau XXVI. Une augmentation des valeurs extrêmes au cours du temps a aussi été notée.

**Tableau XXVI : Médiane des PAD associées aux valeurs minimales et maximales au cours du temps pour les vaches ayant reçu 10 mL de procaïne 4% adrénalinée par voie péridurale**

Temps (min)	Médiane (mmHg)	Min (mmHg)	Max (mmHg)
-5	56,7 (n=5)	49,4	67,2
10	57 (n=5)	44	74
25	61,5 (n=4)	39	69
40	69,5 (n=4)	39	78

Le tableau XXVII met en évidence des écarts de la PAD à la valeur initiale à 40 minutes étaient plus importants par rapport à 10 minutes après injection péridurale.

**Tableau XXVII : Variations individuelles de la PAD par rapport à la valeur de référence au cours du temps pour l'ensemble des vaches ayant reçu 10 mL de procaïne 4% adrénalinée par voie péridurale**

Temps (min)	Variations individuelles de la PAD (%)				
	8024	2267	2785	4739	4540
10	0,4	10,1	16,4	-4,0	-10,9
25	-21,7	-9,2	21,7	4,4	NM
40	-21,7	-3,3	30,5	31,3	NM

NM : non mesuré

### **BILAN**

Les essais réalisés ont permis de mettre en évidence une absence d'effet majeur de l'administration par voie péridurale d'un volume de 10 mL de procaïne 4% additionnée d'adrénaline sur la pression artérielle mesurée par oscillométrie au niveau de la base de la queue.

## 4. Qualité de l'anesthésie obtenue avec 10 mL de procaine 4% adrénalinée

Comme détaillé précédemment, six bovins ont tout d'abord été inclus dans l'étude et ont donc reçu une anesthésie péridurale contenant 10 mL de procaine 4% additionnée d'adrénaline. Néanmoins, les résultats de seulement cinq bovins ont été retenus au vu de la mauvaise qualité d'injection réalisée sur un des bovins.

### 4.1. Développement de l'anesthésie motrice de la queue

#### 4.1.1. Délai de mise en place et durée de l'anesthésie motrice de la queue

Les mouvements spontanés de la queue ont été les premiers à disparaître et ce dès la fin de l'injection péridurale.

Pour ce qui est du tonus de la queue, une notation sur cinq a été établie, cinq étant le tonus maximal et zéro une absence complète de tonus lors de l'anesthésie. Nous avons pu observer une hétérogénéité des tonus de base permettant plus ou moins facilement de grader l'installation de l'anesthésie motrice, comme le montre la figure 27 illustrant l'évolution du tonus de la queue pour chaque vache au cours du temps.

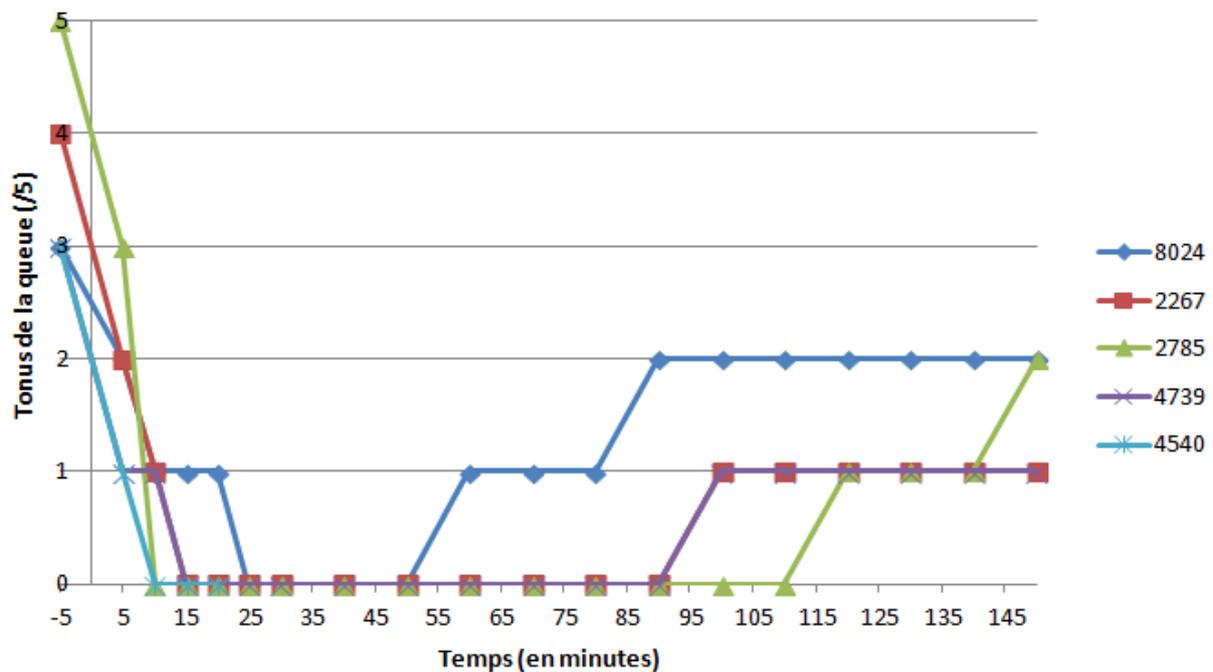


Figure 27 : Evolution du tonus de la queue par vache au cours du temps suite à l'injection de 10 mL de procaine 4% adrénalinée

Le tonus de la queue a commencé à diminuer dès les premières minutes après l'injection péridurale pour atteindre une absence de tonus complet. Comme illustré par la figure 28, la médiane de durée du pic d'anesthésie motrice de la queue était de 75 minutes, débutant à 15 minutes d'anesthésie. Ensuite, le tonus réapparaissait de nouveau progressivement. A l'arrêt des mesures (150 minutes), le niveau de tonus initial n'était pas encore retrouvé. Pour la vache n°4540 qui est tombée, la perte progressive du tonus a pu être évaluée mais pas sa durée.

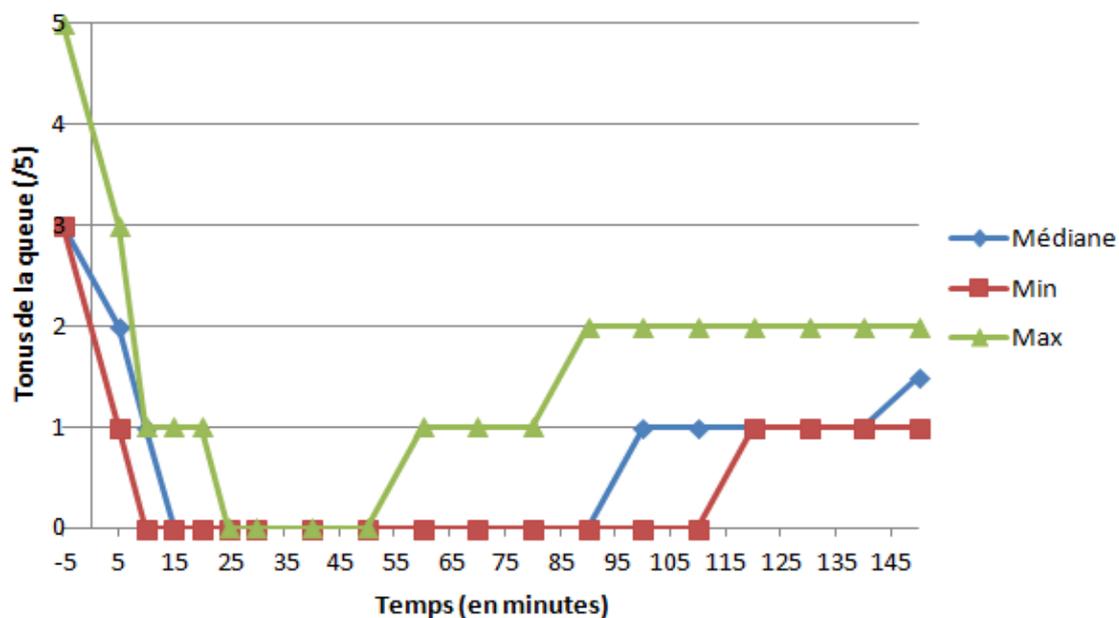
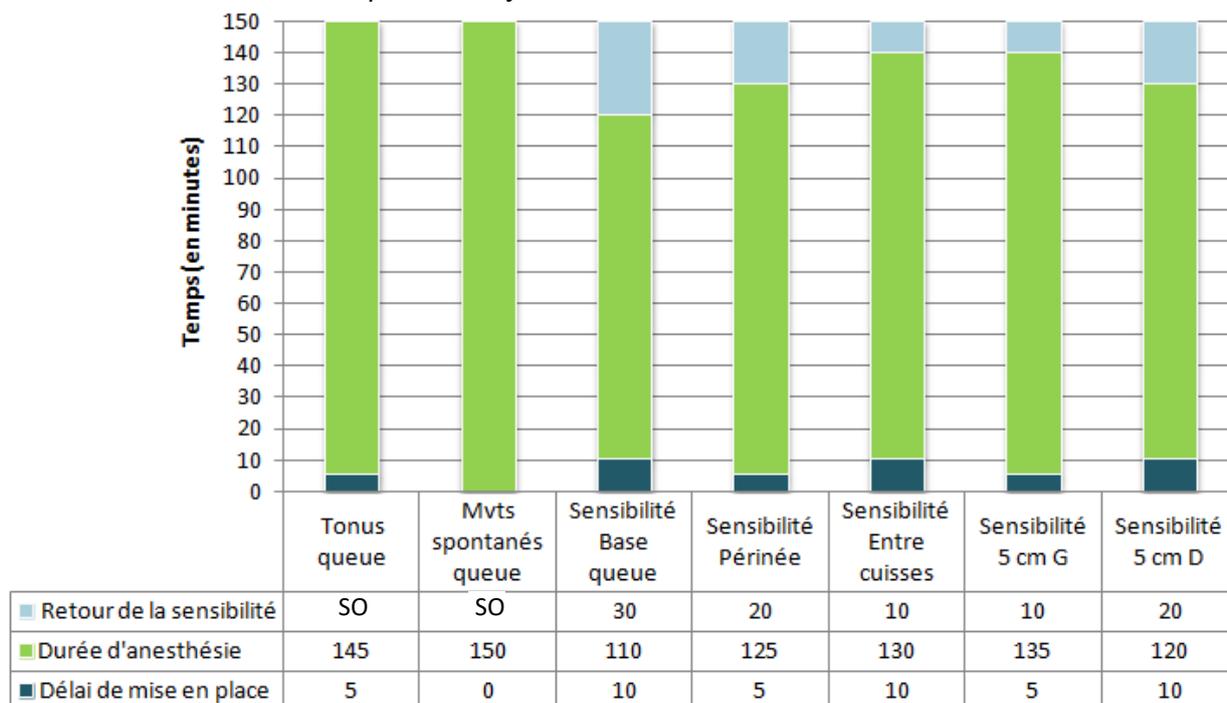


Figure 28 : Evolution de la médiane de note du tonus de la queue, associée aux valeurs minimales et maximales en fonction du temps

#### 4.1.2. Décalage entre l'installation de l'anesthésie motrice et sensitive de la queue

Les essais réalisés ont mis en évidence des délais de mise en place différents entre l'anesthésie motrice (évaluée par le tonus et les mouvements spontanés de la queue) et l'anesthésie sensitive (évaluée grâce à l'algomètre de pression). On a observé une mise en place de l'anesthésie motrice plus rapide que l'anesthésie sensitive et de plus longue durée comme le montre la figure 29.

En effet, comme détaillé dans le paragraphe précédent, alors que les mouvements spontanés ont disparu dès la fin de l'injection et le tonus la queue a diminué dès 2 à 5 minutes après l'injection, l'anesthésie sensitive a commencé à partir de 5 minutes pour seulement deux zones et plutôt entre 10 et 15 minutes pour la majorité des zones.



SO : sans objet

Figure 29 : Comparaison des délais de début de mise en place (n=5) et durées d'action (n=3) (en minutes) de l'anesthésie motrice et sensitive en fonction des zones pour une administration péridurale de 10 mL de procaine 4% additionnée d'adrénaline

## BILAN

La première observation faite lors des essais est la disparition très rapide de la motricité de la queue (mouvements spontanés et tonus). Un décalage de 5-10 minutes entre le développement de l'anesthésie motrice et sensitive a été mis en évidence.

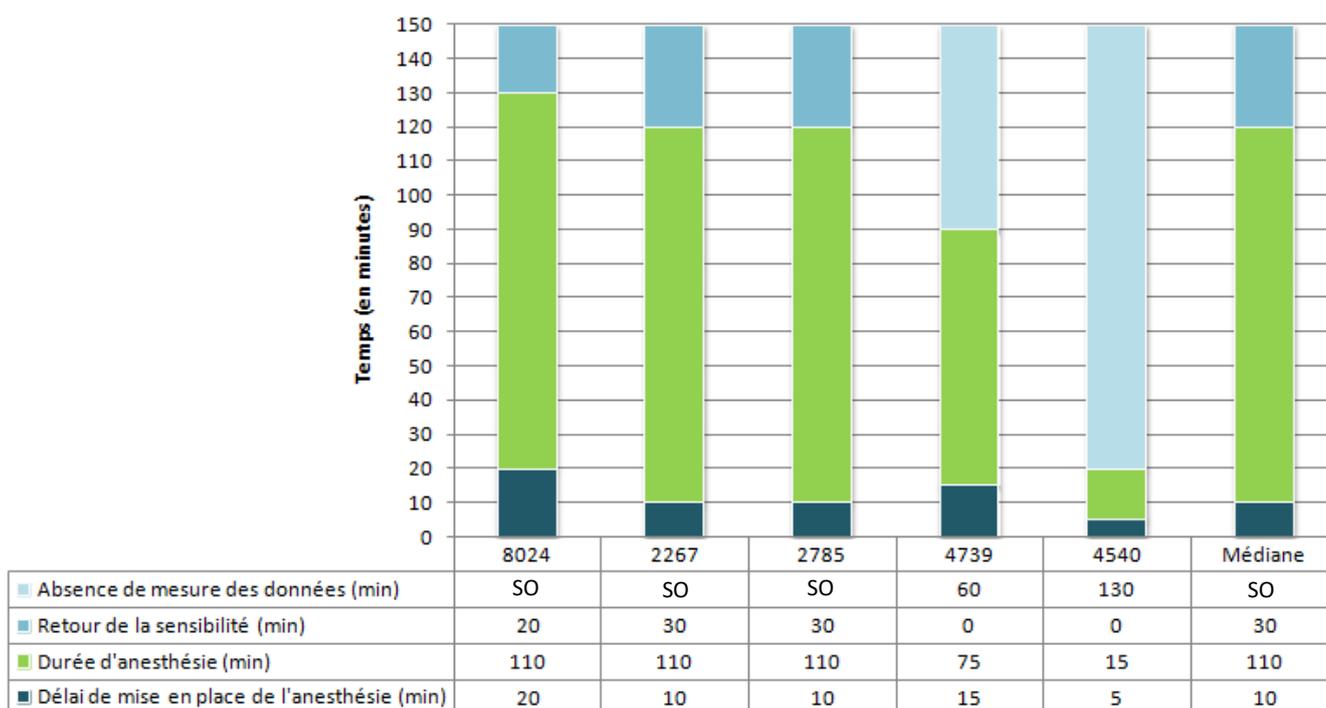
### 4.2. Description de l'étendue de l'anesthésie sensitive

L'anesthésie sensitive a été observée sur les différentes zones décrites ci-dessous. Pour chaque zone, le délai de mise en place de l'anesthésie a pu être évalué grâce aux mesures réalisées sur les cinq vaches.

Concernant la durée effective de l'anesthésie, les médianes ont pu être déterminées en se basant sur un nombre de vaches différent en fonction des zones. En effet, la vache n°4540 s'étant couchée après 20 minutes d'anesthésie, le relevé de mesures de sensibilité a été arrêté rapidement alors que la sensibilité était toujours présente. Cette observation va dans le sens d'une perte de motricité avant la perte de sensibilité. De plus, concernant la vache n°4739, les mesures ont été arrêtées à 90 minutes pour éviter qu'elle ne chute en raison d'un pic d'instabilité.

#### 4.2.1. Zone « base de la queue »

La valeur médiane du délai d'installation de l'anesthésie de la base de la queue est 10 minutes, elle a été déterminée sur la base de cinq valeurs. L'anesthésie s'est étendue sur une durée de 110 minutes, durée égale pour les trois vaches dont on a pu déterminer la durée d'action de l'anesthésie sensitive sur cette zone. La figure 30 met en évidence les délais de mise en place et durée d'anesthésie de la base de la queue pour chaque vache ainsi que la médiane.

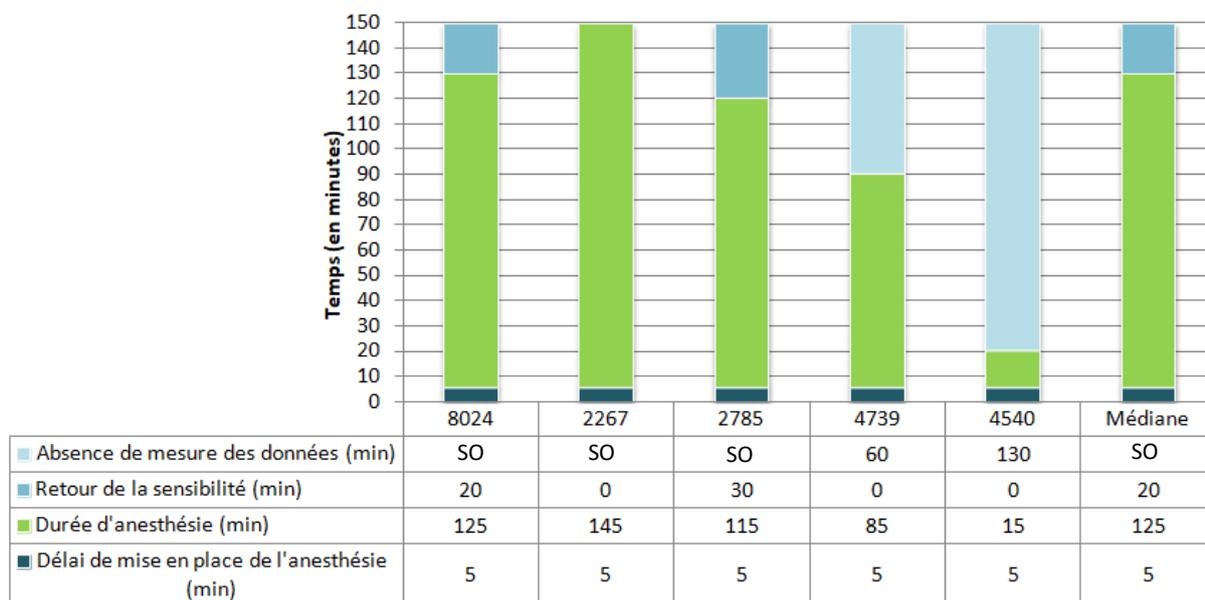


SO : sans objet

**Figure 30 : Evolution de l'anesthésie sensitive de la base de la queue au cours du temps pour chaque vache ayant reçu 10 mL de procaïne 4% adrénalinée par voie péridurale**

#### 4.2.2. Zone périnéale

Les données concernant l'anesthésie de la zone périnéale sont groupées dans la figure 31. La zone périnéale a été la première anesthésiée avec un délai de mise en place très homogène de 5 minutes observé pour les cinq vaches testées. La durée médiane d'insensibilité de cette zone a été déterminée grâce à trois vaches et était de 125 minutes (de 115 à 145 minutes).

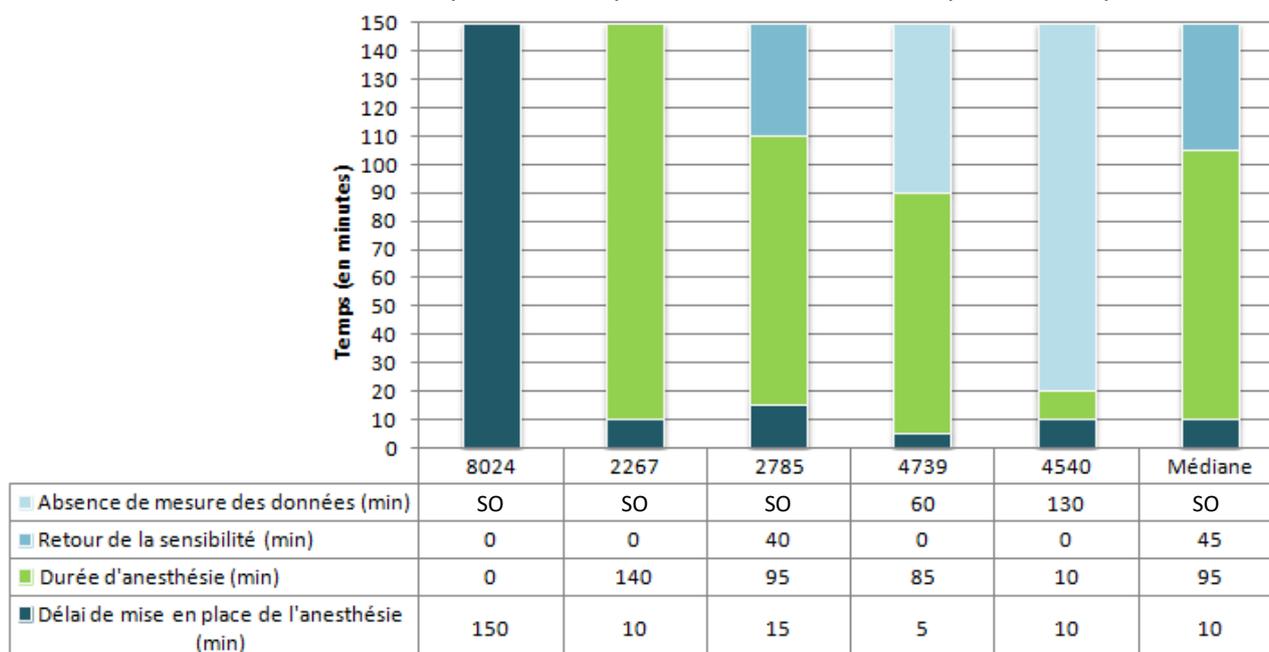


SO : sans objet

Figure 31 : Evolution de l'anesthésie sensitive du périnée au cours du temps pour chaque vache ayant reçu 10 mL de procaïne 4% adrénalinée par voie péridurale

#### 4.2.3. Zone « entre cuisses »

Le délai médian de mise en place de l'anesthésie de la zone située entre les cuisses est basé sur les résultats de quatre vaches et a été de 10 minutes comme le montre la figure 32. La durée médiane d'action sur cette zone était de 95 minutes (de 0 à 140 minutes), déterminée grâce à trois vaches. Sa durée d'action est plus courte que celle de la base de la queue et du périnée.

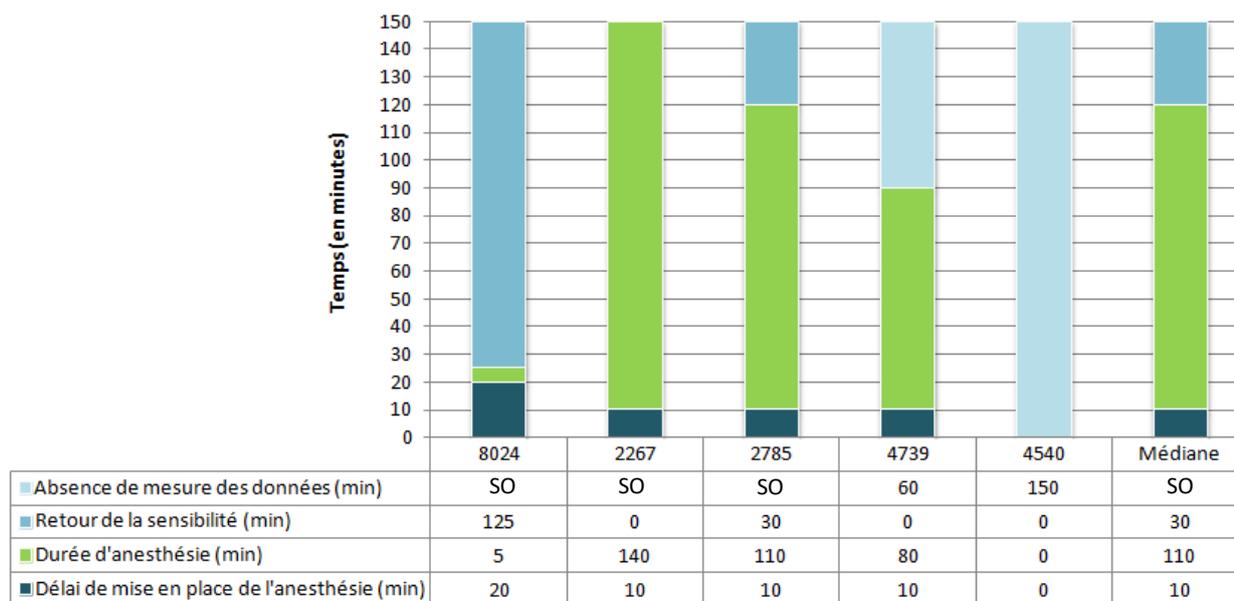


SO : sans objet

Figure 32 : Evolution de l'anesthésie sensitive de la zone entre les cuisses au cours du temps pour chaque vache ayant reçu 10 mL de procaïne 4% adrénalinée par voie péridurale

#### 4.2.4. Zone « base caudale de la mamelle »

Les mamelles des vaches sélectionnées pour l'expérimentation sont très peu développées ce qui complique la réalisation du test à l'algomètre de pression en raison de la faible quantité de tissu sur laquelle prendre appui pour la mesure. On observe néanmoins un délai de mise en place de l'anesthésie médian de 10 minutes (valeur obtenue avec quatre vaches) mais une durée d'action médiane de 110 minutes mais qui n'a pu être déterminée que sur la base de deux valeurs (figure 33). Ayant préféré récolter des données sur les autres zones testées, aucune mesure n'a été réalisée au niveau de la mamelle sur la vache n°4540 du fait de sa forte instabilité dès la moindre stimulation à l'algomètre.



SO : sans objet

Figure 33 : Evolution de l'anesthésie sensitive de la zone de la base caudale de la mamelle au cours du temps pour chaque vache ayant reçu 10 mL de procaïne 4% adrénalinée par voie péridurale

#### BILAN

Les quatre zones précédemment décrites font partie de la zone périnéale (tableau X de la partie « matériels et méthodes »). Les résultats montrent que le périnée est la première zone anesthésiée, suivie de la base de la queue et de l'entre-cuisse. Ensuite, l'anesthésie de la partie caudale de la mamelle reste variable en raison du faible développement chez nos vaches taries.

#### 4.2.5. Zone située sur la gauche de la vulve

La sensibilité de part et d'autre de la vulve a été évaluée à 5, 10, 15 et 20 cm de la vulve, voire au-delà de la raie de misère lors d'absence de réaction à 20 cm.

A une distance de 5 cm de la vulve à gauche, la perte de sensibilité a débuté rapidement dès 5 minutes après l'injection péridurale (observation faite sur 5 vaches), pour une durée médiane de 135 minutes (valeur déterminée grâce à seulement trois vaches). A cette distance, les résultats obtenus sont assez homogènes comme le montre le tableau XXVIII.

Tableau XXVIII : Délais et durées d'anesthésie sensitive médians à 5 cm à gauche de la vulve pour une administration péridurale de 10 mL de procaïne 4% adrénalinée

	Médiane	Min	Max
Délai de mise en place de l'anesthésie (min)	5 (n=5)	5	15
Durée de l'anesthésie (min)	135 (n=3)	125	145

Ensuite, l'anesthésie sensitive s'est étendue latéralement au cours du temps. Aucune vache n'a présenté une anesthésie sensitive à une distance supérieure à 20 cm (au niveau du muscle glutéobiceps). Au fur et à mesure de l'éloignement de la vulve l'anesthésie mettait plus de temps à s'installer et durait moins longtemps comme l'illustre la figure 34.

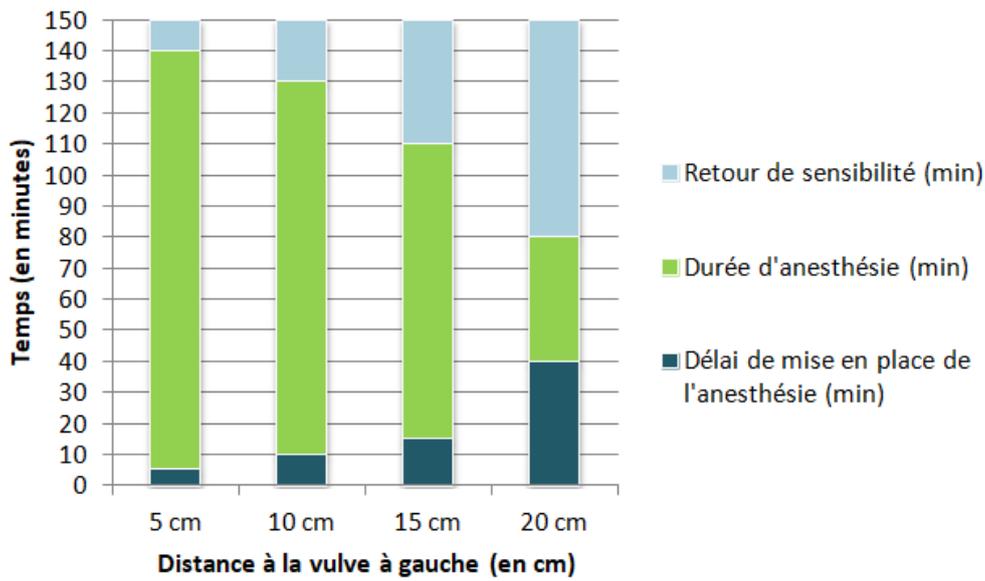


Figure 34 : Evolution médiane de l'anesthésie sensitive en fonction de la distance à gauche de la vulve pour une administration péridurale de 10 mL de procaïne 4% adrénalinée

Au regard des résultats individuels, une hétérogénéité des délais et durées d'action obtenus a été observée même si la tendance est la même (figure 35). Seule la vache n°8024 n'a présenté aucune perte de sensibilité à 15 et 20 cm à gauche de la vulve.

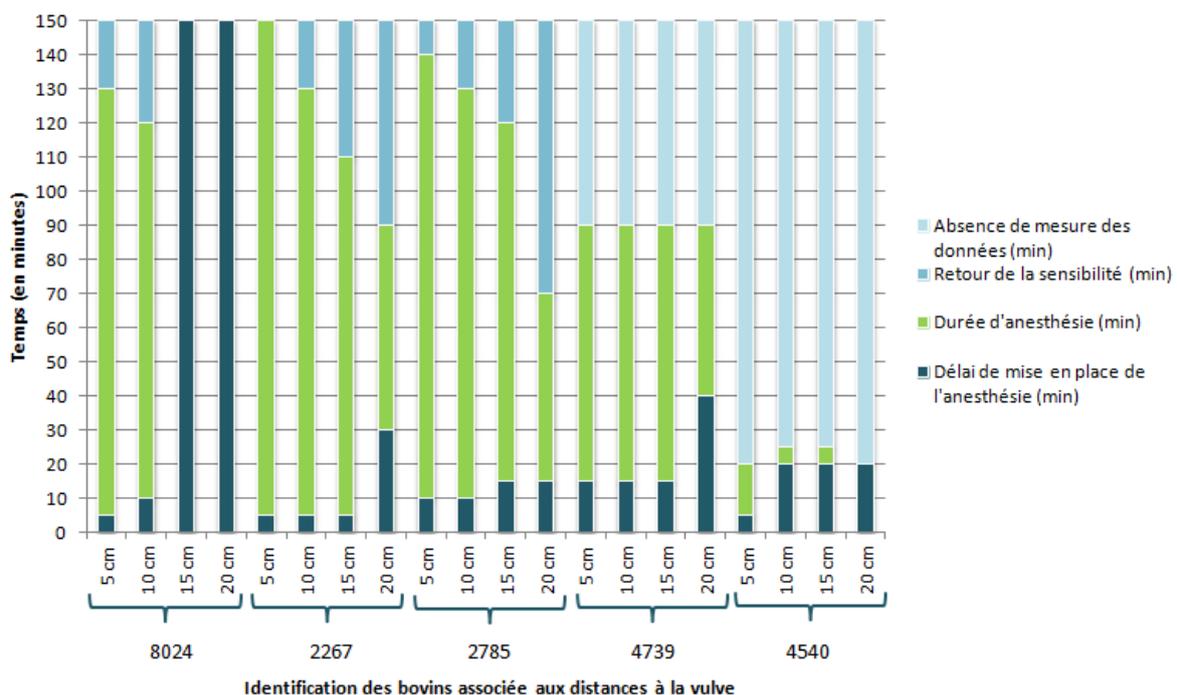


Figure 35 : Evolution individuelle de l'anesthésie sensitive en fonction de la distance à gauche de la vulve pour une administration péridurale de 10 mL de procaïne 4% adrénalinée

#### 4.2.6. Zone située sur la droite de la vulve

De même qu'à gauche de la vulve, à droite l'anesthésie s'est étendue latéralement au cours du temps pour atteindre une zone maximale insensibilisée. La médiane de mise en place de l'anesthésie sensitive à 5 cm de la vulve à droite était de 10 minutes, soit un développement légèrement plus tardif qu'à gauche de la vulve comme le montre le tableau XXIX.

Tableau XXIX : Délais et durées d'anesthésie sensitive médians à 5 cm à droite de la vulve pour une administration périurale de 10 mL de procaine 4% adrénalinée

	Médiane	Min	Max
Délai de mise en place de l'anesthésie (min)	10 (n=5)	5	15
Durée de l'anesthésie (min)	120 (n=3)	120	145

Comme pour la gauche de la vulve, au fur et à mesure que l'on s'éloignait du plan sagittal, l'installation de l'anesthésie sensitive était plus longue et durait moins longtemps (figure 36).

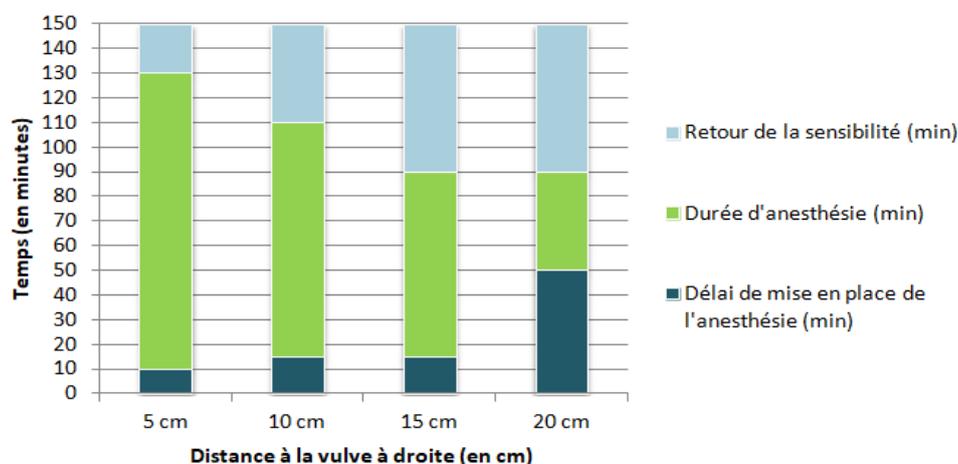


Figure 36 : Evolution médiane de l'anesthésie sensitive en fonction de la distance à droite de la vulve pour une administration périurale de 10 mL de procaine 4% adrénalinée

Comme le montre la figure 37 regroupant les résultats obtenus pour chaque bovin, les délais de mise en place de l'anesthésie ont été évalués sur l'ensemble des 5 vaches testées. Néanmoins, pour ce qui est de la durée d'action, elle n'a pu être évaluée que sur les résultats de 3 vaches.

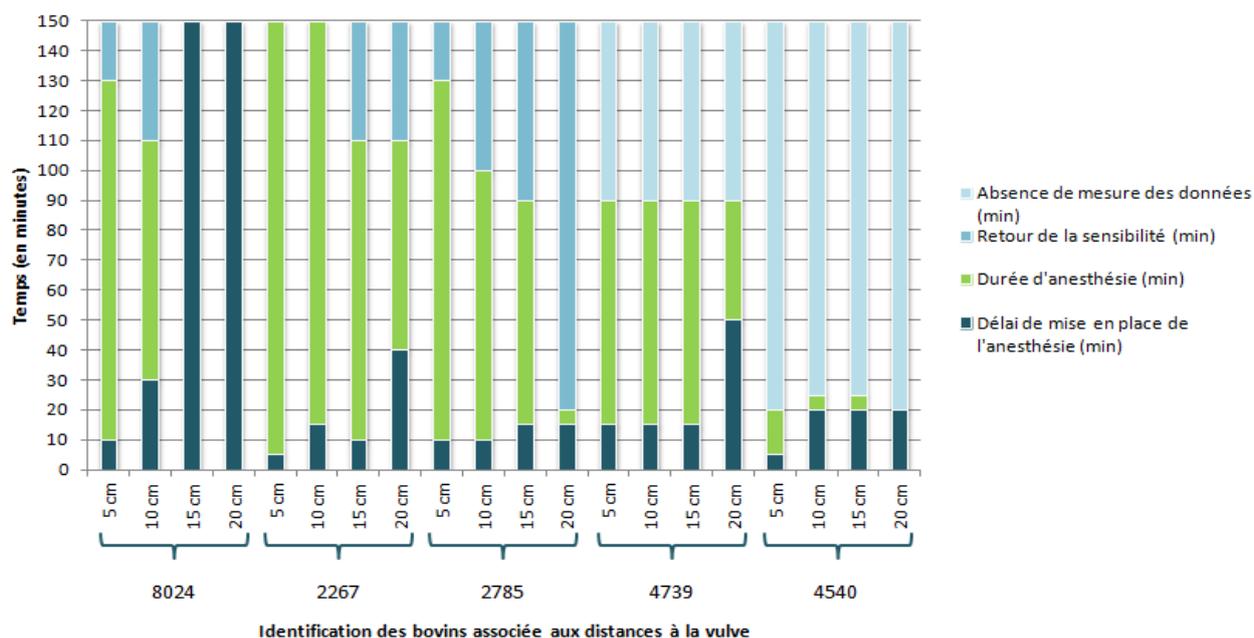


Figure 37 : Evolution individuelle de l'anesthésie sensitive en fonction de la distance à droite de la vulve pour une administration périurale de 10 mL de procaine 4% adrénalinée

L'interprétation de la médiane des résultats pour la zone à « 20 cm de la vulve » était plus délicate, car l'anesthésie sensitive de cette zone n'a pas été atteinte pour toutes les vaches. Ainsi, au regard de la médiane des valeurs obtenues, nous avons considéré qu'une anesthésie sensitive était présente entre 50 et 90 minutes. En effet, seulement deux vaches sur quatre ne réagissaient pas à l'algomètre de pression comme le montre le tableau XXX. Néanmoins, la troisième vache présentait des valeurs élevées lors de l'utilisation de l'algomètre.

**Tableau XXX : Evolution de l'anesthésie sensitive au cours du temps à 20 cm de la vulve grâce aux valeurs de l'algomètre de pression (en N), pour une administration péridurale de 10 mL de procaine 4% adrénalinée**

Temps (min)	8024	2267	2785	4739	4540	Médiane
-5						
5						
10		4,11				4,1
15		12,08	13,23	7,38	NM	12,1
20		14,06	NM	2,86	4,57	4,6
25		11,97	4,4	10,55		10,6
30		20,11		8,63		14,4
40		16,03	5,26	6,57		6,6
50		18,11	12,33	9,83		12,3
60		16,01	15,42	16,26		16,0
70		16,75	10,78	6,68		10,8
80		15,62	7,04	7,82		7,4
90		19,74	4,11	9,99	NM	10,0
100		13,77	2,31			8
110		14,2				14,2
120				NM		13,4
130						11,2
140						11,4
150						8,6

	Réaction positive à l'algomètre : absence d'anesthésie
	Absence de réaction à l'algomètre : zone anesthésiée

### BILAN

L'anesthésie s'étend latéralement à gauche et à droite de la vulve sans dépasser la zone située à 20 cm de la vulve et correspondant à la limite entre les semi-tendineux et gluteobiceps. Le délai de mise en place augmente et la durée d'action diminue au fur et à mesure que l'on s'éloigne du plan médian.

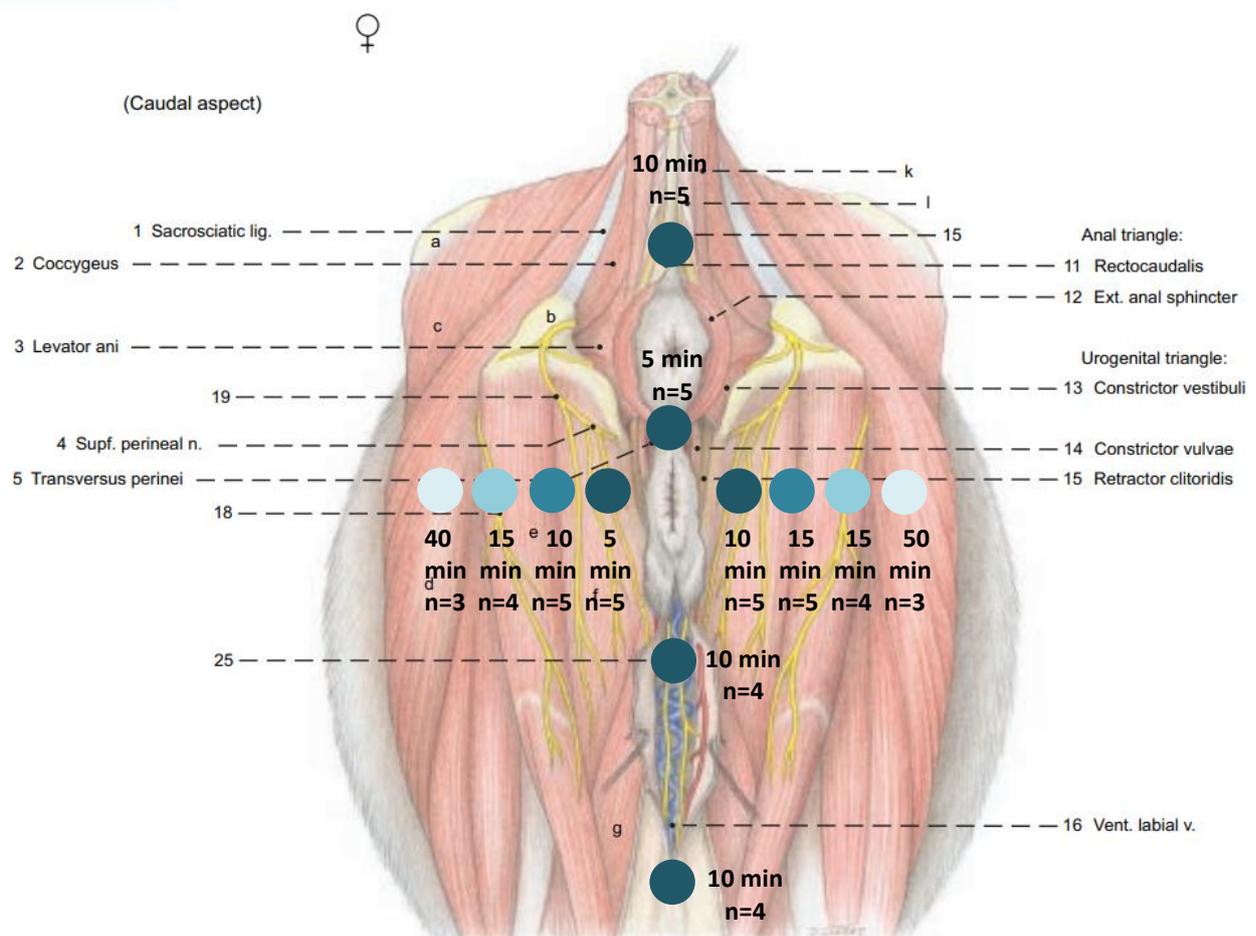
## 5. Vue d'ensemble de l'anesthésie obtenue avec 10 mL de procaine 4% adrénalinée administrée par voie péridurale

### 5.1. Description de l'étendue de l'anesthésie

Comme détaillé dans la partie précédente, le schéma suivant (figure 38) illustre le délai de mise en place médian pour chaque zone ainsi que le nombre de vaches sur lequel se base ce résultat. Une installation progressive de l'anesthésie a été observée au fur et à mesure de l'éloignement du plan sagittal.

Une légère asymétrie entre la gauche et la droite lors de l'installation de l'anesthésie a été mise en évidence. En effet, il semblerait que l'anesthésie sensitive débute plus précocement à gauche qu'à droite, sauf pour la zone située à 20 cm de la vulve.

#### Perineal region



(See pp. 85, 91)

#### Legend:

a Tuber coxae  
b Tuber ischiadicum  
c Gluteus medius  
c Retractor clitoridis

d Biceps femoris  
e Semitendinosus  
f Semimembranosus

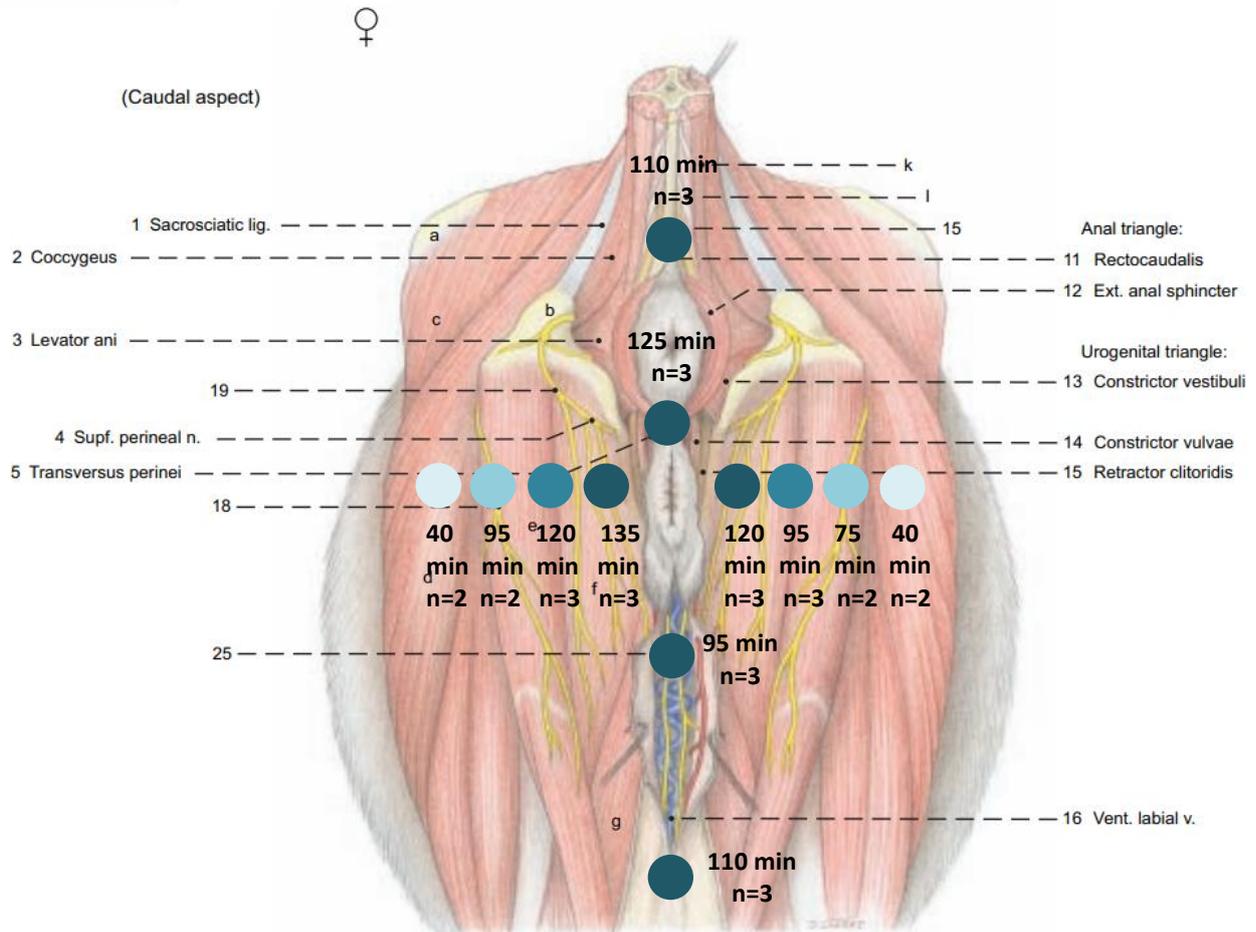
g Gracilis  
h Intertransversarii  
i Sacrocaudalis dors. med.

j Sacrocaudalis dors. lat.  
k Sacrocaudalis vent. lat.  
l Sacrocaudalis vent. med.

**Figure 38 : Médiane d'installation de l'anesthésie sensitive pour chaque zone testée lors d'une anesthésie péridurale avec 10 mL de procaine 4% adrénalinée**

Le second schéma (figure 39) rend compte de la durée médiane d'action pour chaque zone, durée qui réduit au fur et à mesure de la distance à la vulve. Tout comme pour le délai d'installation de l'anesthésie, il semblerait qu'il y ait aussi une asymétrie concernant la durée d'action. En effet, la durée d'action semble plus importante à gauche qu'à droite.

**Perineal region**



(See pp. 85, 91)

**Legend:**

- |                        |                   |                            |                            |
|------------------------|-------------------|----------------------------|----------------------------|
| a Tuber coxae          | d Biceps femoris  | g Gracilis                 | j Sacrocaudalis dors. lat. |
| b Tuber ischiadicum    | e Semitendinosus  | h Intertransversarii       | k Sacrocaudalis vent. lat. |
| c Gluteus medius       | f Semimembranosus | i Sacrocaudalis dors. med. | l Sacrocaudalis vent. med. |
| c Retractor clitoridis |                   |                            |                            |

**Figure 39 : Médiane des durées d'action de l'anesthésie sensitive pour chaque zone testée lors d'une anesthésie péridurale avec 10 mL de procaïne 4% adrénalinée**

**5.2. Mise en place et durée de l'effet pic d'anesthésie**

L'effet pic a été déterminé comme le moment de l'anesthésie pour lequel chaque vache a son maximum de zones anesthésiées (jusqu'à 15 cm de la vulve). Pour chaque vache, le délai ainsi que la durée de cet effet maximal de l'anesthésie ont été évalués comme le suggère le graphique suivant (figure 40). Les quatre bovins pour lesquels l'effet pic a pu être évalué ont montré des résultats similaires. La vache n°8024 a présenté un effet pic d'une durée plus courte et plus tardif que les trois autres bovins.

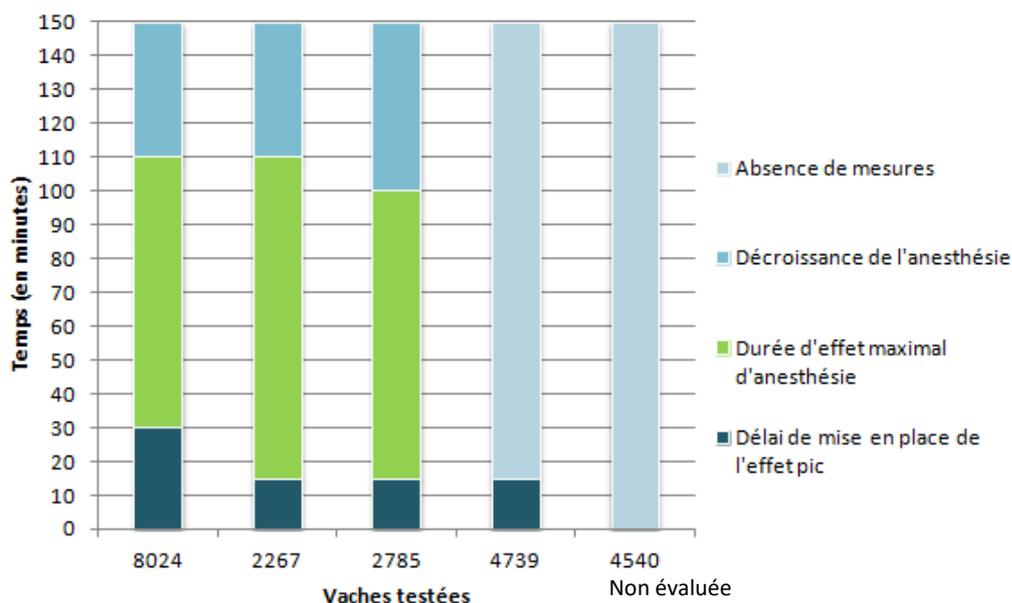


Figure 40 : Mise en place et durée individuelle de l'effet pic pour une anesthésie par voie péridurale avec 10 mL de procaine 4% adrénalinée

## 6. Suivi clinique après l'expérimentation

Un suivi a été réalisé dans les 24-48h suivant la réalisation des essais pour confirmer la disparition de la bouleture décrite chez plusieurs bovins lors de la remise dans la stabulation et vérifier le bon état général, la propreté de la zone d'injection ainsi que la reprise correcte des mouvements spontanés de la queue.

Ensuite, un second suivi a été réalisé environ une semaine après l'expérimentation pour évaluer les effets à moyen terme sur la fonction cardiovasculaire en vérifiant la présence de mouvements spontanés de la queue, le tonus de la queue ainsi que la palpation du pouls. L'absence de nécrose au niveau de la queue et de la zone d'injection a été vérifiée.

Ainsi, comme le montre le tableau XXXI, aucune anomalie n'a été mise en évidence avec le retour d'un tonus de la queue à son intensité initiale et une fréquence et palpation du pouls correctes.

Tableau XXXI : Description de l'évolution clinique des vaches ayant reçu 10 mL de procaine 4% adrénalinée

	8024	2267	2785	4739	4540
<b>Suivi 24-48h après l'injection péridurale</b>					
<b>Etat général</b>	Bon	Bon	Bon	Bon	Bon
<b>Bouleture</b>	Absente	Absente	Absente	Absente	Absente
<b>Zone d'injection</b>	Propre	Propre	Propre	Propre	Propre
<b>Mouvements spontanés de la queue</b>	Présents	Présents	Présents	Présents	Présents
<b>Suivi 1 semaine après l'injection péridurale</b>					
<b>Zone d'injection</b>	Propre	Propre	Propre	Propre	Propre
<b>Mouvements spontanés de la queue</b>	Présents	Présents	Présents	Présents	Présents
<b>Tonus de la queue (/5)</b>	3	4	5	3	3
<b>Palpation du pouls</b>	Normale	Normale	Normale	Normale	Normale
<b>Fréquence du pouls (pulsations par minute)</b>	52	60	52	56	62

## 7. Corrélation des résultats avec les paramètres physiques

Etant donné l'impact potentiel des caractéristiques physiques des bovins sur les résultats d'une anesthésie péridurale, il a été décidé de rechercher des corrélations entre ces paramètres (poids, NEC, âge, distance tuber-coxae – site d'injection, tonus de la queue) et les résultats obtenus. Les tendances observées seront décrites par la suite.

### 7.1. Corrélation entre le poids et le développement de l'ataxie

Lors de la réalisation des essais, un lien entre le poids de l'animal et le développement de l'ataxie semblait être présent. Pour la population testée, les doses de procaine testées variaient entre 0,39 mg/kg et 0,50 mg/kg. Le volume injecté étant le même quel que soit le poids, c'est-à-dire 10 mL de Pronestestic®, les vaches avec un poids plus faible ont reçu une dose de procaine et d'adrénaline proportionnellement plus élevée. Ainsi, l'hypothèse selon laquelle il y aurait un lien entre le poids et le développement de l'ataxie a été confirmée par les résultats obtenus. Au vu du faible nombre de cas testés, cela reste une tendance observée.

Le graphique suivant (figure 41) de l'ataxie en fonction du poids a été réalisé en calculant la valeur moyenne d'ataxie de chaque vache au cours de l'expérimentation. Le calcul de la valeur moyenne a été choisi, car il permettait de prendre en compte le niveau d'ataxie au cours du temps alors que la valeur maximale d'ataxie n'aurait pas été représentative de l'évolution au cours de l'expérimentation (figure 42). En effet, certaines vaches ont eu un score maximal de 3/3 sur une courte période par rapport à la vache n°4540 qui est restée à un score de 3/3 pendant la majorité du temps. Cependant, comme présenté dans la partie 5.1.2., les vaches ayant une moyenne d'ataxie autour de 1/3 ont aussi présenté des pics d'ataxie courts non visibles sur le graphique suivant.

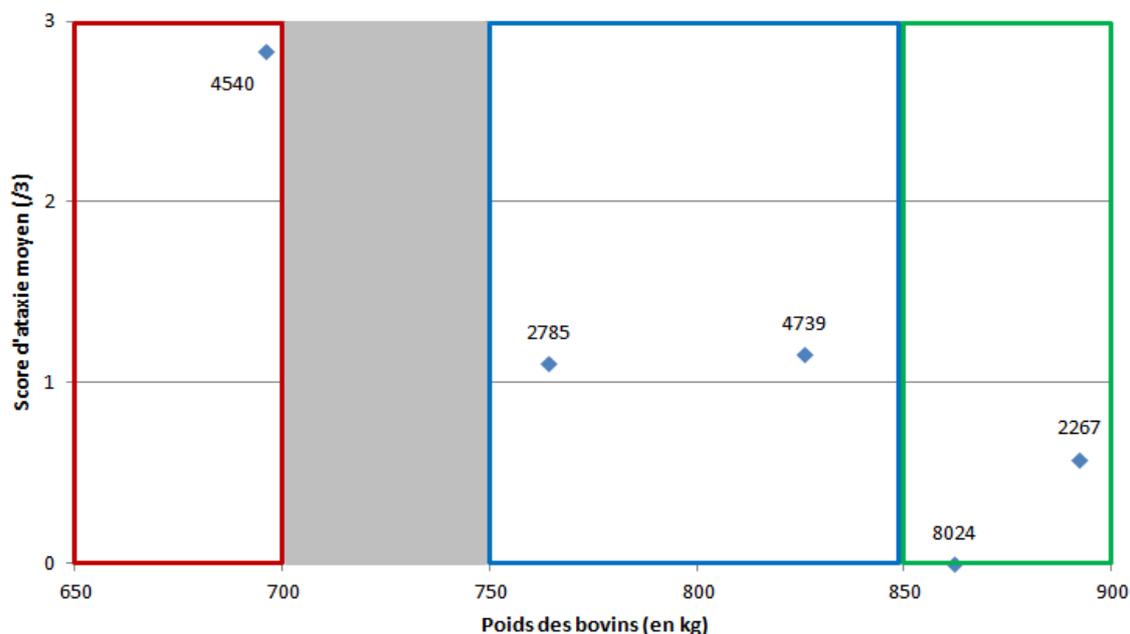
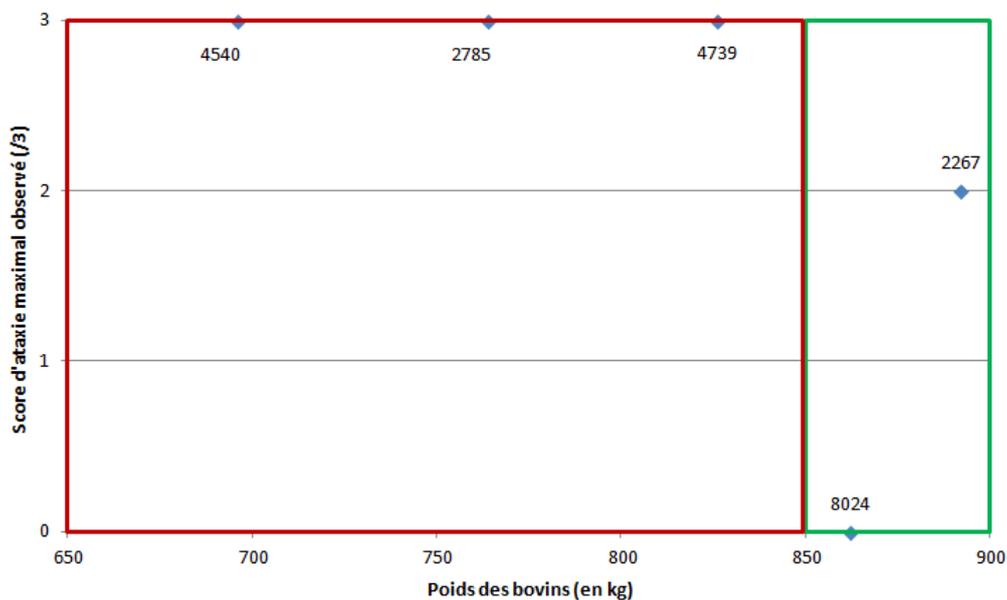


Figure 41 : Corrélation de l'ataxie moyenne en fonction du poids de chaque vache ayant reçu 10 mL de procaine 4% adrénalinée par voie péridurale



**Figure 42 : Corrélation de l'ataxie maximale en fonction du poids pour chaque vache ayant reçu 10 mL de procaïne 4% adrénalinée par voie péridurale**

Étant donné le faible effectif testé, il est impossible d'établir une corrélation entre le poids et l'ataxie, néanmoins il semblerait qu'une tendance se dessine comme le montre la figure 41. En effet, chez les bovins de plus de 850 kg, l'ataxie moyenne était faible (inférieure à 1). Entre 750 et 850 kg l'ataxie moyenne semble intermédiaire (entre 1 et 2), c'est-à-dire que les bovins ont tout de même présenté des pics d'ataxie sévère sur de courtes périodes. Concernant l'ataxie moyenne élevée (supérieure à 2), elle ne concernait qu'un seul bovin qui a chuté au cours de l'expérimentation et dont le poids était inférieur à 700 kg.

Comme visible entre 700 et 750 kg sur la figure 41, on observe un manque de données permettant d'affiner les gammes des poids en lien avec l'ataxie.

Il a été tenté d'établir un lien entre le poids, la NEC et l'ataxie, cependant, les NEC de la population d'étude étaient trop proches pour établir une corrélation.

## 7.2. Corrélation entre la PAM et le tonus initial de la queue

Une hypothèse a été émise concernant le lien entre les mesures de la PAM et le tonus initial de la queue. Ainsi, un graphique des valeurs individuelles de la PAM au cours du temps a été réalisé (figure 43) mais n'a pas permis de mettre en évidence de lien entre l'évolution des mesures de la PAM au cours du temps et le tonus initial de la queue.

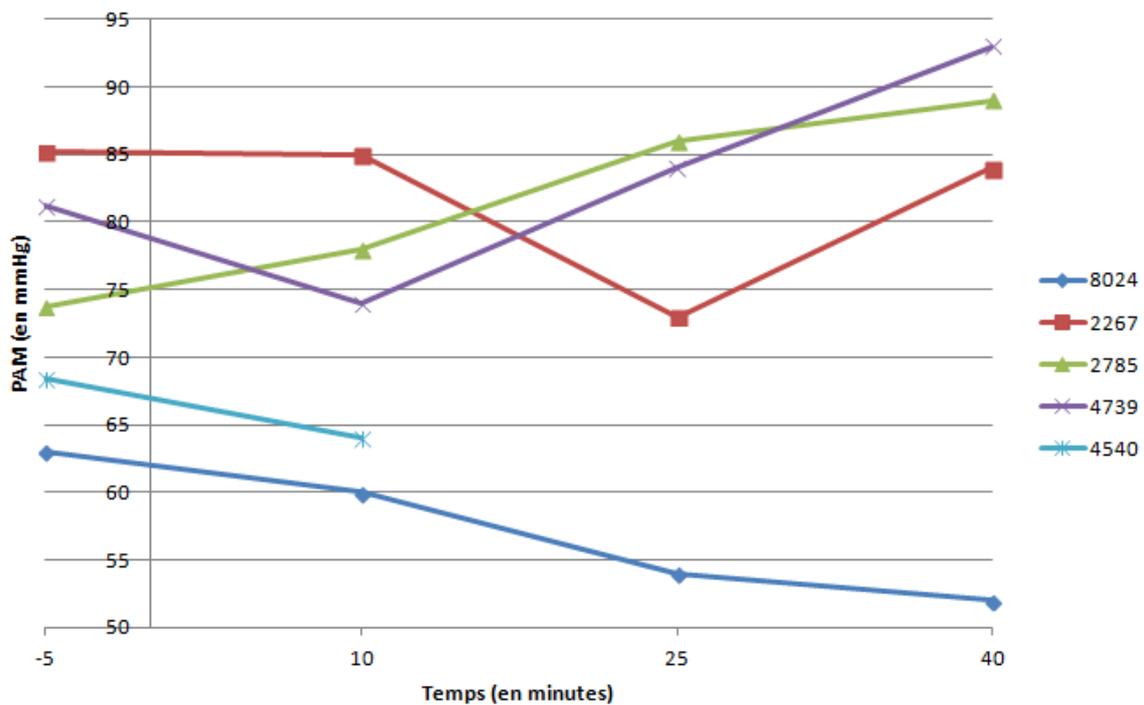


Figure 43 : Evolution de la PAM au cours du temps pour chaque vache ayant reçu 10 mL de procaïne 4% adrénalinée par voie périurale

Il semblerait seulement que les deux bovins ayant eu le tonus initial de la queue le plus élevé aient présenté une stabilité ou augmentation de la PAM au cours des 15 premières minutes alors que la PAM a diminué pour les trois autres bovins comme le montre le tableau XXXII des variations individuelles de la PAM 10 minutes après l'injection périurale.

Tableau XXXII : Comparaison individuelle des variations de la PAM 10 minutes après l'injection périurale de 10 mL de procaïne 4% adrénalinée par rapport au tonus initial de la queue

	8024	2267	2785	4739	4540
<b>Tonus initial (/5)</b>	3	4	5	3	3
<b>Variations de la PAM par rapport à la valeur initiale à 10 minutes (%)</b>	- 4,8	- 0,2	5,8	- 8,9	- 6,4

Néanmoins, cette observation initiale concernant le tonus initial de la queue n'a pas impacté les mesures de la PAM au cours du reste de l'expérimentation, car aucune tendance ne peut en être extraite.

### **BILAN**

Les résultats obtenus permettent d'établir un lien entre le poids des bovins et l'apparition de l'ataxie, le tout étant corrélé à la dose administrée. Il est difficile d'établir une corrélation entre l'évolution des mesures de la PAM et le tonus initial.

Les résultats de ces essais n'ont pas permis de mettre en évidence d'autres corrélations.

## IV. Discussion

Comme expliqué dans la partie précédente, les conclusions à tirer de cet essai pilote sont basées sur une description clinique des résultats obtenus. Ainsi, cette partie s'articule autour des résultats majeurs concernant la sécurité et l'efficacité du protocole.

### 1. Sécurité d'emploi du protocole

#### 1.1. Absence d'effets majeurs sur la vascularisation locale malgré l'administration d'adrénaline par voie péridurale

L'étude réalisée a montré un maintien de la pression artérielle mesurée via les relevés oscillométriques ainsi qu'un maintien de sa perception lors de la palpation du pouls et de son écoute au Doppler. L'injection péridurale ayant été réalisée à proximité de la queue, zone considérée comme ayant une vascularisation de type terminale, il a été choisi d'évaluer l'absence d'ischémie potentielle à cet endroit en s'intéressant à la pression artérielle ainsi qu'au pouls.

La prise de la pression artérielle a donc été réalisée au niveau de la base de la queue en regard de l'artère coccygienne médiane. Ce site de mesure était le site d'intérêt pour notre étude comme évoqué précédemment mais il constitue aussi l'endroit recommandé pour la prise de pression artérielle chez les bovins (Glen 1970). Peu de documentation concernant la prise de la pression artérielle est disponible chez les bovins. Néanmoins, les recommandations existantes conseillent de placer le brassard au niveau des premières vertèbres coccygiennes tout comme chez le cheval (Nout *et al.* 2002; Tearney *et al.* 2016).

Il a été observé que les valeurs des pressions artérielles mesurées étaient assez basses et ce avant même le début de l'expérimentation. La pression artérielle a été relevée à l'aide d'une méthode oscillométrique mesurant la PAM. Les valeurs des PAS et PAD ont quant à elles été calculées. L'appareil PetMAP II utilisé dans cette étude a été conçu pour une utilisation chez les chiens et chats. Ainsi, aucune information sur la précision et les biais des résultats obtenus lors d'utilisation chez les autres espèces n'est fournie par le fabricant. Une étude ayant comparé les mesures de pression artérielle invasive et oscillométrique chez le veau (Philippot 2015) a tout de même mis en évidence une précision des mesures correcte, c'est-à-dire inférieure à 15 mmHg (selon les recommandations de l'ACVIM) lors de prise de mesure au niveau de la queue. Cette étude a d'ailleurs montré de meilleurs résultats avec le brassard positionné sur la queue par rapport à l'avant-bras pour la méthode oscillométrique. Le site et la méthode de mesure étaient donc adéquats au vu de l'objectif retenu, c'est-à-dire que chaque bovin soit son propre témoin.

Concernant la palpation de l'intensité du pouls, il est important de noter qu'elle n'est pas un bon indicateur de la valeur de la pression artérielle (Kerleroux 2005). En effet, le pouls est le reflet d'un différentiel de pression entre les pressions systolique et diastolique, ne permettant ainsi pas de faire la différence entre une tension normale ou une hypotension par exemple. Dans notre cas, la palpation et l'écoute des pulsations de l'artère caudale nous ont seulement permis de valider la présence d'une circulation sanguine de manière qualitative.

Au vu du faible effectif testé, il est difficile d'extrapoler les tendances observées quant à la variation des pressions artérielles au cours de cette anesthésie. De plus, il a été montré que la

pression est un paramètre assez peu stable chez les bovins, comme mis en évidence par Aarnes *et al.* (2014). C'est aussi un paramètre qui varie en fonction des repas, via une augmentation de la perfusion des pré-estomacs au cours des 2-4 heures suivant un repas (Ruckebusch *et al.* 1991).

L'évaluation de la sécurité de l'utilisation de l'adrénaline par voie péridurale était l'un des objectifs principaux de cette étude. Ainsi, notre étude a montré qu'à la dose de 0,22 à 0,29 µg/kg, l'adrénaline administrée par voie péridurale ne présentait, sur les animaux étudiés, pas d'effets secondaires à court et moyen termes au vu du suivi réalisé une semaine après l'expérimentation. Ces résultats concordent donc avec les données de la littérature rapportant une utilisation fréquente de l'adrénaline par voies péridurale et sous-arachnoïdienne en médecine humaine, sans effets indésirables rapportés. Les doses d'adrénaline décrites lors d'administration péridurale ou sous-arachnoïdienne sont comprises entre 0,16 µg/kg et 60 µg/kg (tableau VI de la partie « bibliographie »). Ainsi, les doses testées se trouvent dans les valeurs basses décrites.

L'étude réalisée n'a pas mis en évidence d'hypotension due à l'adrénaline administrée par voie péridurale, car même si les valeurs de pressions étaient basses, elles l'étaient aussi avant l'injection péridurale. Les résultats concordent avec la méta-analyse de De Oliveira *et al.* (2012) rapportant une absence d'hypotension lors d'administration intrathécale à des doses supérieures à 100 µg, ce qui était notre cas dans cette étude où la dose totale administrée était de 360 µg.

Cette étude est la première concernant l'administration d'adrénaline par voie péridurale chez les bovins. Malgré le faible effectif testé, elle permet d'ouvrir la voie à l'administration d'adrénaline par voie péridurale chez les bovins sur le terrain. Comme peu d'anesthésiques locaux sont disponibles chez les bovins et que les vétérinaires ont souvent un seul produit à leur disposition, il serait intéressant de tester la sécurité d'utilisation de l'adrénaline dans d'autres voies d'administration. En effet, la voie sous-arachnoïdienne est fréquemment utilisée chez les veaux ou la voie intraveineuse pour la réalisation d'anesthésie sous garrot. Pour s'assurer de la sécurité d'utilisation de l'adrénaline par voie péridurale, des doses plus élevées d'adrénaline pourraient aussi être utilisées.

### **1.2. Forte ataxie lors d'administration de 10 mL de procaïne 4% adrénalinée**

Comme l'ont montré les résultats, une forte ataxie s'est développée à la dose de 10 mL de procaïne 4% adrénalinée administrée par voie péridurale. L'apparition de l'ataxie a été mise en lien avec le pic de l'effet anesthésique. De plus, un lien entre le poids et le développement de l'ataxie a été mis en évidence. Il a été choisi d'évaluer l'ataxie via une échelle semi-quantitative notée sur 3 adaptée d'après Lin *et al.* (1998).

L'ataxie a été plus importante qu'attendue. En effet une ataxie modérée à sévère a été rapportée dans l'étude sur la procaïne 2% (Touzot-Jourde *et al.* 2015) pour trois vaches sur quatre ayant reçu 15 mL de procaïne 2% par voie péridurale. Mais aucune ataxie n'avait été relevée aux doses de 5 et 10 mL. Dans notre étude, la procaïne utilisée est deux fois plus concentrée donc la dose de procaïne administrée avec 10 mL de Pronestesis<sup>®</sup> correspond aux dosages reçus par les bovins avec 15 mL de Procamidor<sup>®</sup> comme le montre le tableau XXXIII.

**Tableau XXXIII : Comparaison de l'ataxie en fonction des doses de procaïne administrées chez des bovins adultes**

	Procaïne 4% adrénalinée	Procaïne 2%		
<b>Volume administré (mL)</b>	10	5	10	15
<b>Effectif</b>	5	4	6	4
<b>Gamme de poids (kg)</b>	696 - 892	480 - 780		
<b>Dose de procaïne (mg/kg)</b>	0,39 - 0,50	0,11 - 0,18	0,22 - 0,36	0,33 - 0,54
<b>Effectif ataxique</b>	4/5	0/4	0/6	3/4

L'impossibilité de différencier les effets dus à une augmentation de la concentration en procaïne des effets dus à l'ajout d'adrénaline constitue une des limites de cette étude, néanmoins, cela ne faisait pas partie des attendus. Il serait possible d'étudier les effets de la procaïne 4% seule grâce à la présentation existant en Belgique par exemple. Il est donc possible que l'augmentation de la concentration de la procaïne et donc de sa dose administrée lors de notre étude soit à l'origine des effets secondaires observés. Mais, il est aussi possible que l'adrénaline ait potentialisé les effets de la procaïne en augmentant l'efficacité du bloc moteur responsable de l'ataxie et aurait ainsi provoqué le même résultat avec une dose de procaïne plus faible.

Les fibres nerveuses ne présentent pas toutes la même sensibilité aux anesthésiques locaux. Il semblerait donc qu'une modification de la concentration d'anesthésique administré puisse être à l'origine de l'installation différentielle entre blocs sensitif et moteur (Casati *et al.* 2005 ; Fournier *et al.* 2010; Ponrouch *et al.* 2010). Les fibres nerveuses sensibles (de faible diamètre et contenant peu de myéline) seraient les plus sensibles par rapport aux fibres motrices. Ainsi, une concentration élevée en procaïne ou un retard d'élimination provoqué par l'adrénaline pourrait être à l'origine de ce bloc moteur responsable de la perte d'équilibre observée.

Plusieurs études se sont intéressées au blocage des différentes fibres nerveuses et ont mis en évidence que l'augmentation de la concentration en anesthésique local permettait l'obtention d'un bloc plus complet, avec l'ajout d'un bloc moteur au bloc sensitif (Sinnott & Strichartz 2003). Néanmoins, malgré la théorie selon laquelle les fibres de faible diamètre et/ou non myélinisées seraient plus sensibles aux anesthésiques locaux, les études réalisées sur le sujet ne sont pas unanimes et montrent un faible blocage des fibres C (non myélinisées et sensorielles) par rapport aux autres fibres sensorielles (A $\delta$ ) et motrices (A $\alpha$ , A $\beta$ , A $\gamma$ ) (Gokin, Philip, Strichartz 2001).

L'installation d'un bloc moteur étant souvent considéré comme un effet indésirable comme cela a été le cas au cours de notre étude avec une forte ataxie observée, l'augmentation de la concentration d'un anesthésique local pourrait donc augmenter son risque de développement. Ainsi, il semblerait que si l'objectif est d'obtenir seulement un bloc sensitif, il faudrait privilégier un anesthésique local faiblement concentré.

Néanmoins, comme expliqué dans la partie bibliographique, le volume est aussi un facteur important dans le cas de l'anesthésie péridurale. Une étude visant à tester un volume plus faible que 10 mL de procaïne 4% adrénalinée serait donc intéressante pour palier à l'effet de la dose sur l'apparition d'un bloc moteur marqué.

L'étendue des poids des bovins de la population d'étude était assez large avec des poids allant de 696 kg à 892 kg. Même si quatre vaches sur cinq ont présenté de l'ataxie, le degré ainsi que le moment d'apparition étaient différents. Une gamme de poids étendue pourrait en être à l'origine comme l'ont suggéré les résultats étant donné que tous les bovins ont reçu le même volume. Le choix de tester un volume unique a été réalisé du fait que sur le terrain, les vétérinaires utilisent souvent le même volume, sans connaissance du poids réel du bovin à anesthésier.

Cette étude a donc montré que la dose de 10 mL en péridurale présente une trop forte ataxie pour être utilisée en pratique. Cette affirmation est d'autant plus vraie que la population d'étude n'est pas représentative des vaches laitières rencontrées dans les élevages au vu de leur poids et NEC très élevés. La population d'étude pourrait plutôt se rapprocher du gabarit de bovins allaitants. Il serait donc intéressant de réaliser une étude sur une population d'étude plus importante dont l'objectif serait de comparer plusieurs doses et déterminer la dose optimale à administrer par voie péridurale. Cette dose permettrait de trouver un compromis entre l'efficacité et la sécurité. Cette étude pourrait être réalisée en « cross over » avec une période de « wash-out » entre les essais.

Dans le cadre de l'amélioration de la sécurité de l'animal et de l'opérateur, il aurait pu être intéressant d'ajouter un tapis antidérapant dans le travail pour limiter le risque de chute lors de moments d'instabilité.

## 2. Efficacité du protocole

### 2.1. Absence d'amélioration du délai d'installation par rapport à la procaïne 2%

L'évaluation de la perte de sensibilité peut se faire de différentes manières. Dans cette étude il a été choisi de l'évaluer de manière semi-quantitative grâce à un algomètre de pression. C'est un appareil assez peu utilisé chez les bovins dont l'utilisation a tout de même fait ses preuves dans les études de Lecompte (2013) et Poirier (2016). D'autres méthodes, comme la réalisation de piqûres superficielles et profondes à l'aiguille (De Rossi *et al.* 2003; De Rossi *et al.* 2010; Grubb *et al.* 2002; Vesal *et al.* 2013) auraient pu être utilisées dans cette étude. Ce type de stimulation est fréquent mais peut engendrer des lésions surtout lors de stimulations répétées, ce qui est le cas pour notre étude et ne donne en plus qu'une réponse qualitative. Ainsi, ces méthodes de piqûres, qui n'entrent pas dans la démarche 3R (réduire, remplacer et raffiner) de l'expérimentation animale, n'ont pas été retenues pour notre étude.

L'évaluation de l'anesthésie via l'algomètre présente néanmoins des difficultés d'interprétation. En effet, selon Le Bars *et al.* (2001), une accoutumance de l'animal aux stimulations est possible, ainsi qu'une variabilité des résultats en fonction de l'opérateur. De plus, la précision n'est pas optimale et la sensibilité est variable. Nous avons donc tenté de réduire les inconvénients de cette méthode de mesure en se référant à un opérateur unique formé lors des essais pilotes et en réalisant les tests toujours dans le même ordre. Aucune accoutumance n'a été mise en évidence, cependant, les résultats sont parfois difficiles à interpréter. Une vache a présenté une certaine insensibilité aux différentes stimulations réalisées à l'algomètre et ce, avant même la réalisation de l'injection péridurale. Cette insensibilité altérant la qualité de l'interprétation des mesures n'a néanmoins pas posé de soucis, car c'est la vache qui a été exclue

de l'étude suite à une mauvaise qualité d'injection. Le Bars *et al.* (2001) ont aussi mis en évidence que l'application de plusieurs stimuli simultanés à des endroits différents pouvait induire un biais. Même si les stimulations réalisées étaient proches, aucune stimulation simultanée n'a été réalisée donc il est peu probable que ce biais s'applique.

Les observations faites lors de cette étude montrent que le bloc de la région périnéale se développe au cours des 10 premières minutes suivant l'injection péridurale. Ces résultats sont concordants avec l'étude menée sur l'administration péridurale de 10 mL de procaïne 2% (Touzot-Jourde *et al.* 2015). A volume égal, il semblerait donc que l'administration de procaïne deux fois plus concentrée ne permette pas une installation plus rapide du bloc sensoriel comme le montre la figure 44. Sur ce graphique, les données en rouge représentent les moyennes pour la procaïne 2% avec les valeurs extrêmes situées de part et d'autre. Les données en vert représentent les médianes d'installation pour la procaïne 4% adrénalinée étudiée ici. Il est difficile de comparer les valeurs médianes et moyennes qui n'ont pas la même signification malgré leur proximité. Les valeurs minimales sont très proches alors que l'écart est plus visible pour les délais d'installation maximaux.

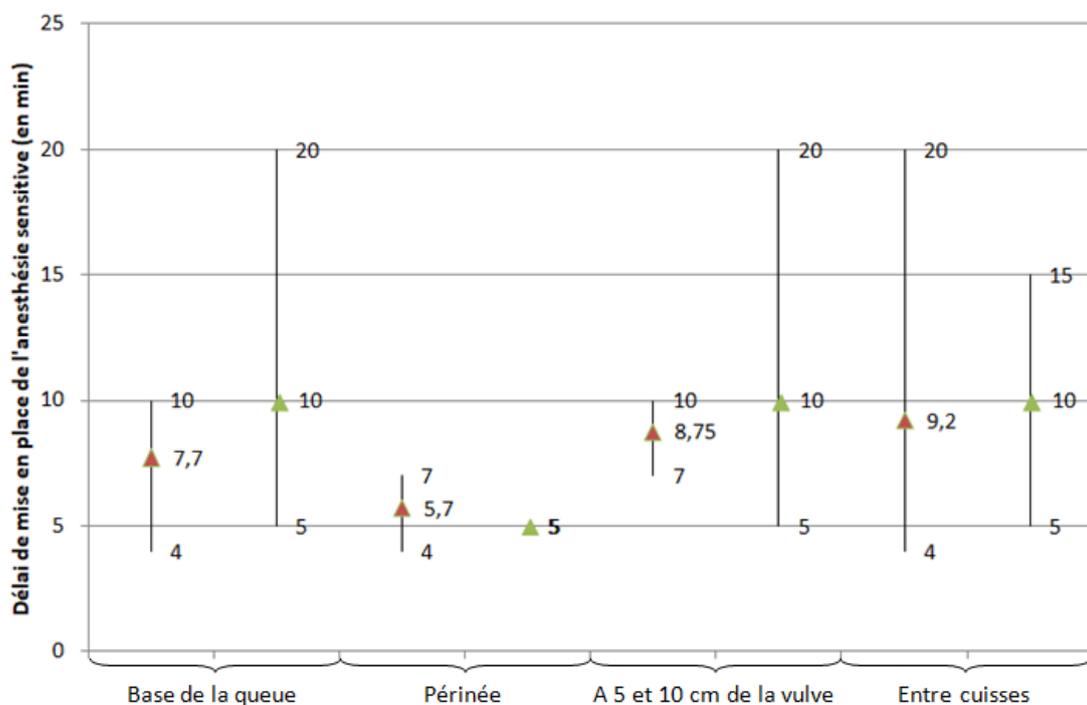


Figure 44 : Comparaison des délais d'installation (minutes) de l'anesthésie sensitive par zone lors d'administration de 10 mL de procaïne 2% (valeurs moyennes en rouge) et de procaïne 4% adrénalinée (valeurs médianes en vert) par voie péridurale

Si l'on compare les résultats obtenus avec les données disponibles concernant la lidocaïne, on peut conclure que le délai d'installation du bloc sensitif est légèrement plus long avec la procaïne qu'avec la lidocaïne, ce qui est en accord avec la bibliographie. En effet, le délai d'installation du bloc pour la lidocaïne se situe autour de cinq minutes (tableau IV de la partie « Bibliographie »).

Un décalage entre l'installation de l'anesthésie motrice et sensitive a été mis en évidence. En effet, les mouvements spontanés ont disparu dès la fin de l'injection péridurale et le tonus de la queue a commencé à diminuer dès 2 minutes après l'injection. Au contraire, il a été noté que l'anesthésie sensitive a commencé au plus tôt 5 minutes (en valeur médiane) après l'injection pour

seulement deux zones (périnée et à 5 cm de la vulve à gauche). La précision de notre étude est limitée par le fait que les mesures ont été prises toutes les cinq minutes jusqu'à trente minutes après l'injection. Ainsi, le décalage entre l'installation de l'anesthésie sensitive et motrice n'a pas pu être gradé plus précisément. Ces résultats sont concordants avec ceux de l'étude sur la procaine 2% (Touzot-Jourde *et al.* 2015).

Ainsi les résultats obtenus permettent de dire que la perte de motricité et de tonus de la queue n'est pas une information suffisante pour s'assurer de l'installation correcte de l'anesthésie sensitive. Il est donc nécessaire d'attendre une dizaine de minutes pour qu'elle soit efficace. En effet, même la vache exclue de l'étude pour mauvaise qualité d'injection a eu une perte de motricité, mais sans perte de sensibilité associée.

Il semblerait donc que l'augmentation du volume n'ait pas permis de réduire le délai d'installation de l'anesthésie sensitive contrairement à l'hypothèse émise à la suite des deux premiers essais pilotes. Néanmoins, ce délai reste compatible avec une utilisation sur le terrain en permettant au vétérinaire de préparer la suite de l'intervention en attendant la mise en place de l'anesthésie.

## 2.2. Augmentation de la durée d'action mais étendue du bloc similaire par rapport aux anesthésiques locaux disponibles

La durée du bloc sensitif a été évaluée grâce à l'algomètre de pression toutes les dix minutes à partir de trente après l'injection péridurale, ainsi la précision est assez faible concernant le retour de la sensibilité. De plus, la durée d'action n'a pu être évaluée que sur trois bovins comme expliqué dans la partie résultats impactant la fiabilité de nos résultats.

La durée du bloc sensitif semble augmentée dans le cas de l'utilisation de 10 mL de procaine 4% adrénalinée par rapport à l'utilisation de 5 mL de lidocaïne 2% qui semble durer entre 40 et 120 minutes (tableau IV de la partie « bibliographie »). Néanmoins, malgré une durée du bloc sensoriel individuel variable, la durée médiane semble tout de même prolongée lors d'injection de procaine 4% adrénalinée par rapport à la procaine 2%. En effet, la durée médiane d'anesthésie de l'aire périnéale est de 120 minutes, avec des valeurs comprises entre 75 et 145 minutes pour la procaine 4% adrénalinée alors qu'elle oscille entre 40 et 125 minutes pour la procaine 2% comme le suggère le tableau XXXIV.

**Tableau XXXIV : Comparaison des valeurs minimales et maximales des durées du bloc sensitif en fonction des zones et des molécules utilisées (en minutes) pour une injection péridurale**

Zones testées	Durées d'anesthésie sensitive min et max (min)	
	10 mL de Procaine 2%	10 mL de Procaine 4% adrénalinée
Base de la queue	65 - 86	75 - 110
Périnée	63 - 83	85 - 145
A 5 et 10 cm de la vulve	40 - 110	120 - 145
Entre cuisses	73 - 125	85 - 140

Les résultats obtenus révèlent aussi une légère asymétrie entre la gauche et la droite, une telle asymétrie a été rapportée lors de l'étude réalisée sur l'évaluation de la dose de procaine 2% à administrer par voie péridurale (Touzot-Jourde *et al.* 2015). La réalisation de l'injection par l'opérateur pourrait être une explication possible de cette observation.

L'étendue de l'anesthésie sensitive s'arrêtant à la limite entre les muscles semi-tendineux et glutéobiceps, on peut en déduire qu'une anesthésie péridurale réalisée avec 10 mL de Pronestisic® touche les racines spinales sensibles de S2 à S5. Il est néanmoins difficile de prédire si l'anesthésie sensitive des racines spinales peut être le reflet d'une anesthésie viscérale des organes innervés par ces nerfs. Peu d'études se sont penchées sur le sujet, une étude rétrospective en médecine humaine a mis en évidence une bonne valeur prédictive du succès du bloc viscéral chez des patients atteints de douleurs abdominales chroniques (Rizk *et al.* 2012).

Au vu du faible effectif utilisé, cette étude peut être considérée comme une étude pilote concernant la sécurité et l'efficacité de la procaine 4% adrénalinée. Il serait donc intéressant de réaliser une étude sur une population d'étude plus grande pour augmenter la précision des résultats mais aussi de tester cette anesthésie sur des animaux en ayant réellement besoin. De même, il serait possible d'adapter la dose au poids de l'animal, avec la limite de l'utilisation sur le terrain. Cela permettrait de voir s'il y a un impact des paramètres physiques tels que le poids ou la NEC sur l'efficacité de l'anesthésie.

## Conclusion

L'administration d'un volume de 10 mL de procaïne 4% adrénalinée (Pronestestic®) par voie péridurale caudale est trop élevée pour la réalisation d'interventions autour de l'aire périnéale en toute sécurité. A ce volume qui correspond à la dose recommandée pour la procaïne 2%, l'ataxie développée est trop importante pour assurer une stabilité du bovin debout et donc une sécurité de l'opérateur.

Cette étude pilote a mis en évidence une absence d'effet notable de l'adrénaline administrée par voie péridurale sur la vascularisation locale, caractérisée par le maintien d'une pression artérielle au niveau de l'artère coccygienne médiane. Ces résultats confirment l'utilisation possible de l'adrénaline au sein de l'espace péridural.

L'augmentation de la concentration en procaïne ainsi que l'ajout d'adrénaline n'ont pas permis l'amélioration du délai d'installation ni de l'étendue de l'anesthésie sensitive. Néanmoins, une augmentation de la durée d'action a été notée. Ces résultats sont donc compatibles avec une utilisation sur le terrain pour l'anesthésie de la zone périnéale.

L'ensemble de ces résultats montre que la procaïne 4% adrénalinée pourrait être une bonne alternative à l'utilisation de la lidocaïne sur le terrain. Cependant, les résultats obtenus mériteraient d'être confirmés par une étude sur un effectif plus important et de tester l'efficacité de volumes plus faibles pour réduire les effets secondaires et voir si une adaptation au poids est possible. De même, l'impact de l'adrénaline administrée par d'autres voies (sous-arachnoïdienne, intraveineuse) devrait être étudié pour sécuriser son utilisation sur le terrain.

## Bibliographie

**AARNES, T. K., HUBBELL, J. A., LERCHE, P. et BEDNARSKI, R. M., 2014.** Comparison of invasive and oscillometric blood pressure measurement techniques in anesthetized sheep, goats, and cattle. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. mars 2014. Vol. 41, n° 2, pp. 174-185. DOI 10.1111/vaa.12101.

**ABBOUD, T. K., SHEIK-OL-ESLAM, A., YANAGI, T., MURAKAWA, K., COSTANDI, J., ZAKARIAN, M., HOFFMAN, D. et HAROUTUNIAN, S., 1985.** Safety and efficacy of epinephrine added to bupivacaine for lumbar epidural analgesia in obstetrics. *Anesthesia and Analgesia*. juin 1985. Vol. 64, n° 6, pp. 585-591.

**ABUKAWA, Y., KAKIBANA, M., HIROKI, K., SUGAWARA, K. et OZAKI, M., 2015.** Changes of epidural blood flow after epidural administration of epinephrine in young rats. LONNQVIST, P. A. (éd.), *Pediatric Anesthesia*. novembre 2015. Vol. 25, n° 11, pp. 1158-1161. DOI 10.1111/pan.12737.

**AGRIDEA, 2006.** Notation de l'état corporel des bovins laitiers - Body Condition Scoring (BCS). *Adapté d'après Elanco Animal Health, 1997.* [en ligne]. 2006. Disponible à l'adresse : [https://www.bioaktuell.ch/fileadmin/documents/bafr/production-animale/bovins/elevage-bovin/17-5.6.1-3\\_notation\\_etat\\_corporel\\_BCS\\_avril\\_2006.pdf](https://www.bioaktuell.ch/fileadmin/documents/bafr/production-animale/bovins/elevage-bovin/17-5.6.1-3_notation_etat_corporel_BCS_avril_2006.pdf)

**AMIOT, J., 2023.** Premiers retours sur un nouvel anesthésique local longue durée d'action à base de procaine et d'adrénaline. *Le Dépeche Vétérinaire* [en ligne]. 8 mars 2023. N° 1655. Disponible à l'adresse : [https://www.depecheveterinaire.com/premiers-retours-sur-un-nouvel-anesthésique-local-longue-duree-d-action-a-base-de-procaine-et-d-adrenaline\\_679750873A6BA869.html](https://www.depecheveterinaire.com/premiers-retours-sur-un-nouvel-anesthésique-local-longue-duree-d-action-a-base-de-procaine-et-d-adrenaline_679750873A6BA869.html)

**ANMV, 2013.** Résumé des caractéristiques du produit : PROCAMIDOR. *IRCP-ANMV-ANSES* [en ligne]. 2013. [Consulté le 3 avril 2024]. Disponible à l'adresse : <https://www.ircp.anmv.anses.fr/rcp.aspx?NomMedicament=PROCAMIDOR+SOLUTION+INJECTABLE>

**ANMV, 2021.** Résumé des caractéristiques du produit : PRONESTESIC. *IRCP-ANMV-ANSES* [en ligne]. 2021. [Consulté le 3 avril 2024]. Disponible à l'adresse : <https://www.ircp.anmv.anses.fr/rcp.aspx?NomMedicament=PRONESTESIC+34%2C65+MG%2FML+%2F+0%2C02+MG%2FML+SOLUTION+INJECTABLE+POUR+CHEVAUX+BOVINS+PORCINS+ET+OVINS>

**ARAÚJO, M. A., ALBUQUERQUE, V. B., DESCHK, M., SANTOS, G., RODRIGUES, C. A., OLIVA, V. N. et SANTOS, P. S., 2012.** Cardiopulmonary and analgesic effects of caudal epidurally administered ropivacaine in cattle. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. juillet 2012. Vol. 39, n° 4, pp. 409-413. DOI 10.1111/j.1467-2995.2012.00726.x.

**ASLAM, R. D., LIEW, J. et BESI, E., 2023.** Is 1:1000 adrenaline as a topical haemostat an effective alternative to control bleeding in dentistry and oral surgery? *British Dental Journal*. 14 juillet 2023. Vol. 235, n° 1, pp. 29-34. DOI 10.1038/s41415-023-6010-7.

**AXELROD, E. H., ALEXANDER, G. D., BROWN, M. et SCHORK, M. A., 1998.** Procaine spinal anesthesia: a pilot study of the incidence of transient neurologic symptoms. *Journal of Clinical Anesthesia*. août 1998. Vol. 10, n° 5, pp. 404-409. DOI 10.1016/S0952-8180(98)00055-5.

**AYCOCK, B. G., HAWTOF, D. B. et MOODY, S. B., 1989.** Treatment of Peripheral Ischemia Secondary to Lidocaine Containing Epinephrine: *Annals of Plastic Surgery*. juillet 1989. Vol. 23, n° 1, pp. 27-30. DOI 10.1097/00000637-198907000-00005.

**BAZIN, S., 1984.** Grille de notation de l'état d'engraissement des vaches Pie-Noires. 1984. Institut de l'Élevage Bovin.

- BERGERON, L., GIRARD, M., DROLET, P., GRENIER, Y., LE TRUONG, H. H. et BOUCHER, C., 1999.** Spinal procaine with and without epinephrine and its relation to transient radicular irritation. *Canadian Journal of Anesthesia*. septembre 1999. Vol. 46, n° 9, pp. 846-849. DOI 10.1007/BF03012973.
- BERMAN, M. L. et MURRAY, W. J., 1972.** Effect of intrathecal epinephrine on rabbit spinal cord. *Anesthesia and Analgesia*. 1972. Vol. 51, n° 3, pp. 383-386.
- BERNARDS, C. M. et KOPACZ, D. J., 1999.** Effect of Epinephrine on Lidocaine Clearance In Vivo. *Anesthesiology*. 1 octobre 1999. Vol. 91, n° 4, pp. 962-962. DOI 10.1097/00000542-199910000-00015.
- BERNARDS, C. M., SHEN, D. D., STERLING, E. S., ADKINS, J. E., RISLER, L., PHILLIPS, B. et UMMENHOFER, W., 2003.** Epidural, Cerebrospinal Fluid, and Plasma Pharmacokinetics of Epidural Opioids (Part 2). *Anesthesiology*. 1 août 2003. Vol. 99, n° 2, pp. 466-475. DOI 10.1097/00000542-200308000-00030.
- BIGHAM, A. S., HABIBIAN, S., GHASEMIAN, F. et LAYEGHI, S., 2010.** Caudal epidural injection of lidocaine, tramadol, and lidocaine–tramadol for epidural anesthesia in cattle. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. octobre 2010. Vol. 33, n° 5, pp. 439-443. DOI 10.1111/j.1365-2885.2010.01158.x.
- BONICA, J. J., AKAMATSU, T. J., BERGES, P. U., MORIKAWA, K. et KENNEDY, W. F., 1971.** Circulatory Effects of Peridural Block. *Anesthesiology*. 1 juin 1971. Vol. 34, n° 6, pp. 514-522. DOI 10.1097/00000542-197106000-00007.
- BRUDAS, K. D., HABEL, R. E., WUNSCH, A. et BUDA, S., 2011.** *Bovine Anatomy : An Illustrated Text*. First Edition. Hannover (Germany) : Schlutersche.
- CARON, J. P. et LEBLANC, P. H., 1989.** Caudal epidural analgesia in cattle using xylazine. *Canadian Journal of Veterinary Research = Revue Canadienne De Recherche Veterinaire*. octobre 1989. Vol. 53, n° 4, pp. 486-489.
- CASATI, A., VINCIGUERRA, F., SANTORSOLA, R., ALDEGHERI, G., PUTZU, M., FANELLI, G., 2005.** Sciatic nerve block with 0.5% levobupivacaine, 0.75% levobupivacaine or 0.75% ropivacaine: a double-blind, randomized comparison. *European Journal of Anaesthesiology*. Juin 2005. Vol. 22, n° 6, pp. 452-456. DOI 10.1017/S0265021505000773.
- COLLINS, J. G., KITAHATA, L. M., MATSUMOTO, M., HOMMA, E. et SUZUKAWA, M., 1984.** Spinally Administered Epinephrine Suppresses Noxiously Evoked Activity of WDR Neurons in the Dorsal Horn of the Spinal Cord. *Anesthesiology*. 1 avril 1984. Vol. 60, n° 4, pp. 269-275. DOI 10.1097/00000542-198404000-00001.
- COX, B., DURIEUX, M. E. et MARCUS, M. A. E., 2003.** Toxicity of local anaesthetics. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*. mars 2003. Vol. 17, n° 1, pp. 111-136. DOI 10.1053/bean.2003.0275.
- CURATOLO, M., PETERSEN-FELIX, S., ARENDT-NIELSEN, L. et ZBINDEN, A. M., 1997.** Epidural Epinephrine and Clonidine. *Anesthesiology*. 1 octobre 1997. Vol. 87, n° 4, pp. 785-794. DOI 10.1097/00000542-199710000-00011.
- DALAL, R. et GRUJIC, D., 2023.** Epinephrine - StatPearls. *NCBI* [en ligne]. 1 mai 2023. [Consulté le 23 avril 2024]. Disponible à l'adresse : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482160/>
- DAVID, P., 2016.** Modélisation de la distribution de l'anesthésie sous-arachnoïdienne lombosacrée chez le veau : comparaison de deux volumes par examens myélographique et post-partum. *Thèse de doctorat vétérinaire, Faculté de Médecine, Nantes, Oniris : Ecole Nationale Vétérinaire, Agroalimentaire et de l'Alimentation Nantes Atlantique, 2016, 117 p.*

- DE OLIVEIRA, G. S., BALLIU, B., NADER, A. et MCCARTHY, R. J., 2012.** Dose-Ranging Effects of Intrathecal Epinephrine on Anesthesia/Analgesia: A Meta-Analysis and Metaregression of Randomized Controlled Trials. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*. 2012. Vol. 37, n° 4, pp. 423-432. DOI 10.1097/AAP.0b013e318251fce1.
- DE ROSSI, R., BUCKER, G. V. et VARELA, J. V., 2003.** Perineal analgesic actions of epidural clonidine in cattle. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. avril 2003. Vol. 30, n° 2, pp. 63-70. DOI 10.1046/j.1467-2995.2003.00089.x.
- DEHGHANI, S. N. et BIGHAM, A. S., 2009.** Comparison of caudal epidural anesthesia by use of lidocaine versus a lidocaine–magnesium sulfate combination in cattle. *American Journal of Veterinary Research*. février 2009. Vol. 70, n° 2, pp. 194-197. DOI 10.2460/ajvr.70.2.194.
- DEROSSI, R., ZANENGA, N. F., ALVES, O. D., CARNEIRO, R. P. B., OSSUNA, M. R. et JORGE, T. P., 2010.** Effects of caudal epidural ketamine and/or lidocaine on heifers during reproductive procedures: A preliminary study. *The Veterinary Journal*. septembre 2010. Vol. 185, n° 3, pp. 344-346. DOI 10.1016/j.tvjl.2009.06.029.
- DILLENSEGER, J. P., 2017.** 2: Colonne vertébrale/Moelle spinale | Medicine Key. [en ligne]. 9 juillet 2017. [Consulté le 11 avril 2024]. Disponible à l'adresse : <https://clemedicine.com/2-colonne-vertebralemoelle-spinale/>
- DOHI, S., TAKESHIMA, R. et NAITO, H., 1987.** Spinal cord blood flow during spinal anesthesia in dogs: the effects of tetracaine, epinephrine, acute blood loss, and hypercapnia. *Anesthesia and Analgesia*. juillet 1987. Vol. 66, n° 7, pp. 599-606.
- EDMONDSON, M. A., 2016.** Local, Regional, and Spinal Anesthesia in Ruminants. *The Veterinary Clinics of North America. Food Animal Practice*. novembre 2016. Vol. 32, n° 3, pp. 535-552. DOI 10.1016/j.cvfa.2016.05.015.
- EGGLESTON, S. T. et LUSH, L. W., 1996.** Understanding Allergic Reactions to Local Anesthetics. *Annals of Pharmacotherapy*. juillet 1996. Vol. 30, n° 7-8, pp. 851-857. DOI 10.1177/106002809603000724.
- EMEA, 1998.** *Committee for veterinary medical products : procaine. Summary report. EMEA/MRL/217/97-FINAL*. janvier 1998. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products-Veterinary Medicines Evaluation Unit.
- FERGUSON, J. D., GALLIGAN, D. T. et THOMSEN, N., 1994.** Principal Descriptors of Body Condition Score in Holstein Cows. *Journal of Dairy Science*. septembre 1994. Vol. 77, n° 9, pp. 2695-2703. DOI 10.3168/jds.S0022-0302(94)77212-X.
- FISCHBACH, H., WELCH, H., KING, E. Q., LEVINE, J., PRICE, C. W. et RANDALL, W. A., 1949.** Procaine Penicillin and Sulfonamide Antagonism. *Journal of the American Pharmaceutical Association (Scientific ed.)*. octobre 1949. Vol. 38, n° 10, pp. 544-546. DOI 10.1002/jps.3030381005.
- FOURNIER., R., FAUST., A., CHASSOT, O., GAMULIN, Z., 2010.** Levobupivacaine 0.5% Provides Longer Analgesia After Sciatic Nerve Block Using the Labat Approach Than the Same Dose of Ropivacaine in Foot and Ankle Surgery. *Anesthesia & Analgesia*. Mai 2010. Vol. 110, n° 5, pp. 1486-1489. DOI 10.1213/ANE.0b013e3181d3e80b.
- FRANZ, D. N. et PERRY, R. S., 1974.** Mechanisms for differential block among single myelinated and non-myelinated axons by procaine. *The Journal of Physiology*. janvier 1974. Vol. 236, n° 1, pp. 193-210. DOI 10.1113/jphysiol.1974.sp010430.

- GALESNE, J., 2013.** Evaluation d'un protocole de rachianesthésie utilisable chez le veau lors d'interventions chirurgicale concernant la zone ombilicale. *Thèse de doctorat vétérinaire, Faculté de médecine, Nantes. Oniris : Ecole Nationale Vétérinaire, Agroalimentaire et de l'Alimentation Nantes Atlantique, 2013, 128 p.*
- GLEN, J., 1970.** Indirect blood pressure measurement in anaesthetised animals. *Veterinary Record.* 19 septembre 1970. Vol. 87, n° 12, pp. 349-354. DOI 10.1136/vr.87.12.349.
- GOGNY, M. et DESFONTIS, J. C., 2020.** Eléments de pharmacologie générale : interférences avec les transmissions adrénergiques et cholinergiques. 1<sup>ère</sup> édition 1998, n° 12, pp. 6-9.
- GOKIN, A. P., PHILIP, B., STRICHARTZ, G. R., 2001.** Preferential block of small myelinated sensory and motor fibers by lidocaine. *Anesthesiology.* 1 septembre 2001. Vol. 95, n° 6, pp. 1441-1454. DOI 10.1097/00000542-200112000-00025.
- GRUBB, T. L., RIEBOLD, T. W., CRISMAN, R. O. et LAMB, L. D., 2002.** Comparison of lidocaine, xylazine, and lidocaine-xylazine for caudal epidural analgesia in cattle. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia.* avril 2002. Vol. 29, n° 2, pp. 64-68. DOI 10.1046/j.1467-2995.2001.00068.x.
- GUATTEO, R. et HOLOPHERNE, D., 2006.** Anesthésie des bovins. Editions du Point Vétérinaire. Carnet clinique.
- GURBET, A., TURKER, G., KOSE, D. O. et UCKUNKAYA, N., 2005.** Intrathecal epinephrine in combined spinal-epidural analgesia for labor: dose-response relationship for epinephrine added to a local anesthetic-opioid combination. *International Journal of Obstetric Anesthesia.* avril 2005. Vol. 14, n° 2, pp. 121-125. DOI 10.1016/j.ijoa.2004.12.002.
- Haidl, F., TRONSTAD, C., ROSSELAND, L. A. et DAHL, V., 2021.** Maternal haemodynamics during labour epidural analgesia with and without adrenaline. *Scandinavian Journal of Pain.* 26 octobre 2021. Vol. 21, n° 4, pp. 680-687. DOI 10.1515/sjpain-2020-0176.
- HALL, L. W., CLARKE, K. W. et TRIM, C. M., 2001.** Anaesthesia of cattle. In : *Veterinary Anaesthesia* [en ligne]. Elsevier. pp. 315-339. [Consulté le 2 juillet 2024]. ISBN 978-0-7020-2035-3. Disponible à l'adresse : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780702020353500139>
- HASHIMOTO, K., HAMPL, K. F., NAKAMURA, Y., BOLLEN, A. W., FEINER, J. et DRASNER, K., 2001.** Epinephrine Increases the Neurotoxic Potential of Intrathecally Administered Lidocaine in the Rat. *Anesthesiology.* 1 mai 2001. Vol. 94, n° 5, pp. 876-881. DOI 10.1097/00000542-200105000-00028.
- HODGSON, P., 2000.** Procaine compared with lidocaine for incidence of transient neurologic symptoms\*1. *Regional Anesthesia and Pain Medicine.* juin 2000. Vol. 25, n° 3, pp. 218-222. DOI 10.1016/S1098-7339(00)90001-4.
- HONG, I. S., MOONTASRI, N. J. et RATLIFF, D. F., 2021.** Epinephrine-Containing Digital Nerve Block: A Case of Digital Tip Necrosis Leading to Amputation in a Patient With No Known Vascular, Rheumatologic, or Smoking History. *Journal of Hand Surgery Global Online.* juillet 2021. Vol. 3, n° 4, pp. 215-217. DOI 10.1016/j.jhsg.2021.03.005.
- HOOGENBOOM, R. L. A. P., ZUIDEMA, T., ESSERS, M., VAN VUUREN, A. M., P. G., V. W., VAN EIJKEREN, J. C. H., MENGELERS, M. J. B., ZEILMAKER, M. J. et BULDER, A. S., 2015.** Concentrations of dimethylaniline and other metabolites in milk and tissues of dairy cows treated with lidocaine. *Food Additives & Contaminants: Part A.* 3 août 2015. Vol. 32, n° 8, pp. 1256-1264. DOI 10.1080/19440049.2015.1064172.

- HØY, K., HANSEN, E. S., HE, S. Z., SØBALLE, K., HENRIKSEN, T. B., KJØLSETH, D., HJORTDAL, V. et BÜNGER, C., 1994.** Regional Blood Flow, Plasma Volume, and Vascular Permeability in the Spinal Cord, the Dural Sac, and Lumbar Nerve Roots: *SPINE*. décembre 1994. Vol. 19, n° 24, pp. 2804-2811. DOI 10.1097/00007632-199412150-00013.
- IWAI, A., MONAFO, W. W. et ELIASSON, S. G., 1991.** Effect of adrenalectomy or sympathectomy on spinal cord blood flow in hypothermic rats. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 1 mars 1991. Vol. 260, n° 3, pp. H827-H831. DOI 10.1152/ajpheart.1991.260.3.H827.
- JACKSON, P. G.G. et COCKCROFT, P. D., 2002.** *Clinical Examination of Farm Animals* [en ligne]. 1. Wiley. [Consulté le 18 juin 2024]. ISBN 978-0-632-05706-1. Disponible à l'adresse : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/9780470752425>
- KASABA, T., ONIZUKA, S. et TAKASAKI, M., 2003.** Procaine and Mepivacaine Have Less Toxicity In Vitro Than Other Clinically Used Local Anesthetics: *Anesthesia & Analgesia*. juillet 2003. pp. 85-90. DOI 10.1213/01.ANE.0000065905.88771.0D.
- KERLEROUX, M., 2005.** Etude bibliographique de l'hypertension artérielle canine. *Thèse de doctorat vétérinaire. Ecole Nationale Vétérinaire de Nantes*. 2005.
- KING, H. K. et WOOTEN, D. J., 1995.** Effects of drug dose, volume, and concentration on spinal anesthesia with isobaric tetracaine. *Regional Anesthesia*. 1995. Vol. 20, n° 1, pp. 45-49.
- KO, J. C. H., ALTHOUSE, G. C., HOPKINS, S. M., JACKSON, L. L., EVANS, L. E. et SMITH, R. P., 1989.** Effects of epidural administration of xylazine or lidocaine on bovine uterine motility and perineal analgesia. *Theriogenology*. novembre 1989. Vol. 32, n° 5, pp. 779-786. DOI 10.1016/0093-691X(89)90466-4.
- KOMATSU, T., TAKENAMI, T., NARA, Y., YAGISHITA, S., KURASHIGE, C., OKAMOTO, H. et YAGO, K., 2013.** Epinephrine Administered With Lidocaine Solution Does Not Worsen Intrathecal Lidocaine Neurotoxicity in Rats: *Regional Anesthesia and Pain Medicine*. 2013. Vol. 38, n° 2, pp. 140-144. DOI 10.1097/AAP.0b013e318279499d.
- KOZODY, R., ONG, B., PALAHNIUK, R. J., WADE, J. G., CUMMING, M. O. et PUCCI, W. R., 1985.** Subarachnoid bupivacaine decreases spinal cord blood flow in dogs. *Canadian Anaesthetists' Society Journal*. mai 1985. Vol. 32, n° 3, pp. 216-222. DOI 10.1007/BF03015129.
- KOZODY, R., PALAHNIUK, R. J., WADE, J. G., CUMMING, M. O. et PUCCI, W. R., 1984.** The effect of subarachnoid epinephrine and phenylephrine on spinal cord blood flow. *Canadian Anaesthetists' Society Journal*. septembre 1984. Vol. 31, n° 5, pp. 503-508. DOI 10.1007/BF03009534.
- KRISTENSEN, J. D., KARLSTEN, R. et GORDH, T., 1998.** Spinal cord blood flow after intrathecal injection of ropivacaine and bupivacaine with or without epinephrine in rats. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. juillet 1998. Vol. 42, n° 6, pp. 685-690. DOI 10.1111/j.1399-6576.1998.tb05302.x.
- KRUNIC, A. L., WANG, L. C., SOLTANI, K., WEITZUL, S. et TAYLOR, R. S., 2004.** Digital anesthesia with epinephrine: An old myth revisited. *Journal of the American Academy of Dermatology*. novembre 2004. Vol. 51, n° 5, pp. 755-759. DOI 10.1016/j.jaad.2004.05.028.
- LE BARS, D., GOZARIU, M. et CADDEN, S. W., 2001.** Animal models of nociception. *Pharmacological Reviews*. décembre 2001. Vol. 53, n° 4, pp. 597-652.
- LE TRUONG, H. H., GIRARD, Michel, DROLET, P., GRENIER, Y., BOUCHER, C. et BERGERON, L., 2001.** Spinal anesthesia: a comparison of procaine and lidocaine. *Canadian Journal of Anesthesia*. mai 2001. Vol. 48, n° 5, pp. 470-473. DOI 10.1007/BF03028311.

- LECOMPTE, T., 2013.** Effets comparés de l'administration par voie péridurale de la xylazine et de la détomidine chez la vache laitière. *Thèse de doctorat vétérinaire, Faculté de Médecine, Nantes. Oniris : Ecole Nationale Vétérinaire, Agroalimentaire et de l'Alimentation Nantes Atlantique, 152 p.*
- LEICHT, C. H. et CARLSON, S. A., 1986.** Prolongation of lidocaine spinal anesthesia with epinephrine and phenylephrine. *Anesthesia and Analgesia*. avril 1986. Vol. 65, n° 4, pp. 365-369.
- LIGUORI, G. A., ZAYAS, V. M. et CHISHOLM, M. F., 1998.** Transient Neurologic Symptoms after Spinal Anesthesia with Mepivacaine and Lidocaine. *Anesthesiology*. 1 mars 1998. Vol. 88, n° 3, pp. 619-623. DOI 10.1097/00000542-199803000-00010.
- LIN, H. C., TRACHTE, E. A., DEGRAVES, F. J., RODGERSON, D. H., STEISS, J. E. et CARSON, R. L., 1998.** Evaluation of analgesia induced by epidural administration of medetomidine to cows. *American Journal of Veterinary Research*. février 1998. Vol. 59, n° 2, pp. 162-167.
- MAZE, M. et TRANQUILLI, W., 1991.** Alpha-2 adrenoceptor agonists: defining the role in clinical anesthesia. *Anesthesiology*. mars 1991. Vol. 74, n° 3, pp. 581-605.
- MAZY, A., ELMAADAWY, A. A., SERRY, M. et KASSEM, M., 2019.** High-volume, multilevel local anesthetics–epinephrine infiltration in kyphoscoliosis surgery: Blood conservation. *Anesthesia: Essays and Researches*. 2019. Vol. 13, n° 3, pp. 405. DOI 10.4103/aer.AER\_89\_19.
- MILLER, J., JAMES, W. D. et COTSARLIS, G., 1997.** Epinephrine-induced ischemia. *International Journal of Dermatology*. septembre 1997. Vol. 36, n° 9, pp. 719-719. DOI 10.1111/j.1365-4362.1997.tb03132.x.
- MOL, C. J. et GAVER, J., 1992.** A 39-year-old nurse with accidental discharge of an epinephrine autoinjector into the left index finger. *Journal of Emergency Nursing*. août 1992. Vol. 18, n° 4, pp. 306-307.
- MOORE, P. A. et HERSH, E. V., 2010.** Local Anesthetics: Pharmacology and Toxicity. *Dental Clinics of North America*. octobre 2010. Vol. 54, n° 4, pp. 587-599. DOI 10.1016/j.cden.2010.06.015.
- NAKAI, K., ITAKURA, T., NAKA, Y., NAKAKITA, K., KAMEI, I., IMAI, H., YOKOTE, H. et KOMAI, N., 1986.** The distribution of adrenergic receptors in cerebral blood vessels: an autoradiographic study. *Brain Research*. août 1986. Vol. 381, n° 1, pp. 148-152. DOI 10.1016/0006-8993(86)90703-1.
- NEAL, J., 2003.** Effects of epinephrine in local anesthetics on the central and peripheral nervous systems: Neurotoxicity and neural blood flow. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*. mars 2003. Vol. 28, n° 2, pp. 124-134. DOI 10.1053/rapm.2003.50024.
- NOUT, Y. S., CORLEY, K. T. T., DONALDSON, L. L. et FURR, M. O., 2002.** Indirect oscillometric and direct blood pressure measurements in anesthetized and conscious neonatal foals. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*. juin 2002. Vol. 12, n° 2, pp. 75-80. DOI 10.1046/j.1435-6935.2002.00027.x.
- NUKINA, I. et LABELLA, F. S., 1987.** Agonist-Induced Regulation of Adrenoceptor Subtypes in Cerebral Cortical Slices. *Journal of Neurochemistry*. août 1987. Vol. 49, n° 2, pp. 389-392. DOI 10.1111/j.1471-4159.1987.tb02877.x.
- OKA, S., MATSUMOTO, M., OHTAKE, K., KIYOSHIMA, T., NAKAKIMURA, K. et SAKABE, T., 2001.** The Addition of Epinephrine to Tetracaine Injected Intrathecally Sustains an Increase in Glutamate Concentrations in the Cerebrospinal Fluid and Worsens Neuronal Injury. *Anesthesia & Analgesia*. octobre 2001. Vol. 93, n° 4, pp. 1050-1057. DOI 10.1097/00000539-200110000-00051.
- OKUTOMI, T., MINAKAWA, M. et HOKA, S., 1999.** Saline volume and local anesthetic concentration modify the spread of epidural anesthesia. *Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie*. octobre 1999. Vol. 46, n° 10, pp. 930-934. DOI 10.1007/BF03013126.

**OKUTOMI, T., MOCHIZUKI, J., AMANO, K. et DATTA, S., 2003.** The effect of intrathecal epinephrine on epidural infused analgesics during labor. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*. mars 2003. Vol. 28, n° 2, pp. 108-112. DOI 10.1053/rapm.2003.50026.

**PARKE, W. W., WHALEN, J. L., BUNGER, P. C. et SETTLES, H. E., 1995.** Intimal Musculature of the Lower Anterior Spinal Artery: *Spine*. octobre 1995. Vol. 20, n° 19, pp. 2073-2079. DOI 10.1097/00007632-199510000-00001.

**PELEMAN, J. R., TARWADE, P., HAN, X., PENNING, D. H. et CRAIG, J. R., 2021.** Hemodynamic Changes with 1:1000 Epinephrine on Wrung-Out Pledgets Before and During Sinus Surgery. *Annals of Otolaryngology & Laryngology*. mai 2021. Vol. 130, n° 5, pp. 490- 496. DOI 10.1177/0003489420959107.

**PERKINS, J., 2015.** Local anesthetic agents: Mechanism of action. *Clinical Gate* [en ligne]. 7 février 2015. [Consulté le 30 juin 2024]. Disponible à l'adresse : <https://clinicalgate.com/local-anesthetic-agents-mechanism-of-action/>

**PHILIPPOT, R., 2015.** Evaluation de la mesure de la pression artérielle par oscillométrie chez le veau lors de la rachianesthésie. *Thèse de doctorat vétérinaire, Faculté de Médecine, Nantes. Oniris : Ecole Nationale Vétérinaire, Agroalimentaire et de l'Alimentation Nantes Atlantique*. 134p.

**POIRIER, E., 2016.** Evaluation de la procaine 2% pour l'anesthésie péridurale caudale haute chez la vache adulte de type laitière. *Thèse de doctorat vétérinaire, Faculté de Médecine, Nantes. Oniris : Ecole Nationale Vétérinaire, Agroalimentaire et de l'Alimentation Nantes Atlantique*. 163p.

**PONROUCH, M., BOUIC, N., BRINGUIER, S., BIBOULET, P., CHOQUET, O., KASSIM, M., BERNARD, N., CAPDEVILA, X., 2010.** *Anesthesia & Analgesia*. avril 2010. Vol. 111, n° 4, pp. 1059-1064. DOI 10.1213/ANE.0b013e3181eb6372.

**PORTER, S. S., ALBIN, M. S., WATSON, W. A., BUNEGIN, L. et PANTOJA, G., 1985.** Spinal Cord and Cerebral Blood Flow Responses to Subarachnoid Injection of Local Anesthetics with and without Epinephrine. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. avril 1985. Vol. 29, n° 3, pp. 330-338. DOI 10.1111/j.1399-6576.1985.tb02210.x.

**PROCAINE HCL 4 % + ADRENALINE - VMD | VetCompendium**, [sans date]. [en ligne]. [Consulté le 1 juillet 2024]. Disponible à l'adresse : <https://www.vetcompendium.be/fr/node/3858>

**PROCAINE HYDROCHLORIDE 4% - VMD | VetCompendium**, [sans date]. [en ligne]. [Consulté le 1 juillet 2024]. Disponible à l'adresse : <https://www.vetcompendium.be/fr/node/3856>

**PRODIVET PHARMACEUTICALS** : Prodivet pharmaceuticals, [sans date]. [en ligne]. [Consulté le 1 juillet 2024]. Disponible à l'adresse : <https://www.prodivet.com/fr-BE/Produits/Medicaments-veterinaires/Sedatifs-et-Analgesiques/PROCAINE-HCl-4-ADRENALINE-PRODIVET>

**RATAJCZAK-ENSELME, M., ESTEBE, J. P., ROSE, F. X., WODEY, E., MALINOVSKY, J. M., CHEVANNE, F., DOLLO, G., ECOFFEY, C. et LE CORRE, P., 2007.** Effect of epinephrine on epidural, intrathecal, and plasma pharmacokinetics of ropivacaine and bupivacaine in sheep. *British Journal of Anaesthesia*. décembre 2007. Vol. 99, n° 6, pp. 881-890. DOI 10.1093/bja/aem291.

**RAYMOND, S. A., STEFFENSEN, S. C., GUGINO, L. D. et STRICHARTZ, G. R., 1989.** The role of length of nerve exposed to local anesthetics in impulse blocking action. *Anesthesia and Analgesia*. mai 1989. Vol. 68, n° 5, pp. 563-570.

**RÈGLEMENT UE 2019/6, 2018.** Règlement UE 2019/6 - Article 115 : Temps d'attente pour les médicaments utilisés en dehors des termes de l'autorisation de mise sur le marché chez les espèces animales productrices d'aliments. 11 décembre 2018.

- RÈGLEMENT UE 2010/37, 2009.** *Tableau 1 : substances autorisées. Annexe du règlement (UE) n°37/2010 de la commission du 22/12/2009. Mise à jour du 22/04/2022.* 22 décembre 2009.
- RIZK, M. K., TOLBA, R., KAPURAL, L., MITCHELL, J., LOPEZ, R., MAHBOOBI, R., VROOMAN, B. et MEKHAIL, N., 2012.** Differential Epidural Block Predicts the Success of Visceral Block in Patients with Chronic Visceral Abdominal Pain. *Pain Practice*. novembre 2012. Vol. 12, n° 8, pp. 595-601. DOI 10.1111/j.1533-2500.2012.00548.x.
- RUCKEBUSCH, Y., PHANEUF, L. P. et DUNLOP, R., 1991.** *Physiology of small and large animals*. C.-B. Decker. ISBN 1-55664-136-2.
- SAKLAD, M., 1941.** Grading of patients for surgical procedures. *Anesthesiology*. 1 mai 1941. Vol. 2, n° 3, pp. 281-284. DOI 10.1097/00000542-194105000-00004.
- SALEVSKY, F. C., WHALLEY, D. G., KALANT, D. et CRAWHALL, J., 1990.** Epidural epinephrine and the systemic circulation during peripheral vascular surgery. *Canadian Journal of Anaesthesia*. mars 1990. Vol. 37, n° 2, pp. 160-165. DOI 10.1007/BF03005463.
- SCHNABL, S. M., HERRMANN, N., WILDER, D., BREUNINGER, H. et HÄFNER, H. M., 2014.** Clinical Results for use of local anesthesia with epinephrine in penile nerve block. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. avril 2014. Vol. 12, n° 4, pp. 332-339. DOI 10.1111/ddg.12287.
- SINNOTT, C. J., COGSWELL, L. P., JOHNSON, A. et STRICHARTZ, G. R., 2003.** On the Mechanism by Which Epinephrine Potentiates Lidocaine's Peripheral Nerve Block. *Anesthesiology*. 1 janvier 2003. Vol. 98, n° 1, pp. 181-188. DOI 10.1097/00000542-200301000-00028.
- SINNOTT, C. et STRICHARTZ, G. R., 2003.** Levobupivacaine versus ropivacaine for sciatic nerve block in the rat. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*. Août 2003. Vol. 28, n° 4, pp. 294-303. DOI 10.1016/S1098-7339(03)00188-3.
- SKARDA, R. T., 1996.** Local and Regional Anesthesia in Ruminants and Swine. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*. novembre 1996. Vol. 12, n° 3, pp. 579-626. DOI 10.1016/S0749-0720(15)30390-X.
- STEWART, J. M., MUNOZ, J. et WELDON, A., 2002.** Clinical and Physiological Effects of an Acute  $\alpha$ -1 Adrenergic Agonist and a  $\beta$ -1 Adrenergic Antagonist in Chronic Orthostatic Intolerance. *Circulation*. 3 décembre 2002. Vol. 106, n° 23, pp. 2946-2954. DOI 10.1161/01.CIR.0000040999.00692.F3.
- TAKENAMI, T., WANG, G., NARA, Y., FUKUSHIMA, S., YAGISHITA, S., HIRUMA, H., KAWAKAMI, T. et OKAMOTO, H., 2012.** Intrathecally administered ropivacaine is less neurotoxic than procaine, bupivacaine, and levobupivacaine in a rat spinal model. *Can J Anesth/J Can Anesth* (2012) 59:456–465. Canada, 15 février 2012.
- TEARNEY, C. C., GUEDES, A. G. P. et BROSANAN, R. J., 2016.** Equivalence between invasive and oscillometric blood pressures at different anatomic locations in healthy normotensive anaesthetised horses. *Equine Veterinary Journal*. mai 2016. Vol. 48, n° 3, pp. 357-361. DOI 10.1111/evj.12443.
- TERP, P., 1949.** Hydrolysis of Procaine in Aqueous Buffer Solutions. *Acta Pharmacologica et Toxicologica*. octobre 1949. Vol. 5, n° 4, pp. 353-362. DOI 10.1111/j.1600-0773.1949.tb03399.x.
- THOMSON, C. J., LALONDE, D. H., DENKLER, K. A. et FEICHT, A. J., 2007.** A Critical Look at the Evidence for and against Elective Epinephrine Use in the Finger: *Plastic and Reconstructive Surgery*. janvier 2007. Vol. 119, n° 1, pp. 260-266. DOI 10.1097/01.prs.0000237039.71227.11.

- THUESEN, L. R. et FRIIS, C., 2012.** *In vitro metabolism of lidocaine in pig, cattle and rat. Poster presentation EAVPT Congress 2012, The Netherlands.* 2012.
- TOUZOT-JOURDE, G., 2015.** Anesthésie péridurale caudale chez la vache : comment adapter sa pratique à l'utilisation de la procaine. *Le Point Vétérinaire.* octobre 2015. N° 359, pp. 66-69.
- TRANQUILLI, W. J., THURMON, J. C., GRIMM, K. A. et LUMB, W. V. (éd.), 2007.** *Lumb & Jones' veterinary anesthesia and analgesia.* 4th ed. Ames, Iowa : Blackwell Pub. ISBN 978-0-7817-5471-2. SF914 .L82 2007
- URBAIN, B. et MUÑOZ MADERO, C., 2015.** *CVMP assessment report regarding the request for an opinion under Article 30(3) of Regulation (EC) No 726/2004 : In relation to the potential risk for the consumer resulting from the use of lidocaine in food producing species.* 10 avril 2015.
- URI, J. et ADLER, P., 1950.** The disintegration of procaine solutions. *Current Researches in Anesthesia & Analgesia.* 1950. Vol. 29, n° 4, pp. 229-234.
- VAN ZUNDERT, A. A., GROULS, R. J., KORSTEN, H. H. et LAMBERT, D. H., 1996.** Spinal anesthesia. Volume or concentration--what matters? *Regional Anesthesia.* 1996. Vol. 21, n° 2, pp. 112-118.
- VESAL, N., AHMADI, M., FOROUD, M. et IMANI, H., 2013.** Caudal epidural anti-nociception using lidocaine, bupivacaine or their combination in cows undergoing reproductive procedures. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia.* mai 2013. Vol. 40, n° 3, pp. 328-332. DOI 10.1111/vaa.12000.
- VESIN, L., 2015.** Evaluation de la procaine 2% pour la rachianesthésie dans le cadre de chirurgies de l'ombilic chez le veau. *Thèse de doctorat vétérinaire, Faculté de Médecine, Nantes, Oniris : Ecole Nationale de Vétérinaire, Agroalimentaire et de l'Alimentation Nantes Atlantique, 2015, 134 p.* 2015.
- WEINSCHENK, S., MERGENTHALER, C., ARMSTRONG, C., GÖLLNER, R., HOLLMANN, M. W. et STROWITZKI, T., 2017.** Local Anesthetics, Procaine, Lidocaine, and Mepivacaine Show Vasodilatation but No Type 1 Allergy: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *BioMed Research International.* 2017. Vol. 2017, pp. 1-9. DOI 10.1155/2017/9804693.
- YIM, M. T., AHMED, O. G. et TAKASHIMA, M., 2017.** Evaluating real-time effects of topical 1:1000 epinephrine in endoscopic sinus and skull-base surgery on hemodynamic parameters through intraoperative arterial line monitoring. *International Forum of Allergy & Rhinology.* novembre 2017. Vol. 7, n° 11, pp. 1065-1069. DOI 10.1002/alr.22012.

## Annexes

Annexe 1 : Tableau de relevé des paramètres au cours de l'expérimentation

<b>Péridurale de Procaïne sur modèle bovin</b>															Date : / /				
Vache n° :		Poids vif : kg		NEC : /5		ASA :		Longueur lombaires-sacrum : cm				Périmètre thoracique : cm							
EXAMEN CLINIQUE		EG :		FC : bpm		FR : mpm		T° : °C		Hydratation :		Muqueuses : TRC :		FRum : /5 min					
NOTATION LOCOMOTION		Statique : 0 1 2				Dynamique : 0 1 2 3				Ataxie : 0 1 2 3									
INJECTION		Molécules :			Site :		Volume : mL		Heure : h		Qualité :								
T E M P S (min)	Motricité queue (-/+ / +++ / ++++)		Sensibilité à l'algomètre (N)											Ataxie	Petmap ou Doppler				
			Base queue	Péri-née	Entre cuisses (plan sagittal)	A gauche de la vulve (cm)					A droite de la vulve (cm)					Mamelle	FC	Pression artérielle (mmHg)	
	5	10				15	20	RM	5	10	15	20	RM		PAS			PAD	PAM
-5																			
0																			
5																			
10																			
15																			
20																			
25																			
30																			
40																			
50																			

Annexe 2 : Tableau des résultats obtenus pour l'essai pilote à 5 mL de procaine 4% adrénalinée administrée par voie périurale chez la vache n°4249

Temps (min)	Motricité queue (/5)		Ataxie	Base queue	Périnée	Entre cuisses	Distance à gauche de la vulve (cm)					Distance à droite de la vulve (cm)					Fréq pouls	PAS	PAD	PAM
	Tonus	Mvts spon					5	10	15	20	RM	5	10	15	20	RM				
-5	5	5	0	3,70	2,80	7,38	4,00						2,80				50	144	78	102
5	3	0	0	5,40	6,23	5,00	7,60						20,00				49	118	69	84
10	3	0	0			5,60		13,00								3,00				
15	0	0	0			9,00			8,20							2,00	51	122	57	83
25	0	0	0								5,00				6,30	73	131	65	83	
45	0	0	0								3,00				3,20	48	120	62	83	
65	0	0	0								4,00				5,00					
75	0	0	0								3,60				4,40					
90	1	0	0								3,50				2,80					

Réaction positive à l'algomètre  
 Absence de réaction à l'algomètre

Annexe 3 : Tableau des résultats obtenus pour la vache n°8024 ayant reçu 10 mL de procaine 4% adrénalinée par voie périurale

Temps (min)	Ataxie (/3)	Motricité queue (/5)		Base queue	Périnée	Entre cuisses	Distance à gauche de la vulve (cm)				Distance à droite de la vulve (cm)				Mamelle
		Tonus	Mvts spon				5	10	15	20	5	10	15	20	
-5	0	3	5	1,69	1,34	1,09	1,53	1,72			1,18	1,60		4,17	
5	0	2	0	2,94	4,11	3,87	5,27	7,20			14,28	2,52		3,06	
10	0	1	0	2,15	7,98	12,83	7,33	15,20	0,69		5,20	6,20	2,12	1,37	
15	0	1	0	NM											
20	0	1	0	6,13	10,54	7,65	7,70	14,35	14,21		14,36	14,78	2,59	13,86	
25	0	0	0	14,00	14,00	2,19	7,23	17,06	9,31		10,20	13,63	3,23	5,46	
30	0	0	0	6,63	15,83	5,40	17,22	16,60	6,63		14,46	15,86	8,59	5,19	
40	0	0	0	12,42	13,69	12,36	13,75	15,23	19,08	1,41	16,27	14,69	2,29	3,13	
50	0	0	0	6,44	14,41	6,30	14,60	19,32	7,15		13,59	18,52	7,58	6,79	
60	0	1	0	12,32	9,97	7,48	13,83	14,32	7,83		14,23	15,88	7,96	2,98	
70	0	1	0	11,82	8,70	6,40	12,03	13,01	7,40		12,30	13,20	6,20	3,01	
80	0	1	0	11,68	10,08	14,10	12,79	13,49	11,48		11,52	12,40	12,57	5,89	
90	0	2	0	15,49	13,39	5,44	15,32	12,00	17,34		12,84	16,26	17,82	4,02	
100	0	2	0	13,28	16,98	5,55	13,29	13,20	12,44		12,18	13,28	8,48	2,99	
110	0	2	0	12,80	11,28	5,37	12,98	14,86	13,52	6,64	14,30	16,52	4,09	1,99	
120	0	2	0	15,34	11,44	4,82	15,42	14,30	17,76		17,32	9,53		6,23	
130	0	2	0	12,32	12,18	9,77	15,50	11,77			11,50	9,61		6,95	
140	0	2	0	9,09	5,51	4,53	11,35	14,20			8,07	15,05		5,83	
150	0	2	0	5,45	4,32	7,33	7,42	3,42			6,64	7,09		10,58	
170	0	3	3												

Réaction positive à l'algomètre  
 Absence de réaction à l'algomètre

Annexe 4 : Tableau des résultats obtenus pour la vache n°2267 ayant reçu 10 mL de procaïne 4% adrénalinée par voie péridurale

Temps (min)	Ataxie (/3)	Motricité queue (/5)		Base queue	Périnée	Entre cuisses	Distance à gauche de la vulve (cm)				Distance à droite de la vulve (cm)				Mamelle
		Tonus	Mvts spon				5	10	15	20	5	10	15	20	
-5	0	4	3	3,39	2,15	2,18	8,00	12,24			6,80	8,66			2,52
5	0	2	0	11,03	12,61	8,45	14,15	18,42	14,69	12,21	18,72	10,80	11,48		9,42
10	0	1	0	11,93	15,03	18,30	18,52	18,72	19,20	14,72	18,61	17,79	14,75	4,11	10,85
15	0	0	0	13,84	12,39	15,96	14,46	16,29	18,93	17,69	18,69	16,69	18,56	12,08	13,11
20	0	0	0	11,88	14,80	16,83	15,33	17,30	16,64	15,90	18,63	15,89	17,22	14,06	11,53
25	0	0	0	11,38	12,02	14,89	19,34	17,38	19,32	14,14	16,80	18,08	17,68	11,97	12,23
30	0	0	0	13,15	12,16	14,79	18,23	19,16	19,82	17,36	15,53	16,38	16,53	20,11	11,89
40	0	0	0	13,08	10,28	12,51	11,61	17,08	15,28	14,03	17,29	15,75	14,72	16,03	11,18
50	2	0	0	13,22	13,60	11,17	16,55	19,00	19,01	17,04	18,43	19,34	15,77	18,11	13,51
60	2	0	0	14,38	11,50	16,65	19,16	18,11	15,69	14,26	16,09	17,51	14,12	16,01	11,08
70	2	0	0	12,30	9,06	13,92	19,38	18,94	17,41	17,91	13,80	18,90	17,16	16,75	15,67
80	2	0	0	13,86	10,89	12,80	15,72	18,01	16,20	15,43	14,53	16,92	15,26	15,62	12,33
90	2	0	0	11,22	13,01	17,28	16,00	19,43	16,44	15,17	13,43	18,88	16,11	19,74	10,36
100	2	1	0	13,26	10,25	13,53	15,95	17,24	13,21	12,82	12,64	12,72	16,09	13,77	11,97
110	2	1	0	12,11	9,36	12,98	16,58	15,17	15,20	12,04	15,74	13,73	14,89	14,20	12,07
120	2	1	0	13,10	14,02	11,13	12,63	14,14	7,83	6,96	16,47	13,43	14,30	13,36	9,98
130	2	1	0	16,08	10,59	15,11	16,73	19,29	15,62	10,23	12,33	11,19	15,66	11,16	11,90
140	2	1	0	13,43	11,09	14,43	18,97	10,52	12,10		16,58	18,54	12,84	11,42	11,12
150	2	1	0	12,52	12,03	13,32	17,60	11,03	12,22		15,02	17,32	10,54	8,60	12,02

Réaction positive à l'algomètre  
 Absence de réaction à l'algomètre

Annexe 5 : Tableau des résultats obtenus pour la vache n°2785 ayant reçu 10 mL de procaïne 4% adrénalinée par voie périurale

Temps (min)	Ataxie (/3)	Motricité queue (/5)		Base queue	Périnée	Entre cuisses	Distance à gauche de la vulve (cm)				Distance à droite de la vulve (cm)				Mamelle
		Tonus	Mvts spon				5	10	15	20	5	10	15	20	
-5	0	5	5	2,57	2,16	2,30	2,39					3,10			5,75
5	0	3	0	19,48	11,24	19,29	14,56	5,93				12,48	6,99		7,36
10	3	0	0	16,39	12,36	14,21	13,24	8,73	6,67		13,55	14,80	6,87		6,22
15	3	0	0	9,87	14,26	13,21	12,45	14,26	18,24	17,25	18,23	17,26	16,15	13,23	5,87
20	2	0	0												
25	2	0	0	7,82	13,35	13,27	12,07	20,44	14,75	14,98	12,70	15,42	13,62	4,40	7,33
30	2	0	0	11,11	13,53	13,63	16,94	15,79	16,04	16,57	14,75	11,10	11,17		8,66
40	2	0	0	15,11	11,33	12,15	20,79	15,55	13,08	14,84	10,39	14,91	15,61	5,26	9,20
50	2	0	0	10,45	9,63	11,26	15,62	14,64	12,82	15,69	13,30	15,92	15,35	12,33	7,68
60	1	0	0	11,69	8,47	13,95	15,62	14,70	12,74	14,15	14,12	12,44	14,20	15,42	11,96
70	1	0	0	13,83	11,87	16,86	9,42	18,75	12,46	13,98	10,04	12,73	12,95	10,78	10,86
80	1	0	0	9,80	12,06	12,76	13,98	15,94	15,26	14,12	10,15	11,61	15,39	7,04	15,54
90	1	0	0	10,80	10,02	12,43	11,35	17,12	15,98	11,34	11,22	16,84	13,26	4,11	12,93
100	1	0	0	11,03	10,92	14,88	16,03	16,79	13,50	19,16	12,54	15,30	10,02	2,31	10,61
110	0	0	0	14,70	14,02	10,52	11,81	15,08	16,09	10,57	13,41	15,41	7,40		8,15
120	0	1	0	11,26	9,76	8,20	14,64	19,75	15,72	9,82	12,03	17,05	8,33		5,07
130	0	1	0	10,52	9,42	12,50	11,67	14,07	11,62	4,30	11,41	16,46			10,65
140	0	1	0	4,31	4,35	13,40	14,22	14,88	7,65		7,96	10,20	11,95		10,02
150	0	2	0	3,32	3,63	9,77	9,63				5,44				7,86

Réaction positive à l'algomètre  
 Absence de réaction à l'algomètre

Annexe 6 : Tableau des résultats obtenus pour la vache n°4739 ayant reçu 10 mL de procaïne 4% adrénalinée par voie péridurale

Temps (min)	Ataxie (/3)	Motricité queue (/5)		Base queue	Périnée	Entre cuisses	Distance à gauche de la vulve (cm)				Distance à droite de la vulve (cm)				Mamelle
		Tonus	Mvts spon				5	10	15	20	5	10	15	20	
-5	0	3	3	3,69	0,37	12,46	1,91				5,74			0,59	
5	0	1	0	9,25	11,41	17,12	9,94	7,43			4,32	6,95		5,12	
10	0	1	0	10,27	6,49	12,33	10,52	8,53	6,83		14,06	8,60	5,57	13,26	
15	0	0	0	13,42	12,01	11,94	15,43	14,30	13,87	9,42	16,28	14,22	12,10	7,38	11,20
20	1	0	0	10,83	11,20	16,99	11,37	19,86	15,66	11,60	13,71	14,41	18,43	2,86	13,33
25	1	0	0	10,47	9,48	11,91	10,32	18,43	15,68	8,88	10,82	11,26	10,83	10,55	16,77
30	1	0	0	9,03	11,21	11,11	17,62	9,21	14,64	6,16	11,72	12,93	13,60	8,63	5,34
40	1	0	0	12,60	10,62	14,26	11,56	10,67	9,43	11,89	9,97	11,32	12,12	6,57	11,35
50	1	0	0	9,08	10,02	7,70	12,85	9,73	16,08	14,15	10,01	9,98	11,75	9,83	12,02
60	1	0	0	11,23	12,06	13,64	13,62	11,26	14,50	11,73	13,22	9,33	15,11	16,26	6,40
70	1	0	0	6,86	7,29	10,28	14,32	10,32	13,13	12,13	11,73	10,34	10,04	6,68	7,25
80	1	0	0	12,43	8,57	9,31	10,22	13,99	10,20	11,05	12,22	11,23	9,36	7,82	5,22
90	1	0	0	10,29	9,53	12,52	12,20	11,33	11,30	9,98	11,32	9,56	12,30	9,99	6,23
100	1	1	0	Arrêt des mesures suite à une forte instabilité et risque de chute											
110	3	1	0												
120	3	1	0												
130	2	1	0												
140	2	1	0												
150	2	1	0												

Réaction positive à l'algomètre  
 Absence de réaction à l'algomètre

Annexe 7 : Tableau des résultats obtenus pour la vache n°4540 ayant reçu 10 mL de procaine 4% adrénalinée par voie périurale

Temps (min)	Ataxie (/3)	Motricité queue (/5)		Base queue	Périnée	Entre cuisses	Distance à gauche de la vulve (cm)				Distance à droite de la vulve (cm)				Mamelle
		Tonus	Mvts spon				5	10	15	20	5	10	15	20	
-5	0	3	3	4,97	8,64	4,60	4,99					8,33			15,98
5	3	1	0	7,60	8,70	15,00	15,00	11,00			12,00	13,00			
10	3	0	0	7,28	6,62	11,64	13,40	10,24			14,33	18,80			
15	3	0	0	Très instable											
20	3	0	0	9,37	9,50	12,30	11,70	19,21	15,60	3,19	13,95	17,87	18,22	4,57	
25	3	Chute assise à 22 min puis décubitus à 25 min													
30	3	Sédation 10 mg xylazine IV + mise en place entraves aux membres postérieurs													
40	3														
50	3														
60	3														
70	3														
80	3														
90	3														
100	3														
110	3														
120	3														
130	3														
140	3														
150	3	Nouvelle sédation 20 mg xylazine IM : lever calme à 220 min puis légère bouleture alternant entre postérieurs D et G													

Réaction positive à l'algomètre  
 Absence de réaction à l'algomètre

**Annexe 8 : Mesures oscillométriques individuelles de la fréquence du pouls et des pressions artérielles chez les vaches ayant reçu 10 mL de procaine 4% adrénalinée par voie péridurale**

Temps (min)	8024				2267				2785				4739				4540			
	Fréq pouls	PAS	PAD	PAM	Fréq pouls	PAS	PAD	PAM	Fréq pouls	PAS	PAD	PAM	Fréq pouls	PAS	PAD	PAM	Fréq pouls	PAS	PAD	PAM
-5	51,3	90,8	49,8	63	52,8	124	67,2	85,2	48	114,7	56,7	73,7	51,2	130	59	81,2	48	116	49,4	68,4
5									51	105	64	81								
10	53	75	50	60	61	114	74	85	54	109	66	78	56	115	57	74	59	99	44	64
15					57	116	65	78	53	107	62	84	51	120	62	77				
20													54	122	68	87				
25	50	86	39	54	59	110	61	73	55	113	69	86	54	123	62	84				
30									49	107	64	83	51	120	75	88				
40	47	78	39	52	63	122	65	84	56	133	74	89	54	123	78	93				

**Annexe 9 : Pourcentage de variation des mesures du pouls et des pressions artérielles au cours du temps par rapport à la valeur initiale pour des vaches ayant reçu 10 mL de procaine 4% adrénalinée par voie péridurale**

Temps (min)	8024				2267				2785				4739				4540			
	Fréq pouls	PAS	PAD	PAM	Fréq pouls	PAS	PAD	PAM	Fréq pouls	PAS	PAD	PAM	Fréq pouls	PAS	PAD	PAM	Fréq pouls	PAS	PAD	PAM
-5	51,3	90,8	49,8	63	52,8	124,4	67,2	85,2	48	114,7	56,7	73,7	51,2	129,8	59,4	81,2	48	116,4	49,4	68,4
10	3,3%	-17,4%	0,4%	-4,8%	15,5%	-8,4%	10,1%	-0,2%	12,5%	-5,0%	16,4%	5,8%	9,4%	-11,4%	-4,0%	-8,9%	22,9%	-14,9%	-10,9%	-6,4%
25	-2,5%	-5,3%	-21,7%	-14,3%	11,7%	-11,6%	-9,2%	-14,3%	14,6%	-1,5%	21,7%	16,7%	5,5%	-5,2%	4,4%	3,4%				
40	-8,4%	-14,1%	-21,7%	-17,5%	19,3%	-1,9%	-3,3%	-1,4%	16,7%	16,0%	30,5%	20,8%	5,5%	-5,2%	31,3%	14,5%				
<b>Médiane</b>	-2,5%	-14,1%	-21,7%	-14,3%	15,5%	-8,4%	-3,3%	-1,4%	14,6%	-1,5%	21,7%	16,7%	5,5%	-5,2%	4,4%	3,4%				

Delta <10 %    
  Delta < 20 %    
  Delta < 30 %    
  Delta > 30 %

