



HAL
open science

Évaluation expérimentale des effets sédatifs de la détomidine par voie intranasale chez le cheval : une étude pilote

Maxime Legay

► **To cite this version:**

Maxime Legay. Évaluation expérimentale des effets sédatifs de la détomidine par voie intranasale chez le cheval : une étude pilote. Médecine vétérinaire et santé animale. 2024. dumas-04795837

HAL Id: dumas-04795837

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04795837v1>

Submitted on 21 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 THESE : 2024 – TOU 3 – 4090

ÉVALUATION EXPÉRIMENTALE DES EFFETS SÉDATIFS DE LA *DÉTOMIDINE* PAR VOIE INTRANASALE CHEZ LE CHEVAL – UNE ÉTUDE PILOTE

THESE D'EXERCICE

pour obtenir le titre de
DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

DIPLOME D'ÉTAT

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

LEGAY Maxime, Pierre, Gilles

Directrice de thèse : Mme Caroline DIDIER

JURY

PRESIDENT :
M. Christian VIRENQUE

Professeur à l'Université Paul Sabatier de TOULOUSE

ASSEESSEURES :
Mme Caroline DIDIER
Mme Géraldine JOURDAN

Ingénieure de recherche à l'École Nationale Vétérinaire de TOULOUSE
Maître de Conférences à l'École Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

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

Liste des directeurs/assesseurs de thèse de doctorat vétérinaire

Directeur : Professeur Pierre SANS

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

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

PROFESSEURS 1^{ère} CLASSE

- Mme **CADIERGUES Marie-Christine**, *Dermatologie vétérinaire*
- Mme **DIQUELOU Armelle**, *Pathologie médicale des équidés et des carnivores*
- M. **DUCOS Alain**, *Zootecnie*
- M. **FOUCRAS Gilles**, *Pathologie des ruminants*
- M. **GUERRE Philippe**, *Pharmacie et toxicologie*
- Mme **LACROUX Caroline**, *Anatomie pathologique, animaux d'élevage*
- Mme **LETRON-RAYMOND Isabelle**, *Anatomie pathologique*
- M. **LEFEBVRE Hervé**, *Physiologie et thérapeutique*
- M. **MAILLARD Renaud**, *Pathologie des ruminants*
- Mme **MEYNADIER Annabelle**, *Alimentation animale*
- M. **MOGICATO Giovanni**, *Anatomie, imagerie médicale*

PROFESSEURS 2^{ème} CLASSE

- Mme **BOULLIER Séverine**, *Immunologie générale et médicale*
- Mme **CAMUS Christelle**, *Biologie cellulaire et moléculaire*
- M. **CORBIERE Fabien**, *Pathologie des ruminants*
- Mme **FERRAN Aude**, *Physiologie-Thérapeutique*
- M. **MATHON Didier**, *Pathologie chirurgicale*
- M. **NOUVEL Laurent**, *Pathologie de la reproduction*
- Mme **PAUL Mathilde**, *Epidémiologie, gestion de la santé des élevages avicoles*
- M. **VOLMER Romain**, *Microbiologie et infectiologie*

MAITRES DE CONFERENCES HORS CLASSE

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

MAITRES DE CONFERENCES CLASSE NORMALE

- M. ASIMUS Erik, *Pathologie chirurgicale*
Mme BRET Lydie, *Physique et chimie biologiques et médicales*
Mme BOUHSIRA Emilie, *Parasitologie, maladies parasitaires*
M. CARTIAUX Benjamin, *Anatomie, imagerie médicale*
M. COMBARROS Daniel, *Dermatologie vétérinaire*
M. CONCHOU Fabrice, *Imagerie médicale*
Mme DANIELS Hélène, *Immunologie, bactériologie, pathologie infectieuse*
Mme DAVID Laure, *Hygiène et industrie des aliments*
M. DIDIMO IMAZAKI Pedro, *Hygiène et industrie des aliments*
Mme DÛUET Jean-Yves, *Ophthalmologie vétérinaire et comparée*
M. FERCHIOU Ahmed, *Economie et gestion des entreprises vétérinaires agricoles*
Mme FUSADE-BOYER, *Microbiologie et infectiologie thérapeutiques et résistances*
Mme GRANAT Fariny, *Biologie médicale animale*
Mme JOURDAN Géraldine, *Anesthésie, analgésie comparée*
Mme JOUSSERAND Nicolas, *Médecine interne des animaux de compagnie*
Mme LAVOUE Rachel, *Médecine Interne*
Mme LE GRAVERAND Quentin, *Alimentation animale*
Mme LE LOC'H Guillaume, *Médecine zoologique et santé de la faune sauvage*
Mme MEYNAUD-COLLARD Patricia, *Pathologie chirurgicale*
Mme MILA Hanna, *Elevage des carnivores domestiques*
M. OTAVIANO DO REGO Renato, *Chirurgie des animaux de compagnie*
Mme PIERRON Alix, *Pharmacie-Toxicologie*
Mme VERGNE Timothée, *Santé publique vétérinaire, maladies animales réglementées*
Mme WARET-SZKUTA Agnès, *Production et pathologie porcine*

INGENIEURS DE RECHERCHE

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

REMERCIEMENTS

Que soit ici exprimée toute ma reconnaissance à

Monsieur le Professeur Christian VIRENQUE,

Professeur des Universités Paul Sabatier de Toulouse, Anesthésie-Réanimation,

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

Hommages respectueux.

Madame le Docteur Caroline DIDIER,

Ingénieure de recherche - Praticienne Hospitalière à l'École Nationale Vétérinaire de

Toulouse, Anesthésie-Réanimation,

Pour sa bienveillance, sa gentillesse, sa patience et son implication tout au long de cette thèse.

Remerciements très chaleureux.

Madame le Docteur Géraldine JOURDAN,

Maitre de conférences de l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse, Anesthésie-

Réanimation,

Qui a très aimablement accepté de faire partie du jury de thèse.

Sincères remerciements.

Enfin, j'adresse mes remerciements et toute ma sympathie à

Madame le Docteur Elodie LALLEMAND,

Maitre de conférences de l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse, Chirurgie des équidés,

Qui nous a apporté son aide afin d'inclure les juments du troupeau pédagogique dans l'étude.

Sincères remerciements.

Monsieur le Docteur Marti SARRA-FERRER,

Praticien Hospitalier à l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse, Anesthésie-Réanimation,

Pour son soutien et son aide précieux pour cette thèse.

Remerciements très chaleureux.

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES FIGURES	11
LISTE DES TABLEAUX	13
LISTE DES ABRÉVIATIONS	15
INTRODUCTION	17
PARTIE 1 : ÉTUDE BIBLIOGRAPHIQUE.....	19
1. <i>Sédation chez le cheval</i>	<i>19</i>
1.1 <i>Définition.....</i>	<i>19</i>
1.1.1 <i>Indications à la sédation</i>	<i>19</i>
1.1.2 <i>Contre-indications.....</i>	<i>21</i>
1.1.3 <i>Notion de risque comparée entre anesthésie générale et sédation.....</i>	<i>21</i>
1.1.4 <i>Évaluation de la sédation</i>	<i>22</i>
2. <i>Les médicaments de la sédation couramment utilisés chez les chevaux.....</i>	<i>25</i>
2.1 <i>Les phénothiazines</i>	<i>25</i>
2.2 <i>Les opioïdes.....</i>	<i>26</i>
2.3 <i>Les benzodiazépines</i>	<i>27</i>
2.4 <i>Les α2-agonistes.....</i>	<i>27</i>
2.4.1 <i>Généralités</i>	<i>27</i>
2.4.2 <i>Fonctionnement d'une synapse noradrénergique</i>	<i>28</i>
2.4.2.1 <i>Les différents récepteurs adrénérgiques.....</i>	<i>28</i>
2.4.2.2 <i>Effets systémiques de l'activation des récepteurs adrénérgiques</i>	<i>29</i>
2.4.2.3 <i>Mécanisme au sein de la synapse</i>	<i>31</i>
2.4.3 <i>Les différents médicaments α2-agonistes</i>	<i>31</i>
2.4.4 <i>Un peu plus sur la détomidine... ..</i>	<i>34</i>
2.4.5 <i>Effets des α2-agonistes sur les différents systèmes.....</i>	<i>35</i>
2.4.5.1 <i>Effets centraux et spinaux.....</i>	<i>35</i>
2.4.5.2 <i>Effets cardiovasculaires</i>	<i>35</i>
2.4.5.3 <i>Effets respiratoires</i>	<i>36</i>
2.4.5.4 <i>Effets gastro-intestinaux</i>	<i>36</i>
2.4.5.5 <i>Effets urinaires</i>	<i>37</i>
2.4.5.6 <i>Effets endocrinologiques</i>	<i>37</i>
2.4.5.7 <i>Effets divers</i>	<i>37</i>
2.4.6 <i>Utilisation des α2-agonistes chez le poulain.....</i>	<i>38</i>
2.4.7 <i>Dose-dépendance des effets.....</i>	<i>38</i>
2.4.8 <i>Échec de la sédation.....</i>	<i>38</i>

2.4.9	Antagonistes des $\alpha 2$ -agonistes.....	38
2.4.10	Association de molécules et notion de synergie.....	39
3.	Voies d'administration.....	39
3.1	Injection par voie intraveineuse et intramusculaire.....	39
3.2	Administration sublinguale.....	40
3.3	Injection épidurale.....	40
3.4	Injection intra-articulaire.....	41
3.5	Atomisation intranasale.....	41
4.	La voie intranasale chez le cheval ?.....	42
4.1	Anatomie des cavités nasales du cheval.....	42
4.1.1	Conformation.....	42
4.1.2	Les muqueuses des cavités nasales.....	45
4.1.3	La vascularisation nasale.....	45
4.1.4	L'innervation des cavités nasales.....	46
4.2	Transport de la molécule, des cavités nasales au Système Nerveux Central.....	46
4.2.1	Barrières physiologiques à l'absorption nasale.....	46
4.2.2	Absorption par la muqueuse nasale et transport de la molécule jusqu'au SNC.....	47
4.3	Les avantages et les inconvénients de la voie intranasale.....	51
4.3.1	Avantages.....	51
4.3.2	Inconvénients.....	51
5.	Les $\alpha 2$ -agonistes administrés par voie intranasale : exemples dans la littérature.....	51
5.1	Comparaison des effets de l'injection intraveineuse et de l'atomisation intranasale de détomidine chez les moutons (Tahmasbi et al. 2023).....	52
5.2	Évaluation expérimentale des effets sédatifs, cardiovasculaires et respiratoires de la dexmédétomidine par voie intranasale chez le chat (Morel 2022).....	54
PARTIE 2 : ÉTUDE EXPÉRIMENTALE.....		57
1.	Objectifs de l'étude.....	57
2.	Matériels et méthodes.....	58
2.1	Population étudiée.....	58
2.2	Protocole expérimental.....	59
2.2.1	Principe général de l'étude.....	59
2.2.2	Dispositif intranasal.....	59
2.2.3	Déroulement de l'étude.....	60
2.2.4	Variables étudiées.....	62
2.2.4.1	Difficulté de nébulisation.....	63
2.2.4.2	Effets indésirables liés à l'administration.....	63
2.2.4.3	Ataxie.....	63
2.2.4.4	Profondeur de sédation.....	63
2.2.4.5	Hauteur du port de tête.....	63

2.2.4.6	<i>Paramètres cliniques : fréquence cardiaque, respiratoire et motilité intestinale</i>	63
2.2.4.7	<i>Stimuli sensoriels</i>	64
2.2.4.8	<i>Score facial</i>	64
2.2.5	<i>Analyses statistiques</i>	64
3.	<i>Résultats</i>	64
3.1	<i>Difficulté de nébulisation</i>	64
3.2	<i>Effets indésirables cliniques</i>	65
3.3	<i>Ataxie</i>	66
3.4	<i>Score de sédation</i>	66
3.5	<i>Hauteur de tête</i>	67
3.6	<i>Variables cliniques : FC, FR et motilité intestinale</i>	69
3.7	<i>Stimuli sensoriels</i>	70
3.8	<i>Score facial</i>	71
4.	<i>Discussion</i>	72
4.1	<i>Faisabilité de l'administration intranasale chez le cheval</i>	73
4.2	<i>Perte de substance médicamenteuse dans l'étude</i>	75
4.3	<i>Inertie du système d'atomisation et mouvements du cheval</i>	76
4.4	<i>Mesure de l'efficacité de la sédation et des effets non recherchés des α2-agonistes</i>	77
4.5	<i>Méthodes de mesure de la sédation</i>	78
	CONCLUSION	81
	BIBLIOGRAPHIE	83
	ANNEXES	91
	Annexe 1 : Feuille de suivi expérimental	91
	Annexe 2 : Guide de remplissage des scores de sédation	93
	Annexe 3 : FaceSed ®	93

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Mécanismes et effets de l'activation d'une synapse noradrénergique	30
Figure 2 : Comparaison de quelques effets sédatifs et cardiovasculaires des différents $\alpha 2$ -agonistes utilisés chez le cheval (xylazine, détomidine, romifidine), administrés par voie intraveineuse (England et al. 1992)	33
Figure 3 : Anatomie du nez et des cavités nasales du cheval : section médiane, le septum nasal a été retiré (Budras et al. 2012)	43
Figure 4 : Coupe transversale, en examen tomодensitométrique, des cavités nasales du cheval (Budras et al. 2012)	44
Figure 5 : Mécanismes du passage de l'épithélium respiratoire en fonction des caractéristiques physico-chimiques du principe actif (Grassin-Delyle et al. 2012)	49
Figure 6 : Schéma bilan des différents transports après une administration intranasale (Selvaraj et al. 2018).....	50
Figure 7 : Comparaison de la concentration plasmatique en butorphanol, selon la voie d'administration (IV et IN) au cours du temps, chez le cheval (Ferreira et al. 2020)	52
Figure 8 : Dispositif d'atomisation nasal MAD.....	53
Figure 9 : Schéma chronologique de l'étude (Morel, 2022).....	55
Figure 10 : Montage du dispositif intranasal de l'étude	60
Figure 11 : Échelle graduée (5 cm) pour mesurer le port de tête, à côté de l'anneau d'attache	61
Figure 12 : Jument à l'attache lors du protocole expérimental.....	62
Figure 13 : Fréquence d'apparition d'effets non recherchés immédiats observés après une administration intranasale de détomidine (10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ et 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$)	65
Figure 14 : Évolution des scores d'ataxie (moyenne \pm écart-type) au cours du temps après une administration intranasale de détomidine (10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ et 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$)	66
Figure 15 : Évolution des scores de sédation (moyenne \pm écart-type) au cours du temps après une administration intranasale de détomidine (10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ et 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$)	67
Figure 16 : Évolution de la hauteur du port de tête (moyenne \pm écart-type) au cours du temps après une administration intranasale de détomidine (10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ et 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$).....	68
Figure 17 : Évolution des rapports de hauteur de tête (moyenne \pm écart-type) au cours du temps après une administration intranasale de détomidine (10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ et 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$).....	68
Figure 18 : Évolution de la fréquence cardiaque et respiratoire (moyenne \pm écart-type) au cours du temps après une administration intranasale de détomidine (10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ et 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$)	69
Figure 19 : Évolution du nombre de borborygmes, sur 30 secondes, dans le cadran dorsal gauche (moyenne \pm écart-type) au cours du temps après une administration intranasale de détomidine (10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ et 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$).....	70
Figure 20 : Évolution du score de stimulation du pavillon de l'oreille (moyenne \pm écart-type) au cours du temps après une administration intranasale de détomidine (10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ et 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$)	71

Figure 21: Évolution du score FaceSed® (moyenne \pm écart-type) au cours du temps après une administration intranasale de détomidine (10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ et 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$) 72

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Différentes doses et durées d'actions sédatives des $\alpha 2$ -agonistes chez le cheval..	31
Tableau 2 : Rapport d'affinité des $\alpha 2$ -agonistes aux récepteurs ($\alpha 2/\alpha 1$) (Schwartz, Clark 1998)	33
Tableau 3 : Présentation des résultats de l'étude de Tahmasbi et al. 2023 : moyennes et intervalles de références de la fréquence cardiaque et respiratoire, température et saturation en oxygène entre T0 et T60 pour les trois groupes étudiés.....	53
Tableau 4 : Score de sédation obtenus par groupe de l'étude (Tahmasbi et al. 2023)	54
Tableau 5 : Scores de sédation simple (SDS) au cours du temps et au sein des groupes IM, INa et INg, après l'administration de dexmédétomidine (Morel, 2022)	56

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AC : Adénylyl Cyclase

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

AMPc : Adénosine MonoPhosphate cyclique

ASA : American Society of Anesthesiologists

ATP : Adénosine Tri-Phosphate

BAV : Blocs Auriculo Ventriculaire

BHM : Barrière Hémato-Méningée

CAM : Concentration Alvéolaire Minimale

CEPEF : Confidential Enquiry into Perioperative Equine Fatalities (Enquête Confidentielle sur les Décès Périopératoires Équins)

IM : Intramusculaire

IV : Intraveineux

IN : Intranasal

LCR : Liquide Céphalo-Rachidien

NPM : Nombre Par Minute

MIN : Minute

NEC : Note d'état Corporel

ONC : Origine Non Constatée

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

SDS : Score de Sédation

SNC : Système Nerveux Central

SpO2 : Saturation en Oxygène du sang

TRC : Temps de Remplissage Capillaire

VAS : Visual Analog Scale (Échelle Analogique Visuelle)

INTRODUCTION

L'utilisation des agonistes alpha-2 adrénergiques (ou communément appelés α 2-agonistes) en médecine vétérinaire équine est une pratique courante pour la sédation et la gestion de la douleur. Ces agents, tels que la xylazine, la détomidine et la romifidine, sont indispensables pour faciliter la réalisation de divers actes, qu'il s'agisse de contention chimique, d'interventions chirurgicales mineures ou de manipulation de chevaux anxieux ou difficiles. Leur utilisation permet une sédation généralement efficace et répétable, associée à une analgésie modérée et à une relaxation musculaire.

Cependant, l'administration traditionnelle de ces médicaments par voie intraveineuse ou intramusculaire présente certaines limites. Les effets secondaires notables, tels que la bradycardie, la vasoconstriction périphérique intense, la chute du débit cardiaque et l'hypotension ou encore la dépression respiratoire, peuvent poser des risques significatifs, notamment pour les animaux en état de choc ou bien présentant une pathologie cardiovasculaire significative. De plus, l'administration intraveineuse peut générer du stress et des complications chez les chevaux anxieux ou agressifs, comme des chevaux non débourrés par exemple.

Face à ces défis, l'utilisation de voies d'administration alternatives de médicaments tels que les α 2-agonistes pour sédaté le patient est indispensable. Ainsi, l'administration par voie intramusculaire est la plus communément décrite. Cependant, la voie intranasale émerge comme une option prometteuse, offrant une approche minimalement invasive, sans injection ni aiguille, potentiellement plus sûre et mieux tolérée. Son efficacité et sa sûreté ont été rapportées à de multiples reprises pour une grande variété de médicament chez l'Homme, notamment chez l'enfant (Bailey et al. 2017). En médecine vétérinaire, plusieurs médicaments ont également été administrés par voie intranasale chez différentes espèces au cours de ces quinze dernières années : la kétamine et la médétomidine chez le lapin (Weiland et al. 2017), la kétamine et le midazolam chez le chat (Marjani et al. 2015), le fentanyl chez le singe (Saccone et al. 2016), et le diazepam chez le chien (Musulin et al. 2011). Selon les divers résultats de ces études, cette voie d'administration pourrait minimiser les effets indésirables tout en maintenant voire augmentant l'efficacité clinique. Son utilisation n'a pas été largement décrite chez le cheval.

L'objectif principal de cette étude est donc d'évaluer la faisabilité de la voie intranasale chez le cheval. Le deuxième objectif est de mesurer les effets sédatifs et les effets secondaires éventuels de l'administration intranasale d'un α 2-agoniste, la détomidine, à deux doses différentes chez le cheval. En explorant les avantages et les limites de cette nouvelle approche, cette thèse vise à contribuer à l'amélioration des pratiques vétérinaires et au bien-être des chevaux.

PARTIE 1 : ÉTUDE BIBLIOGRAPHIQUE

1. Sédation chez le cheval

1.1 Définition

La sédation, peut se définir comme l'utilisation de moyens médicamenteux ou non, destinés à diminuer le niveau de vigilance du patient de manière à assurer son confort physique et psychique et à faciliter les techniques de soins, tout en optimisant la sécurité des opérateurs. La sédation aide également à assurer l'analgésie. Elle entraîne une dépression du système nerveux central (SNC) qui se traduit souvent chez le patient par une relaxation musculaire ainsi qu'une somnolence. Dans ce cas l'animal, n'est plus pleinement conscient de son environnement, mais peut répondre à des stimuli visuels, auditifs, sensitifs ou douloureux, selon leur intensité et la profondeur de la sédation. Il est important de la différencier de la narcose, qui se manifeste par un état d'inconscience totale et s'accompagne d'une transition en position de décubitus latéral. Contrairement à la sédation, un état de simple tranquillisation se caractérise par un état de conscience préservé malgré une apparence plus calme de l'animal. Cette dernière permet de réduire l'anxiété et dans certains cas la réalisation d'actes minimalement invasif tout en limitant le stress du patient (Tranquilli et al. 2007).

En pratique équine, les indications pour lesquelles le recours à la sédation est nécessaire sont nombreuses. Certains auteurs différencient la profondeur de sédation, qui est évaluée sur un cheval non stimulé, et la qualité de sédation (non réponse à un stimulus/acte chirurgical).

1.1.1 Indications à la sédation

Il est possible de réaliser une contention physique chez le cheval en le confinant simplement dans un travail par exemple, ou encore en soulevant un membre antérieur, ou agrippant un pli de peau au niveau de l'encolure. Il est aussi possible de mettre en place un tord-nez ou des entraves. Cependant ces différentes méthodes utilisées, seules, ne sont pas toujours suffisantes pour garantir l'immobilité du cheval ou la sécurité des personnes autour de lui. Par ailleurs, pour les deux dernières méthodes, souvent utilisés pour les cas les plus extrêmes et donc potentiellement les plus stressés, des considérations éthiques se posent tout autant que la rationalité de leur utilisation comme seul outil de contention. Animal stressé par nature, le cheval peut très vite paniquer lors d'une contention physique seule, et donc se blesser ou blesser un tiers.

Il est alors possible d'y associer une sédation médicamenteuse, pour réduire le stress de l'animal voire de ne réaliser la contention que par voie chimique via une sédation à l'aide de molécules capables de diminuer l'activité motrice et cognitive du SNC. Ainsi, la sédation permet une contention chimique de l'animal, améliorant son bien-être et la sécurité des opérateurs lors de la réalisation d'actes plus ou moins invasifs. La nature craintive du cheval ainsi que son grand gabarit accroît le nombre d'actes vétérinaires réalisés sous sédation, quotidiennement, pour les praticiens équin.

Parmi les interventions nécessitant de séduer un équidé, certaines sont non-invasives et peuvent être réalisées uniquement avec une immobilisation (examen clinique ou d'imagerie (radiographie, IRM, échographie)). D'autres actes sont modérément invasifs, ainsi l'action analgésique et sédative est intéressante et suffisante (endoscopie, changement de bandage, injection intra-articulaire, mésothérapie, pose d'un cathéter, nivellement dentaire, palpation transrectale). Enfin, certains actes chirurgicaux peuvent être réalisés sous sédation. Ils sont alors associés à des analgésiques plus puissants ainsi qu'à des anesthésies locorégionales (plaie cutanée, coelioscopies ou énucléation par exemple).

La sédation fait également partie intégrante de la prémédication en vue d'anesthésie générale, diminuant l'état de stress et les éventuelles réactions violentes pouvant accompagner la phase d'induction et la transition de la position debout à la position couchée. En effet, l'anxiété provoque la libération de catécholamines qui augmentent le risque d'arythmies par hyperexcitabilité et augmentent la consommation d'oxygène, pouvant entraîner une hypoxie et compromettre la stabilité cardio-vasculaire de l'animal (Goujon, 2013). De plus, la prémédication apporte une valence analgésique précoce qui permet de prévenir les stimuli douloureux. Enfin, la prémédication permet de potentialiser la narcose. En effet, il existe une synergie lors de l'association de plusieurs molécules, qui permet de réduire la dose de chacune tout en ayant un effet similaire. Ceci permet donc de limiter les effets secondaires dose-dépendants.

Par ailleurs la phase de réveil après une anesthésie générale est l'une des périodes les plus à risque de complication. Il doit se faire dans le calme, de manière ni trop rapide de sorte que le cheval ne tente pas de se lever alors qu'il n'en est pas encore capable, ni trop lente pour éviter une phase de décubitus prolongé. Pour cette raison, après une anesthésie volatile, le recours à une légère sédation lorsque le cheval est placé dans le box de réveil est fréquent. Les α 2-agonistes sont les molécules les plus utilisées dans ce contexte. Leur courte durée d'action

permet d'augmenter le temps passé en décubitus sternal, d'augmenter le temps avant la première tentative de se lever et de réduire le nombre d'échecs à se lever, sans prolonger excessivement le temps passé en décubitus latéral (Clarke et al. 2014).

Enfin, en cas de nécessité d'euthanasie, il est nécessaire de réaliser un protocole similaire à celui d'une anesthésie générale. C'est-à-dire une prémédication et une induction, afin de placer le patient dans un état de narcose, avant d'administrer les molécules euthanasiques. La prémédication est réalisée par des molécules sédatives, mais, dans ce contexte, d'éventuels effets non recherchés délétères passeront souvent inaperçus.

1.1.2 Contre-indications

Il n'y a pas de contre-indication absolue à la sédation d'un cheval, en lien avec son état de santé (Doherty, et al. 2006). En effet, les contre-indications vont dépendre des médicaments utilisés et effets secondaires associés, en lien avec l'état général du patient. Ces derniers sont différents selon les molécules disponibles pour la sédation des équidés. Il devient alors primordial d'adapter au mieux le protocole de sédation à chaque cas, dans la limite des possibilités imposées par l'espèce. Nous verrons, dans le chapitre suivant, les spécificités de chaque famille de molécules sédatives et les limites qui leur sont associées. D'une manière générale, les chevaux en état de choc ou présentant une affection cardio-circulatoire sévère vont nécessiter une réflexion concernant la balance bénéfices/risques, quant à la réalisation d'une sédation. Quelle que soit la molécule utilisée, l'impact majeur concernera le système cardiovasculaire. Le stade physiologique est également à prendre en compte.

1.1.3 Notion de risque comparée entre anesthésie générale et sédation

Le risque associé à l'anesthésie générale est non négligeable chez le cheval. Le taux de mortalité est de 0,9-1% pour des chevaux en bonne santé (Muir et al. 2009 ; Johnston et al. 1995). Ces chiffres sont en accord avec la dernière étude CEPEF4, datant de 2021. Cette étude distingue les chevaux ayant subi des interventions autres qu'une laparotomie exploratrice pour coliques (« non-coliques »), dont le taux de mortalité est inférieur (0,6 %). Le taux de mortalité des coliques chirurgicales est cependant très élevé et atteint 3,4 % (Gozalo-Marcilla et al. 2021). Cependant ces chiffres sont nettement inférieurs à ceux d'il y a vingt ans, l'anesthésie générale du cheval est de plus en plus maîtrisée. En 2002, le CEPEF 2 donnait un taux de mortalité global à sept jours de 1,9 %, 0,9 % chez les chevaux non atteints de coliques et 7,8 % chez ceux

souffrant de coliques (Johnston et al. 2002). Il reste nécessaire de limiter le risque, en évitant une anesthésie générale lorsqu'il est possible d'opérer un cheval debout. En effet, d'après Gozalo-Marcilla et al. en 2021, les sédations en position debout, ont un taux global de mortalité de 0,2 %.

Une étude rétrospective sur près de 18 000 anesthésies dans une clinique vétérinaire aux États-Unis a démontré que seulement 0,12% de mortalité était directement liée à l'anesthésie et 0,24%, en tenant compte de la survie à 7 jours (Bidwell et al. 2007). Les causes de décès que l'on retrouve aujourd'hui en proportion similaires sont : l'arrêt cardiaque et les fractures dans le box de réveil, ainsi que les neuropathies et myopathies, souvent motifs d'euthanasie de manière plus ou moins retardée (Dugdale et al. 2016).

Depuis quelques années, la volonté de limiter les risques péri-opératoires a favorisé le développement d'instruments, de méthodes d'anesthésie balancées et de techniques de chirurgie mini-invasive. Les chirurgies debout présentent plusieurs intérêts : un temps d'anesthésie moins long, la suppression des risques liés à l'induction, au décubitus prolongé et au réveil, une prise en charge moins coûteuse. Cependant, certaines techniques de chirurgie debout ne sont pas aussi simples et rapides que sur un cheval couché, et les mouvements de l'animal peuvent gêner la réalisation. Ces procédures sont donc plus dangereuses pour les opérateurs et la contention est obligatoirement moins efficace. Par exemple, il existe depuis peu des nanoscopes, permettant de réaliser des arthroscopies sur cheval debout. Les chirurgies debout sont un réel défi pour les anesthésistes, qui doivent combiner sédation et analgésie, mais surtout immobilité stricte, tout en gardant le cheval debout.

1.1.4 Évaluation de la sédation

Comme vu précédemment, le terme sédation suggère que l'on obtienne une dépression du système nerveux central, qui entraîne donc des modifications notamment faciales et posturales du cheval. Dans la littérature, les façons de mesurer la sédation diffèrent d'une étude à une autre. L'objectif de ce paragraphe est de présenter les protocoles couramment utilisés pour mesurer la sédation des équidés.

Tout d'abord, les études utilisent toujours un critère subjectif pour noter la sédation, ce dernier allant de 0 (aucune sédation) à 3 (sédation profonde). Ce critère associe donc un chiffre à un état général du cheval (attitude, posture, relaxation, réactions à l'environnement).

L'état de somnolence du cheval entraîne un abaissement du port de tête. De nombreux auteurs mesurent l'évolution de la hauteur entre le bout du nez et le sol au cours du temps. Ils considèrent la sédation suffisante si cette hauteur est inférieure à 50% de la hauteur de référence mesurée lorsque le cheval est éveillé (Hebert, 2012). Hebert dans sa thèse a également compté le nombre de mictions et note l'ataxie par une échelle analogique visuelle (VAS). Il s'agit d'une ligne graduée de 0 à 10, avec l'absence d'ataxie correspondant au zéro, et l'ataxie extrême (chute) est notée 10.

L'Ami et al. en 2013, ont mesuré la hauteur de tête, le nombre de mictions, mais également la fréquence cardiaque, et ont établi des scores de réaction à des stimuli auditifs et mixtes auditifs/sensoriels, en activant une tondeuse à 1 m de la tête du cheval, puis en l'approchant jusqu'au contact de cheval sur l'aspect latéral du cou. L'ataxie est notée par un examen du cheval en le sortant du box : marche en ligne droite, cercle à main gauche et cercle à main droite puis ligne droite, en tirant la queue à gauche puis à droite. Ces mesures, bien que précises, restent difficiles à appliquer cliniquement pour l'évaluation de la sédation pré-anesthésique car elles sont chronophages et surstimulent l'animal, l'empêchant alors de répondre au mieux à la sédation.

Dans deux articles de revue, Bryant et England mesurent l'ataxie de manière subjective avec un score allant de 0 à 3 (Bryant et al. 1991; England et al. 1992). Ils y ajoutent également la mesure de la fréquence cardiaque ainsi que la hauteur de tête et notent la réaction à des stimuli sensoriels avec des scores allant aussi de 0 à 3. Ces tests consistent à toucher le pavillon de l'oreille ainsi qu'à appuyer sur la couronne d'un membre avec la pointe d'un stylo.

Une étude de Freeman évalue la sédation de manière différente. Les mesures sont la fréquence cardiaque, la fréquence respiratoire, la hauteur de la tête et la distance entre les extrémités des oreilles (Freeman et al, 2000). De plus, le degré d'œdème des lèvres (épaisseur de la lèvre supérieure) a été mesuré sur la ligne médiane à environ 7 cm de la jonction cutanéomuqueuse, à l'aide d'une pince de Vernier. Enfin, les réponses des chevaux à la stimulation auditive et tactile, ainsi que leur degré d'ataxie, ont été évalués et enregistrés sur une échelle analogique visuelle (VAS). La stimulation auditive a été fournie en frappant sur un seau métallique vide, à moins de 2 mètres de la tête du cheval, et la réponse a été évaluée de 0 (pas de réponse), à 10 (réponse marquée et rapide caractérisée par le fait de lever la tête, de se tourner vers le bruit ou de faire des mouvements d'évitement). La stimulation tactile a été évaluée en exerçant une

pression focale avec la pointe d'un stylo sur la bande coronaire ou la zone métatarsienne dorsale d'un membre postérieur. La réponse tactile a été évaluée de 0 (pas de réponse), à 10 (réponse vive et rétraction du membre). La région qui a produit la réponse la plus marquée chez chaque cheval, avant qu'il ne soit mis sous sédatifs, a été utilisée pour les mesures tactiles. Le degré d'ataxie a été évalué en tentant de faire marcher le cheval sur une barre de bois de 9 cm de largeur et de 105 cm de long. L'échelle de mesure allait de 10 (incapacité à marcher ou à se déplacer), à 0 (capacité à marcher et à enjamber proprement la barrière avec les quatre pieds).

Les bruits digestifs sont aussi mesurés dans certaines études (Mama et al. 2009), le nombre de borborygmes par cadran est mesuré sur 30 secondes. Cette étude utilise également un algomètre de pression placé sous l'épine scapulaire, afin de mesurer le seuil de nociception.

Plus récemment, des articles recensant toutes les façons de noter la sédation du cheval ont vu le jour. Les auteurs utilisant chacun des paramètres différents, il est alors difficile de comparer des résultats entre études. D'après l'étude de Schauvliege et al. (2019), il existe donc plusieurs types de notation pour mesurer les paramètres étudiés : des échelles descriptives, des échelles d'évaluations numériques ainsi que des échelles visuelles analogiques (échelles de 10 cm mentionnées ci-dessus). La majorité des études utilisent la hauteur de tête, une échelle d'évaluation numérique (0 à 3) pour l'ataxie et la profondeur de sédation. Concernant les stimuli sensoriels (auditifs, tactiles, visuels et nociceptifs), comme développé précédemment, une multitude de possibilités est décrite dans la littérature. Schauvliege et al. (2019), établissent ainsi un score de sédation sur la base d'une échelle multiparamétrique qui mesure trois paramètres indépendants : ataxie, profondeur de sédation, qualité de sédation pour un acte chirurgical. Chaque critère est noté par une échelle d'évaluation numérique allant de 0 à 3 et la somme des trois établit le score de sédation.

Toujours avec la volonté de créer une échelle de sédation commune, De Oliveira propose en 2021, une grille de sédation EquiSed®, proche mais plus complète que la précédente. Ils ont pris en compte plus de paramètres tels que : un touché du pavillon de l'oreille, une pression sur la bande coronaire d'un antérieur et postérieur, la stabilité et une stimulation visuelle et sonore. L'équipe de De Oliveira a également publié, en 2021, un article concernant le développement d'une grille de sédation reposant sur une notation de changement d'expression faciale : FaceSed®. En médecine vétérinaire, ce type de grille est généralement plus utilisé afin de scorer

la douleur (Monteiro, et al. 2023) mais ici elle associe les variations d'expression à une profondeur de sédation.

2. Les médicaments de la sédation couramment utilisés chez les chevaux

Trois familles sont communément utilisées de nos jours pour la tranquillisation du cheval : les phénothiazines (acépromazine), les α_2 -agonistes (xylazine, détomidine, romifidine) et les morphiniques (morphine, butorphanol). Les benzodiazépines (diazépam et midazolam), peu intéressantes pour la sédation chez l'adulte, constituent des molécules de choix chez le poulain. Dans les paragraphes suivants, une présentation générale des différentes familles de molécules sera faite. La détomidine étant la molécule la plus communément utilisée (Goodrich et al. 2004), il a été décidé d'établir notre protocole expérimental à partir de cette dernière. De ce fait, nous consacrerons plus de temps à préciser les spécificités de cette molécule.

2.1 Les phénothiazines

L'acépromazine est la phénothiazine la plus utilisée chez le cheval et en médecine vétérinaire en général. En effet, l'acépromazine est la seule molécule de cette famille ayant une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). Cette AMM concerne les équidés et pour les carnivores également. L'effet a lieu environ 20 minutes après l'administration et dure entre huit et dix heures. Son effet sédatif découle principalement de l'antagonisme des récepteurs dopaminergiques. Elle ne possède pas de valence analgésique, et s'agissant d'un sédatif léger, elle permet seulement une tranquillisation des équidés aux doses couramment utilisées. Les effets associés à l'administration sont multiples : principalement la tranquillisation mais également des effets antihistaminiques, antiémétiques, anti-arythmiques et vasodilatateurs ainsi qu'une tendance à la baisse de la motilité intestinale.

Parmi les effets indésirables majeurs, on peut noter une hypotension et une baisse transitoire de l'hématocrite. Il est donc nécessaire de les prendre en compte avant d'administrer de l'acépromazine à un patient (Parhizkar et al. 2024). De plus, certaines études ont soulevé une contre-indication à l'utilisation d'acépromazine chez les étalons, à cause d'un risque de prolapsus du pénis. Toutefois, des études plus récentes ne font pas consensus, et certains auteurs ont démontré que la faible incidence du prolapsus pénien ne doit pas contre-indiquer l'utilisation d'acépromazine chez les étalons (Driessen et al. 2011). L'acépromazine est couramment utilisée pour tranquilliser des chevaux hospitalisés ne supportant pas de rester au box ou pour la prémédication d'une anesthésie générale.

2.2 Les opioïdes

Cette très ancienne famille de molécule est utilisée chez l'Homme depuis plus de deux millénaires. Majoritairement antalgiques via l'activation des récepteurs opioïdes endogènes ils ne sont jamais utilisés seuls chez le cheval adulte car ils ne possèdent pas d'effet sédatif. Les opioïdes sont donc utilisés, chez le cheval, afin de potentialiser l'action des alpha-2 agonistes ainsi que pour leur valence analgésique.

Chez les chevaux, les études n'ont généralement pas réussi à mettre en évidence un effet d'épargne de la CAM par les opioïdes (Bennett et al. 2004), ce qui peut être lié aux effets excitateurs centraux des opioïdes chez les chevaux. Même si les études de CAM n'ont pas montré d'effet d'épargne anesthésique, certaines études cliniques ont noté que les chevaux auxquels on avait administré des opioïdes dans le cadre d'un régime d'anesthésie, étaient plus faciles à maintenir dans un plan d'anesthésie stable et nécessitaient moins de doses supplémentaires d'agents anesthésiques injectables (Clark et al. 2005).

Les opioïdes, tant naturels que synthétiques, se lient aux récepteurs à opioïdes. Il existe trois principaux récepteurs à opioïdes qui sont μ (OP3), κ (OP2) et δ (OP1). Les récepteurs à opioïdes sont des récepteurs couplés aux protéines G qui entraînent une hyperpolarisation cellulaire due à l'afflux de potassium, à la fermeture des canaux calciques et à la réduction de la production d'adénosine monophosphate cyclique (AMPc) par l'inhibition de l'adénylate cyclase. Ces effets cellulaires réduisent l'excitabilité neuronale et inhibent la libération des neurotransmetteurs au niveau de la jonction synaptique entre les nocicepteurs et les neurones de second-ordre de la corne dorsale de la moelle épinière.

Les récepteurs μ sont présents en grand nombre dans tout le SNC, que ce soit au niveau de la moelle épinière mais également dans les centres supérieurs notamment le *pons*, la *medulla* et le cortex cérébral. Les opioïdes les plus courants tel que la morphine, le fentanyl et la méthadone agissent sur le récepteur μ . La buprénorphine a également une affinité pour les récepteurs μ mais son action est partielle. Cette affinité est très forte, mais l'activité analgésique est limitée, la rendant peu intéressante dans la gestion de douleurs sévères et en période peropératoire. Il existe trois types de récepteurs μ , qui vont être à l'origine de différents effets dont l'analgésie et la sédation mais aussi les effets secondaires tels que l'iléus et la dépression respiratoire.

Le récepteur κ entraîne de l'analgésie et, de façon très raisonnée, de la sédation. On peut observer des effets sur le SNC tel que la dysphorie. Il existe trois sous-types de récepteurs κ . Les morphiniques agonistes-antagonistes tel que le butorphanol vont se fixer sur les récepteurs

κ_1 . Ce dernier est le morphinique le plus utilisé en association aux α_2 agonistes pour la sédation des chevaux avec une activité agoniste aux récepteurs κ_1 mais antagoniste des récepteur μ . Le récepteur δ existe mais est moins bien décrit et serait le récepteur des opioïdes endogènes (enképhaline) uniquement.

Chez le cheval, le butorphanol est administré par voie intraveineuse à 0,1 mg/kg lors de monothérapie. S'il est utilisé en association avec un α_2 agoniste, la dose peut être réduite, généralement au quart de sa dose dite pleine.

2.3 Les benzodiazépines

La famille des benzodiazépines est très utilisée chez les chevaux, principalement en association avec la kétamine pour induire une anesthésie générale. Son utilisation en prémédication concerne quasi exclusivement les poulains nouveau-nés, chez qui elle induit une sédation modérée à profonde (les poulains se couchent et l'ataxie n'est alors pas problématique). En revanche leur utilisation pour la sédation du cheval debout est rarement rapportée du fait de la myorelaxation, de la faiblesse et de l'ataxie qui s'en suit.

Les benzodiazépines exercent leurs principaux effets sédatifs par la dépression du système limbique et leurs propriétés de relaxation musculaire par l'inhibition des interneurons au niveau de la colonne vertébrale (Olkola, 2008). Ils agissent sélectivement sur les récepteurs GABA_A du système nerveux central. Ils n'activent pas directement le récepteur, mais renforcent la réponse au GABA. Ils agissent principalement sur le SNC en provoquant une sédation et un effet anti convulsant. Le diazépam et le midazolam sont les benzodiazépines les plus couramment utilisées en anesthésie équine y compris chez le nouveau-né.

2.4 Les α_2 -agonistes

2.4.1 Généralités

C'est une famille de molécules utilisées depuis de nombreuses années en médecine vétérinaire, avec les premières publications concernant les chevaux datant de la fin des années 1980 (Jochle 1986 ; Lowe et al. 1986). Les changements physiologiques et comportementaux induits nécessitent de connaître les propriétés individuelles de chacun pour sélectionner la molécule idéale pour chaque état clinique, en fonction de l'intensité et de la durée d'action recherchées, de l'analgésie et de la sédation mais également en considérant celles des effets non recherchés.

Il existe plusieurs types de récepteurs adrénergiques, que nous allons détailler par la suite. Selon leur type et localisation, les effets diffèrent. Lors d'une administration d' α_2 -agonistes, les récepteurs centraux sont à l'origine de la sédation, tandis que les récepteurs périphériques entraînent les effets secondaires non recherchés.

2.4.2 Fonctionnement d'une synapse noradrénergique

2.4.2.1 Les différents récepteurs adrénergiques

Les récepteurs adrénergiques sont subdivisés en récepteurs alpha et bêta, en lien avec la capacité des agonistes adrénergiques endogènes avec ces récepteurs à provoquer une réponse excitatrice ou inhibitrice et des réponses spécifiques en fonction du tissu considéré. Ils sont subdivisés en deux catégories 1 et 2. En effet, une étude datant de 1974 et concernant les récepteurs alpha, a montré qu'il existait deux catégories de récepteurs alpha car ils avaient des effets et positions différentes au sein de la synapse (Langer, 1974). Les récepteurs alpha sont situés de manière postsynaptique (alpha-1 et alpha-2) sur certains organes et présynaptique (alpha-2) sur les neurones centraux et jonctions neuro-effectrices sympathiques de nombreux organes. Les différentes cellules concernées sont :

- les muscles lisses des cellules vasculaires ;
- les muscles lisses de l'utérus ;
- les adipocytes ;
- les cellules sanguines : plaquettes, leucocytes ;
- des cellules épithéliales sécrétrices : rénales, intestinales, endocrines.

La distinction entre les deux types de récepteurs alpha est faite sur l'affinité des molécules agonistes et antagonistes, nous reviendrons sur ces différences d'affinité ultérieurement.

Parmi les récepteurs α_2 , il existe trois sous-types :

- Sous-type α_{2A} :

Situé dans le cortex cérébral et le tronc cérébral, la stimulation de ce sous-type de récepteur est à l'origine de la sédation, de l'analgésie supra-spinale et des effets sympatholytiques (Stone et al. 1997). Une bradycardie et une hypotension à médiation centrale sont provoquées, tandis qu'au niveau périphérique, la localisation pré-jonctionnelle de ces sous-types de récepteurs entraîne une vasodilatation.

De plus, l'activation de ces récepteurs inhibe la libération de dopamine dans les ganglions de la base et la libération de sérotonine dans l'hippocampe et le cortex. Il est également rapporté

l'inhibition de la libération d'insuline par les cellules des îlots pancréatiques en diminuant l'adénosine monophosphate cyclique (AMPc), ce qui entraîne une hyperglycémie. Ce sous-type de récepteur provoque une diminution de la motilité gastro-intestinale.

- Sous-type $\alpha 2B$:

Localisé dans la moelle épinière et l'endothélium vasculaire, ces récepteurs sont médiateurs de l'analgésie spinale, de certaines actions anti nociceptives et de la vasoconstriction périphérique (Philipp et al. 2002). Ils sont responsables de l'hypertension initiale après l'administration systémique d'agonistes $\alpha 2$.

- Sous-type $\alpha 2C$:

Situés dans la moelle épinière et en périphérie, ils modulent l'analgésie spinale et régulent la libération d'épinéphrine par la médullosurrénale. Ils sont également impliqués dans l'activité locomotrice induite par l'humeur et les stimulants (Philipp et al. 2002). Ils ont des effets similaires à ceux du sous-type $\alpha 2A$ sur la libération de dopamine et de sérotonine ainsi que sur la libération d'insuline.

La distribution, la concentration et les sous-types de récepteurs varient selon l'espèce, ce qui peut expliquer certaines différences de réponse aux $\alpha 2$ -agonistes selon les espèces.

2.4.2.2 Effets systémiques de l'activation des récepteurs adrénergiques

La noradrénaline, aussi appelée norépinéphrine est le ligand naturel des récepteurs adrénergiques. Elle joue un rôle de neurotransmetteur mais a aussi une action hormonale. C'est une catécholamine, tout comme la dopamine ou encore l'adrénaline.

L'activation du récepteur alpha-2 présynaptique (récepteur du SNC), par la noradrénaline, inhibe la libération de ce neurotransmetteur dans la fente synaptique formant ainsi un mécanisme de rétroaction négative (Langer, 1974), on parle alors d'autorécepteur (figure 1). Les manifestations de cette réponse comprennent une diminution du débit cardiaque due à une diminution de l'inotropie et une diminution de la fréquence cardiaque, ainsi qu'une réduction de la résistance vasculaire systémique. En revanche, l'activation des récepteurs alpha postsynaptiques médie une augmentation de la résistance vasculaire systémique.

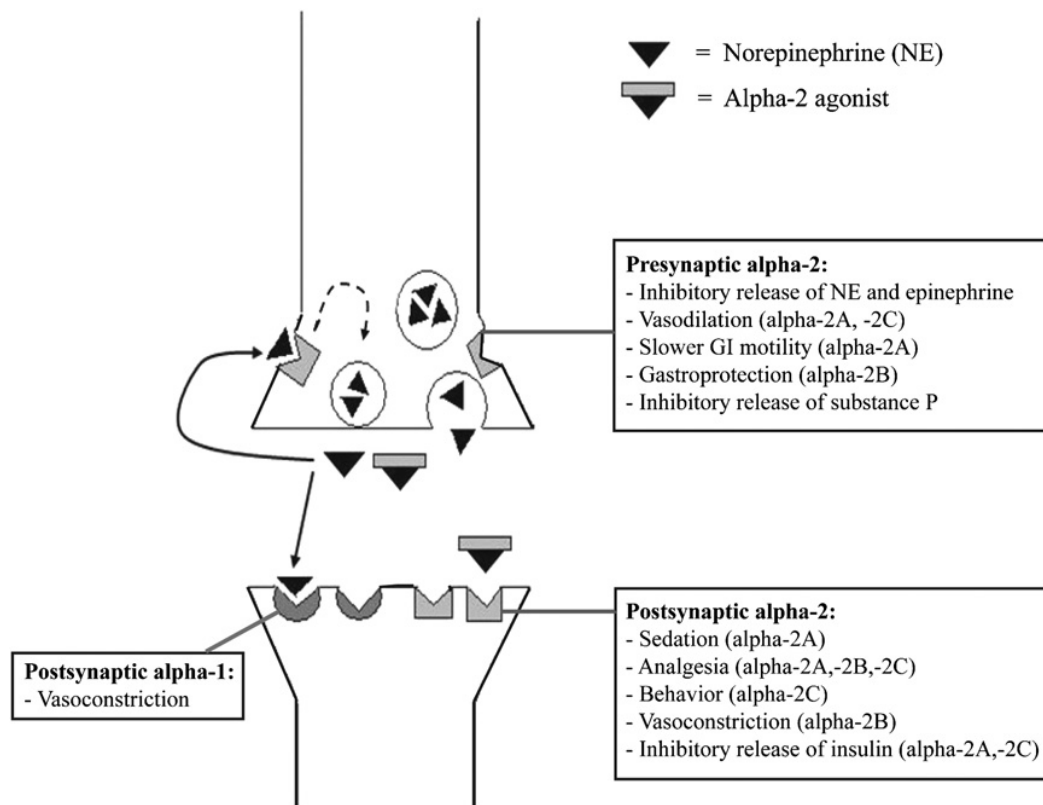


Figure 1 : Mécanismes et effets de l'activation d'une synapse noradrénergique

Concernant les récepteurs périphériques, ils font partie du système orthosympathique, ce sont des synapses post-ganglionnaires. Le système orthosympathique a un rôle excitateur pour l'organisme, c'est à dire qu'il permet de mobiliser l'énergie de l'organisme en période de stress. Ce système s'oppose au système parasympathique et l'ensemble fait partie du système nerveux autonome, qui régule de nombreuses fonctions vitales de façon inconsciente et indépendamment de la volonté (circulation, digestion, respiration, émotions, régulation des glandes endocrines).

Contrairement aux effets physiologiques médiés par les récepteurs α_2 -adrénergiques, l'activation des récepteurs α_1 -adrénergiques produit de l'éveil, de l'excitation et une augmentation de l'activité locomotrice chez les animaux (Puumala, 1997). Ces comportements sont également observés après l'administration de doses excessives d' α_2 -agonistes peu sélectifs tels que la xylazine, ou en particulier lors d'injection accidentelle intra-carotidienne. A des doses élevées, la sélectivité α_2/α_1 diminue (England et al. 1996) et des effets α_1 sont alors observés.

2.4.2.3 Mécanisme au sein de la synapse

Les récepteurs α_2 -adrénergiques sont couplés à une protéine G inhibitrice qui diminue l'excitation neuronale par plusieurs mécanismes lorsqu'un agoniste se lie au récepteur. Premièrement, cela inhibe l'adénylyl cyclase (AC), diminuant la synthèse d'AMPc à partir de l'adénosine triphosphate (ATP) et inhibe les canaux calciques voltage-dépendants responsables du relargage de noradrénaline. Les récepteurs α_2 présynaptiques inhibent les canaux Ca^{2+} qui empêchent l'arrimage des vésicules présynaptiques qui contiennent la noradrénaline (Stone et al. 1997). Il existe donc une rétroaction négative qui empêche la libération ultérieure de noradrénaline.

Les récepteurs α_2 postsynaptiques stimulent la contraction des muscles lisses (vasoconstriction) en augmentant le Ca^{2+} intracellulaire par la voie de l'inositol triphosphate (IP3). Ils exercent donc une action stimulante sympathique similaire à celle exercée par les α_1 -adrénocepteurs.

2.4.3 Les différents médicaments α_2 -agonistes

Aujourd'hui, il existe trois α_2 -agonistes utilisés et possédant une AMM chez les chevaux : la xylazine, la romifidine et la détomidine (tableau 1). Ceux sont des molécules de la famille des imidazolines avec une action supposée au niveau des récepteurs imidazoles, muscariniques, opioïdes et dopaminergiques.

Tableau 1 : Différentes doses et durées d'actions sédatives des α_2 -agonistes chez le cheval

Molécule	Posologie	Durée d'action
Détomidine	10 à 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$	30 min – 1 heure
Détomidine	40 $\mu\text{g}/\text{kg}$	1 à 2 heures
Romifidine	40 à 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$	30 min – 1,5 heures
Romifidine	120 $\mu\text{g}/\text{kg}$	> 3 heures
Xylazine	1 mg/kg	30 minutes

Les différences d'action entre les divers α_2 -agonistes chez le cheval sont faibles et concernent majoritairement la durée ou le délai d'action (England et al.1996). Ces différences, l'auteur les avait présentées en 1992 :

- Rapidité d'action après une injection IV dans l'ordre croissant (doses équivalentes) : xylazine, détomidine, dexmédétomidine, romifidine.
- L'ataxie est liée à la dose, mais est plus sévère avec la détomidine, la dexmédétomidine et la xylazine qu'avec la romifidine.

- Durée d'action après une injection IV dans l'ordre décroissant (doses équivalentes) : romifidine, détomidine, dexmédétomidine, xylazine.

Premier α 2-agoniste synthétisé, la xylazine est utilisée chez les petits et les grands animaux depuis plus de deux décennies. Cette molécule est soluble dans les solvants organiques et traverse facilement l'espace épidual et la barrière hémato-méningée. La dose recommandée pour une administration par voie intraveineuse est de 1 mg/kg chez le cheval. Le pic de sédation est observé à 5 minutes par voie intraveineuse et dure pendant 30 minutes avant de décroître doucement pendant 30 nouvelles minutes (England et al. 1992; Moens et al. 2003). De plus, c'est un analgésique puissant.

La romifidine est principalement utilisée chez les grands animaux. Dans la figure 2, on remarque que la dose de 80 μ g/kg apparaît comme équipotente à une dose de 1 mg/kg de xylazine ou de 20 μ g/kg de détomidine (England et al. 1992). Ces doses « équipotentes » ont donc été établies à partir d'une réponse clinique identique pour des doses et molécules différentes et varient peu entre les différentes études (Bettschart-Wolfensberger et al. 2005; England et al. 1992; Freeman et al. 2000; Yamashita et al. 2000).

Comme faisant l'objet de notre étude, la détomidine est présentée de manière plus détaillée dans la prochaine partie.

L'administration de détomidine, de romifidine ou de xylazine augmente de manière significative les seuils de stimulation nociceptive par courant électrique ainsi que la sommation temporelle dans les membres thoraciques et pelviens de tous les chevaux (n=10) par rapport à la valeur de base (Rohrbach et al. 2009). La xylazine augmente les seuils de réflexe de retrait nociceptif par rapport aux valeurs de base pendant 60 minutes, tandis que la détomidine et la romifidine provoquent cette même augmentation pendant 100 et 120 minutes, respectivement. Les seuils de sommation temporelle augmentent significativement pendant 40, 70 et 130 minutes après l'administration de xylazine, de détomidine et de romifidine, respectivement (Rohrbach et al. 2009). Cependant, la sédation et l'analgésie semblent comparables en intensité entre les trois molécules.

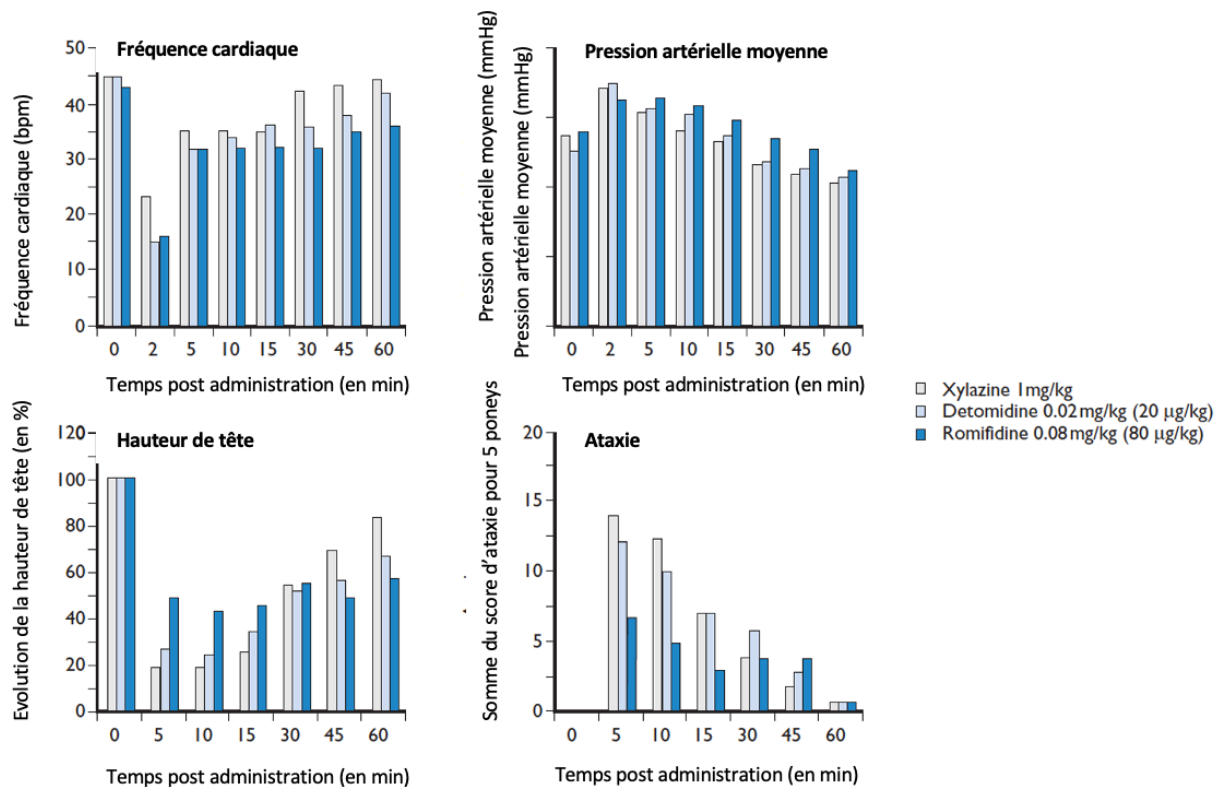


Figure 2 : Comparaison de quelques effets sédatifs et cardiovasculaires des différents $\alpha 2$ -agonistes utilisés chez le cheval (xylazine, détomidine, romifidine), administrés par voie intraveineuse (England et al. 1992)

L'affinité de chaque médicament pour le récepteur $\alpha 2$ est variable selon la molécule considérée (tableau 2). Avec une sélectivité accrue pour les récepteurs $\alpha 2$, le médicament est considéré plus puissance, en particulier au niveau des récepteurs centraux.

Tableau 2 : Rapport d'affinité des $\alpha 2$ -agonistes aux récepteurs ($\alpha 2/\alpha 1$) (Schwartz, Clark 1998)

Molécule $\alpha 2$ -agoniste	Rapport d'affinité des $\alpha 2$ -agonistes aux récepteurs ($\alpha 2/\alpha 1$)
Xylazine	160/1
Détomidine	260/1
Romifidine	340/1
Dexmédétomidine	1620/1

Malgré une affinité plus élevée de la détomidine et de la médétomidine pour les récepteurs alpha-2 par rapport à la xylazine, ces médicaments n'ont pas montré de sélectivité entre les différents sous-types de récepteurs (Schwartz, et al. 1998).

L'utilisation de la médétomidine et de la dexmédétomidine a été introduite récemment en anesthésie/analgésie équine. Leur spécificité accrue pour les récepteurs α_2 peut offrir certains avantages potentiels par rapport aux agonistes α_2 traditionnels. Certaines études (Bryant et al. 1991) ont montré une augmentation importante de l'ataxie lors de l'utilisation de ces molécules.

2.4.4 Un peu plus sur la détomidine...

La détomidine, chlorhydrate de 4-(2,3-diméthylphényl)méthyl-1H-imidazole, a été utilisée pour la première fois comme agent sédatif et analgésique en 1982. Depuis son introduction, la molécule a gagné en grande popularité pour la sédation et la prémédication des chevaux.

De même que la xylazine, la détomidine diffuse généralement efficacement dans l'espace épidual et la barrière hémato-méningée, car elle circule sous forme non ionisée et est soluble dans les solvants organiques.

Les doses initialement recommandées (AMM) étaient très élevées, jusqu'à 160 $\mu\text{g}/\text{kg}$, mais il est rapidement devenu évident que les effets sédatifs maximaux étaient obtenus avec des doses IV de 10 à 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ et que des doses plus élevées augmentaient la durée plutôt que la profondeur de la sédation (England et al. 1992 ; Jochle 1986). Comme les autres α_2 -agonistes, elle possède une valence analgésique (somatique et viscérale) efficace, dose dépendante et intense au-delà de 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$. A cette dose en IV, l'analgésie est comparable en intensité à celle apportée par la xylazine à la dose de 1,1 mg/kg, mais de durée plus importante (England et al. 1992).

Aujourd'hui, la détomidine commercialisée est préparée à une concentration de 10 mg/ml sous différents noms déposés. Les doses recommandées sont fonctions de la sédation et de l'analgésie désirées :

- Sédation légère : 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$, soit 0,1 mL/100kg,
- Sédation et analgésie : 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$, soit 0,2 mL/100 kg,
- Sédation et analgésie profondes : 40 $\mu\text{g}/\text{kg}$, soit 0,4 mL/100 kg.

Le métabolisme hépatique de la détomidine est élevé, avec de nombreuses biotransformations, principalement des hydroxylations complétées de glucuroconjugaisons. Chez les chevaux, la molécule est liée à 84 % aux protéines. La comparaison de la clairance rénale par rapport à la clairance totale montre le caractère négligeable de l'excrétion urinaire. De ce fait, son action est prolongée chez les patients présentant une fonction hépatique anormale (Chambers et al., 1996).

2.4.5 Effets des α_2 -agonistes sur les différents systèmes

2.4.5.1 Effets centraux et spinaux

Les effets sédatifs et anxiolytiques des α_2 -agonistes sont médiés par l'activation des récepteurs supra-spinaux et une inhibition de la libération de norépinéphrine tandis que les effets analgésiques sont médiés par l'activation des récepteurs situés dans la corne dorsale de la moelle épinière. Ces derniers ont été démontrés dans plusieurs modèles de douleur (England et al. 1996) et ils sont particulièrement efficaces comme analgésique dans les coliques des équidés (Jochle et al. 1989).

Les α_2 -agonistes peuvent également entraîner de l'ataxie via la myorelaxation qu'ils entraînent. Cela va s'observer chez l'animal avec une augmentation du polygone de sustentation et des difficultés à coordonner ses membres pour se déplacer/tourner. Comme vu précédemment, c'est un critère souvent pris en compte par les différentes études bibliographiques qui cherchent à scorer la sédation produite par des α_2 -agonistes sur les chevaux.

D'après deux études, il semblerait que la sédation et l'analgésie ne soient pas corrélées. Une étude rapporte une durée d'analgésie plus courte que la sédation (Bettschart-Wolfensberger et al. 2005) tandis qu'une autre rapporte plutôt une analgésie similaire ou prolongée par rapport à la sédation (Rohrbach et al. 2009). Ces informations sont à pondérer en fonction de la stimulation nociceptive appliquée et la méthode de mesure de la sédation.

2.4.5.2 Effets cardiovasculaires

L'administration d' α_2 -agonistes a un effet biphasique sur la pression artérielle. Une hypertension initiale par vasoconstriction périphérique (provenant de la stimulation des récepteurs α_2B postsynaptiques) précède une hypotension persistante. Ce phénomène est liée à la diminution de la décharge sympathique provenant des récepteurs α_2A présynaptiques, la bradycardie et la baisse du débit cardiaque associé (Bryant, 1998). Lorsque l'administration se fait par voie intramusculaire, aucun impact sur la tension artérielle n'est rapporté chez le cheval (England et al. 1996). La bradycardie couramment décrite est quant à elle persistante. Initialement médiée par les barorécepteurs et secondaire à l'augmentation de la résistance vasculaire, elle persiste en raison d'une diminution de la décharge sympathique et d'une

augmentation du tonus vagal (noyau moteur dorsal). Il est fréquemment observé l'apparition d'un bloc atrio-ventriculaire du second degré (BAV2) (Oijala et al. 1988).

Chez certains poneys, la pression artérielle augmente et la fréquence cardiaque diminue de plus de 50 % moins d'une minute après l'administration IV de détomidine à des doses allant de 10 à 60 µg/kg. Chez certains chevaux, la fréquence cardiaque diminue de 30 % à 35 % et le débit cardiaque diminue de 40 % à 45 % après l'administration IV à des doses de 10 à 20 µg/kg. À ces doses, 30 % des chevaux développent un BAV2 dans les 5 minutes, la fréquence et le débit cardiaques sont réduits pendant 45 minutes à 1 heure, et la pression artérielle moyenne est réduite pendant 90 minutes à 2 heures (Jochle, 1986).

2.4.5.3 Effets respiratoires

La fréquence respiratoire diminue également. De plus la relaxation des muscles laryngés et l'abolition du réflexe de toux sont rapportées. Les effets respiratoires des α_2 -agonistes sont liés à la dose et à la profondeur de la sédation, et diffèrent selon l'espèce animale (Short et al. 1986). Cependant, ils restent modérés et cliniquement inapparents lors d'administration isolée. La détomidine a peu d'effet sur la fonction pulmonaire. Bien que la fréquence respiratoire diminue après l'administration de détomidine (environ 50% pendant deux heures), la diminution apparente de la ventilation minute semble coïncider avec une diminution de la production de CO₂, et les valeurs des gaz du sang artériel ne changent pas de manière significative (Wagner et al. 1991).

2.4.5.4 Effets gastro-intestinaux

La diminution de la motilité intestinale est causée par l'inhibition de la libération d'acétylcholine dans le plexus myentérique. Chez les chevaux, l'administration d' α_2 -agonistes en IV produit une augmentation dose-dépendante du temps de transit œsophagien, du péristaltisme rétrograde, et une diminution de la motilité du duodénum (Merritt et al. 1998).

Concernant l'analgésie viscérale, un modèle expérimental de douleur de colique chez des poneys a montré que l'administration IV de détomidine à une dose de 20 µg/kg fournit une analgésie viscérale pendant 45 minutes, alors que l'administration IV de xylazine à une dose de 1,1 mg/kg fournit une analgésie pendant uniquement 20 minutes environ (Lowe et al. 1986).

La détomidine est un analgésique viscéral très efficace, et son utilisation chez les chevaux atteints de coliques ne doit pas être abandonnée en raison des préoccupations concernant les

effets secondaires gastro-intestinaux (Jochle et al. 1989). Malheureusement, les effets des différents α_2 -agonistes sur la motilité gastro-intestinale et sur différents segments du tractus gastro-intestinal n'ont pas été comparés dans une seule étude chez les chevaux afin de mieux évaluer quels α_2 -agonistes sont moins préjudiciables. Il est important que les études futures chez les chevaux déterminent si différents segments du tractus gastro-intestinal sont affectés dans la même mesure, et quels α_2 -agonistes présentent un risque plus élevé de diminution de la motilité, à la fois en présence et en l'absence de douleur.

2.4.5.5 Effets urinaires

Les α_2 -agonistes favorisent la diurèse en raison de la diminution de la libération de l'hormone antidiurétique par l'hypophyse (vasopressine), d'une diminution de la sensibilité des conduits collecteurs à l'action de la vasopressine et des concentrations de rénine. S'ajoute à cela, l'augmentation de la libération du peptide natriurétique auriculaire (Alexander, Irvine 2000). L'hyperglycémie secondaire est aussi un facteur augmentant la diurèse.

2.4.5.6 Effets endocrinologiques

Une hyperglycémie transitoire est rapporté, du fait de la diminution de libération d'insuline via l'activation des récepteurs α_2 présents sur les cellules des îlots de Langerhans (Ruskoaho 1986). La diminution des catécholamines circulantes entraîne la suppression de la réponse au stress.

2.4.5.7 Effets divers

La thermorégulation est inhibée ce qui entraîne fréquemment une transpiration importante (surtout sous la crinière et le toupet).

Les α_2 -agonistes, en particulier la xylazine, provoquent une stimulation utérine significative mais certaines études ont montré que des doses modérées de détomidine sont sans danger pendant la gestation et de nombreuses juments ont reçu de multiples doses tout au long de la gestation sans aucun dommage maternel ou fœtal (Jedruch et al. 1989). La xylazine semble avoir le plus grand effet ecbolique, donc ce n'est pas la molécule de choix pour les juments gestantes.

L'hématocrite et les protéines totales diminuent après l'administration parentérale de détomidine (Daunt et al. 1993). Ces changements sont probablement produits par des changements de fluides et la séquestration des érythrocytes dans la rate qui surviennent lorsque le tonus sympathique diminue.

2.4.6 Utilisation des α_2 -agonistes chez le poulain

Chez le poulain de 3 mois, les α_2 -agonistes peuvent être utilisés, avec les mêmes doses que chez l'adulte. Nous pouvons obtenir une sédation puissante avec un décubitus. Cependant, l'utilisation de cette famille de molécules est déconseillée avant 3 mois. La bradycardie entraîne une baisse du débit cardiaque car le ventricule non compliant compense mal les variations du rythme cardiaque. Le volume d'éjection systolique ne peut alors pas augmenter. De ce fait, il est préférable d'utiliser les benzodiazépines chez le poulain de moins de 3 mois (Oijala et al. 1988).

2.4.7 Dose-dépendance des effets

Tous les α_2 -agonistes produisent un degré de sédation dose-dépendant jusqu'à un maximum, après quoi, toute augmentation de la dose n'augmente que la durée. La possibilité ou non d'induire une position couchée dépend de l'espèce et du médicament. Par exemple, les ruminants adoptent une position couchée lorsqu'ils sont seulement modérément sédatisés, tandis que les chevaux essaient de rester debout. Chez les chevaux, une surdose de détomidine jusqu'à plus de 10 fois la dose utilisée pour la sédation clinique n'induit pas de position couchée (Di Concetto et al. 2007), alors que même de faibles doses de médétomidine peuvent rendre le cheval tellement ataxique qu'il tombe (Bryant et al. 1991).

2.4.8 Échec de la sédation

Certains patients peuvent être réfractaires aux effets sédatifs des α_2 -agonistes. L'échec à atteindre une sédation optimale est souvent dû à un stress préexistant, à la peur, à l'excitation et à la douleur. Toutes ces conditions augmentent les niveaux de catécholamines endogènes et peuvent interférer avec les réductions de libération de neurotransmetteurs excitatoires induites par l'administration d'agonistes α_2 . La sédation est systématiquement obtenue lorsqu'un α_2 -agoniste est administré pour calmer les patients dans un environnement calme avec un minimum de stimuli environnementaux. De plus, il est important de laisser agir la molécule avant de commencer à manipuler à nouveau le patient, ce délai d'action dépendant de la voie d'administration.

2.4.9 Antagonistes des α_2 -agonistes

Il est possible d'antagoniser l'action des α_2 -agonistes par un antagoniste spécifique. Il en existe plusieurs, comme la yohimbine, la tolazoline et l'atipamézole. Toutes ces molécules ont été

étudiées chez les chevaux. L'atipamézole a une sélectivité α_2/α_1 de 8526, ce qui est bien supérieure aux autres molécules, et fait d'elle, l'antagoniste le plus utilisé (Virtanen et al. 1989). Aux doses cliniquement utilisées, il est rare que l'antagonisme soit nécessaire. Dans des cas de surdosage causant une ataxie marquée ou un décubitus, un auteur a utilisé, par titration, une dose correspondante à quatre fois la dose de détomidine administrée au poney afin de contrecarrer l'effet du surdosage (Virtanen et al. 1989).

2.4.10 Association de molécules et notion de synergie.

L'association de deux médicaments agissant sur des récepteurs différents entraîne souvent une synergie, l'effet global étant supérieur à la somme de leurs actions individuelles. En revanche, les combinaisons d'agents qui agissent sur le même récepteur ne peuvent être qu'additives. C'est ce qui explique l'intérêt des combinaisons d'agents sédatifs et opioïdes. Le sédatif a également pour fonction de contrecarrer les effets secondaires indésirables des opioïdes, comme en particulier chez les chevaux, les réactions d'excitation induites par les opioïdes.

La gamme de combinaisons sédatifs/opioïdes utilisés pour la sédation et le contrôle des animaux est très étendue : α_2 -agonistes, phénothiazines, butyrophénones et benzodiazépines, tous combinés à une grande variété d'opioïdes agonistes et agonistes partiels. Une sédation fiable est généralement obtenue avec de l'acépromazine ou des α_2 -agonistes associés à un opioïde tel que le butorphanol ou la buprénorphine.

3. Voies d'administration

3.1 Injection par voie intraveineuse et intramusculaire

Les agonistes alpha-2 administrés par voie intraveineuse à des doses cliniques ont des demi-vies d'élimination de moins de 1,5 heures et des volumes de distribution relativement faibles de 0,5 à 1,6 L/kg. Pour une dose classique de 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ par voie intraveineuse, les effets de la détomidine apparaissent en 15 minutes et durent environ une heure.

Par voie intramusculaire, la profondeur de la sédation et l'intensité de l'analgésie sont réduites et les effets maximaux sont atteints en 30 minutes et persistent pendant environ une heure. La demi-vie d'élimination est légèrement plus longues lors d'administration en IM (Grimsrud et al. 2009). L'absorption intramusculaire est incomplète et l'indice de biodisponibilité est de 45%. De ce fait, la dose IM doit être deux à trois fois supérieure à la dose IV pour atteindre le même niveau de sédation. D'après Wagner en 1991, une injection IM de détomidine fait baisser

la fréquence cardiaque de 27%, ce qui est moindre que par voie intraveineuse où la diminution est de 35%.

La détomidine a un effet moindre lorsqu'elle est injectée par voie sous-cutanée, elle est également absorbée par les muqueuses. Il existe désormais une forme en gel disponible à cet effet.

3.2 Administration sublinguale

La détomidine est le seul α_2 -agoniste disponible sous forme de gel oral (transmuqueux). Cette voie d'administration est principalement utilisée par les vétérinaires lorsqu'il est impossible de réaliser une injection IV ou IM à un cheval, tel que pour un individu qui n'a pas l'habitude d'être manipulé par l'Homme, principalement des jeunes chevaux, ou des chevaux dangereux. La dose équipotente est d'environ 40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (Gardner et al. 2010). Le délai d'action est de 30 à 40 minutes et la biodisponibilité est faible, 22 % (L'Ami et al. 2013). Selon les études, la sédation évaluée sur la base de la hauteur du port de tête semble relativement proche des autres voies d'administration, à des doses équipotentes (L'Ami et al. 2013). Les effets secondaires cardiovasculaires et l'ataxie, semblent réduits lors d'administration transmuqueuse, mais encore significativement présents et la durée d'action est plus longue que l'administration IV (Kaukinen et al. 2011; Knych et al. 2011). L'auteur a également montré que la demi-vie de la détomidine après administration IV, IM et sublinguale était respectivement de $0,86 \pm 0,15\text{h}$, $1,08 \pm 0,28\text{h}$ et $1,27 \pm 0,24\text{h}$.

D'après une étude de pharmacocinétique, la concentration plasmatique est plus importante juste après une administration sublinguale que par voie IV ou IM. Cela serait dû au drainage de la muqueuse par la veine jugulaire, sans effet de premier passage hépatique, avant d'être distribué dans tout l'organisme dont les tissus cibles (Knych et al. 2011). De ce fait, cela confirme que la détomidine est bien absorbée par la muqueuse.

Lorsqu'elle est administrée dans la nourriture, l'effet est moins fiable car le médicament est largement métabolisé lors du premier passage hépatique.

3.3 Injection épidurale

La xylazine est l' α_2 -agoniste majoritairement utilisé pour cette voie d'administration. La dose épidurale de xylazine est inférieure aux doses systémiques recommandées. Une absorption systémique est rapportée à partir de l'espace épidural. Cela entraîne moins de changements

comportementaux tels que la sédation et l'ataxie, et une analgésie prolongée. Une augmentation de l'incidence des BAV2 a été signalée après l'administration épidurale (Skarda et al. 1999). La détomidine épidurale nécessite des doses similaires à celles systémiques, ce qui entraîne une ataxie et une sédation importantes en raison de l'absorption systémique à partir de l'espace épidural. L'analgésie est rapportée par cette voie d'administration mais elle est moins durable que la xylazine (Skarda et al. 1996). La liaison présynaptique des récepteurs alpha-2 de la moelle épinière bloque la libération de la substance P des fibres C, tandis que les actions postsynaptiques inhibent les neurones de la corne dorsale. Ce mécanisme entraîne des effets similaires à ceux produits par les opioïdes concernant l'analgésie induite (Klimscha et al. 1997). La co-administration épidurale d' α 2-agonistes en association avec des opioïdes contribue à la puissance et à l'efficacité des opioïdes et permet l'administration de doses plus faibles pour obtenir une analgésie équivalente (Stone et al. 1997; Monasky et al. 1990). Il est également possible de les associer à des anesthésiques locaux (Tranquilli et al. 2007).

3.4 Injection intra-articulaire

Chez le cheval, l'administration systémique est actuellement la voie la plus courante pour les α 2-agonistes. Cependant, chez l'homme, les voies intra-articulaire, d'infiltration intercostale et régionale intraveineuse ont également été utilisées (Gentili et al. 1997; Paul et al. 2010). L'administration intra-articulaire d' α 2-agonistes induit une analgésie par plusieurs mécanismes comprenant l'activation des récepteurs α 2A périphériques qui inhibent la libération de noradrénaline au niveau des nocicepteurs afférents périphériques ainsi qu'un effet anesthésique local qui inhibe la conduction des signaux nerveux à travers les fibres C. Il n'y a pas d'utilisation intra-articulaire rapportée des α 2-agonistes chez les chevaux, mais le potentiel de cette voie est encourageant en humaine (Paul et al. 2010).

3.5 Atomisation intranasale

L'administration intranasale d' α 2-agonistes, chez le cheval, n'est pas décrite dans la littérature. Chez le cheval, cette voie d'administration a été décrite pour instiller des corticoïdes à fort tropisme respiratoire, des vaccins et de la phényléphrine au réveil d'anesthésies générales. Cette voie d'administration et ses avantages seront présentés dans les chapitres suivants.

4. La voie intranasale chez le cheval ?

4.1 Anatomie des cavités nasales du cheval

Ces rappels anatomiques visent à comprendre la structuration des cavités nasales afin de poser les bases des principes de mécanisme d'action de l'administration de médicaments par cette voie. Nous citerons principalement les travaux de Barone, McGorum Williams et Budras (Barone 2009; McGorum et al. 2007; Williams et al. 2018; Budras et al. 2012).

4.1.1 Conformation

En partie rostrale, le vestibule nasal mène des narines à la cavité nasale délimitée par le *limen nasi*. Les narines sont en forme de virgules et largement espacées. La narine externe est divisée en deux parties : un petit diverticule nasal qui est un cul-de-sac en partie dorsolatérale, et une grande ouverture ventrale (et médiale) correspondant à l'entrée de la cavité nasale. Sur le plancher du vestibule nasal se trouve l'orifice du canal naso-lacrymal qui marque la jonction entre le vestibule et la cavité nasale. Le revêtement du vestibule est en partie constitué de peau avec des poils fins, le reste est recouvert de membrane muqueuse.

Chaque cavité nasale (figure 3) est délimitée par deux parois médiale et latérale, un plafond, un plancher, ainsi que deux extrémités (Barone 2009). Chez le cheval, le plancher est formé par plusieurs os : l'os palatin, les processus palatins de l'os maxillaire et les os incisifs. Le septum nasal constitue la paroi médiale, il est ossifié en partie caudale et est formé par les os vomer et ethmoïde, tandis qu'il est cartilagineux en partie rostrale (McGorum et al. 2007). La délimitation latérale est constituée de l'os maxillaire, du processus nasal de l'os incisif, ainsi que des os nasal, lacrymal et palatin. Concernant l'extrémité caudale de chaque cavité nasale, elle est divisée en deux parties. Une partie ventrale, qui est largement ouverte, appelée méat nasopharyngien, est située au niveau des choanes. La portion dorsale, quant à elle, est formée par les volutes de l'ethmoïde et séparée la boîte crânienne par la lame criblée de l'ethmoïde. Bien qu'étudiées extensivement sur le plan anatomiques, le volume global des cavités nasales du cheval n'a jamais été décrit dans la littérature. Nous estimons cependant qu'il est largement supérieur aux volumes communément administrés par atomisation.

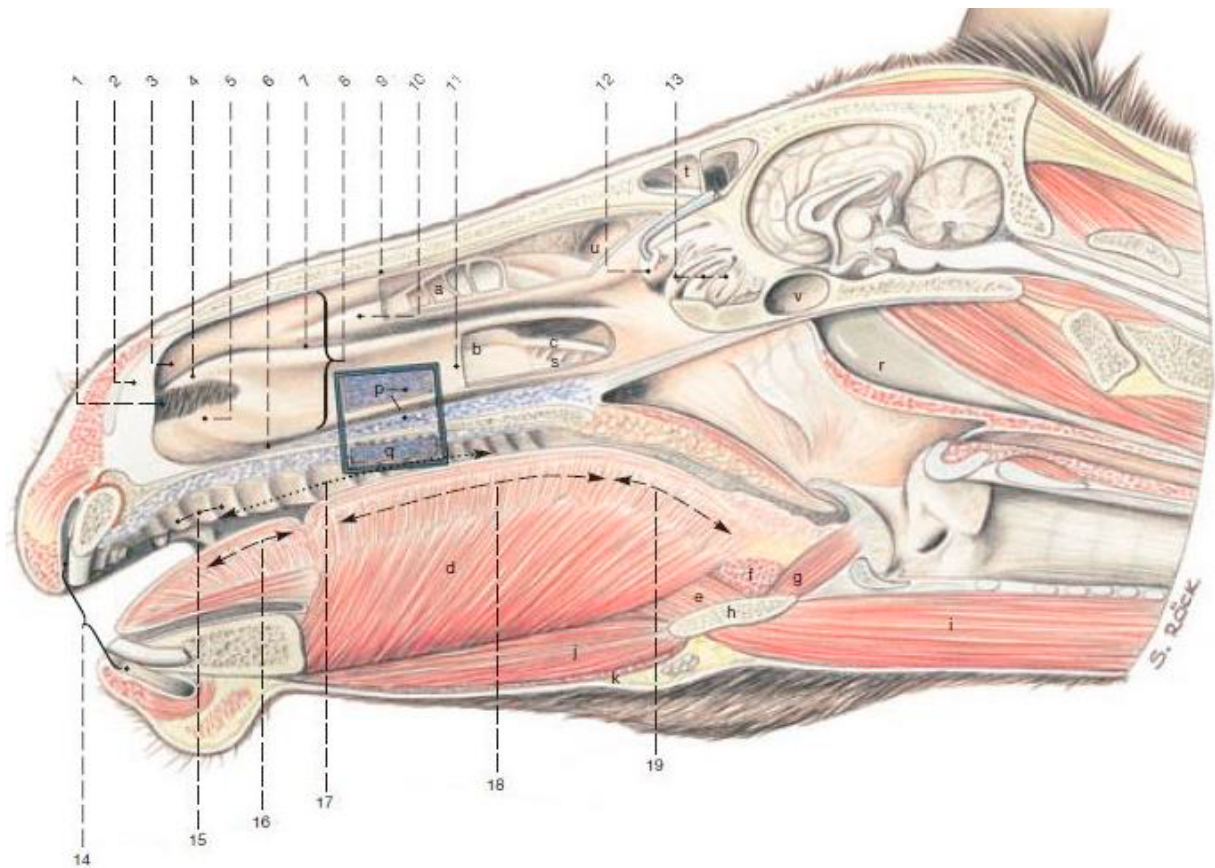


Figure 3 : Anatomie du nez et des cavités nasales du cheval : section médiane, le septum nasal a été retiré (Budras et al. 2012)

1 : vestibule nasal, 2 : septum nasal, 3 : pli droit, 4 : pli alaire, 5 : pli basal, 6 : méat nasal ventral, 7 : méat nasal moyen, 8 : méat nasal commun, 9 : méat nasal dorsal, 10 : cornet nasal dorsal, 11 : cornet nasal ventral, 12 : cornet nasal moyen, 13 : cornet ethmoïdal, 14 : vestibule oral, 15 : crêtes palatines, 16 : apex de la langue, 17 : cavité orale propre, 18 : corps de la langue, 19 : racine de la langue, a : subdivisions (bulles et cellules) du cornet nasal dorsal, b : sinus conchal ventral, c : canal infraorbitaire, d : muscle génioglosse, e : muscle hypoglosse, f : muscle hyoïde transverse, g : muscle hyo-épiglottique, h : os basihyoïde et son processus lingual, i : muscle sternohyoïde, j : muscle géniophyoïde, k : muscle mylohyoïde, p : plexus nasal caverneux des veines, q : plexus veineux palatin, r : poche gutturale, s : sinus conchal ventral, t : sinus frontal, u : sinus conchal dorsal, v : sinus sphéno-palatin.

Les cornets nasaux sont contenus dans les cavités nasales (figure 4). Ce sont des fines lames osseuses spiralées, se prolongeant rostralement par un élément fibro-cartilagineux où la muqueuse forme des plis. Une cavité nasale contient deux cornets nasaux, dorsal et ventral, qui segmentent la cavité en trois zones de passages de l'air et communiquent avec le méat commun, situé en partie médiale, contre le septum.

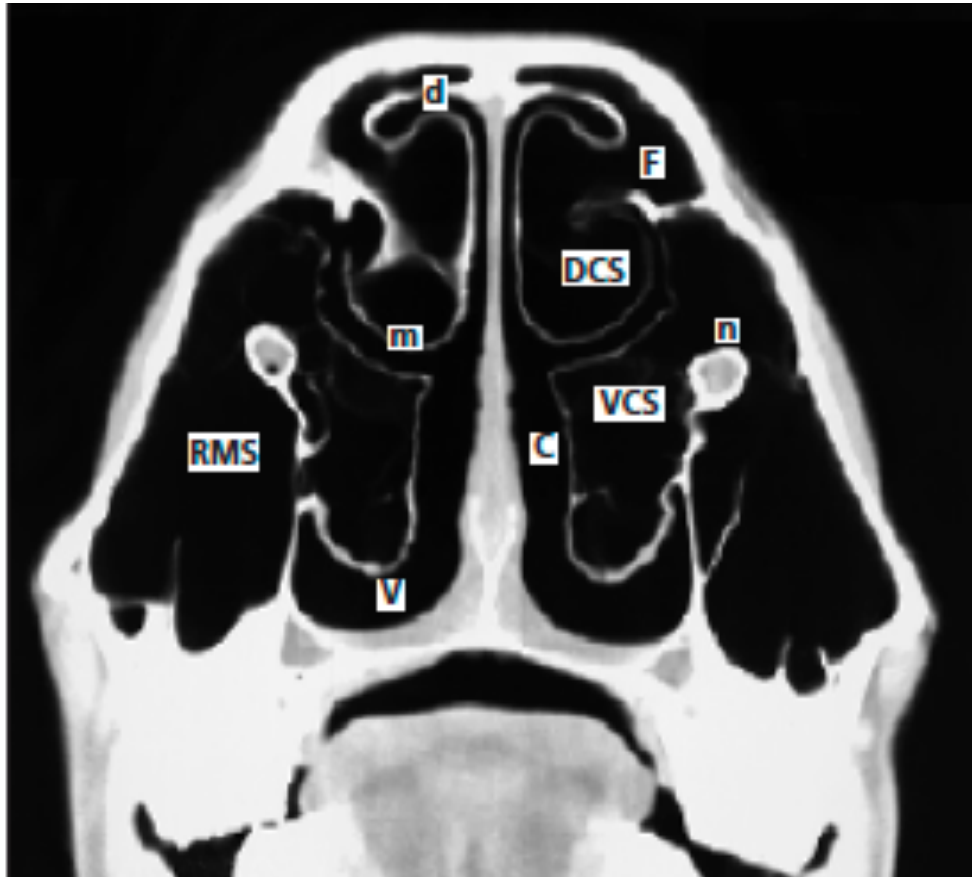


Figure 4 : Coupe transversale, en examen tomodensitométrie, des cavités nasales du cheval (Budras et al. 2012)

d : méat dorsal, m : méat moyen, v : méat ventral, c : méat commun, RMS : sinus maxillaire rostrale, DCS : sinus conchal dorsal, VCS : sinus conchal ventral, F : sinus frontal

Les cavités nasales sont annexées par les sinus paranasaux (Barone, 2009), ils sont présentés dans la figure 5. Ce sont des cavités creuses, remplies d'air et qui communiquent avec le méat nasal moyen par l'ouverture maxillaire. Comme les autres éléments anatomiques des cavités nasales, ce sont des structures paires séparées par un septum médian. Il existe sept paires de sinus paranasaux chez le cheval (McGorum et al. 2007) :

- Le sinus maxillaire rostral et le sinus maxillaire caudal (seul sinus à communiquer directement avec la cavité nasale par le biais du foramen nasomaxillaire).
- Les sinus conchaux (ventral, moyen et dorsal), ces derniers communiquent entre eux et directement avec le sinus maxillaire rostral.
- Le sinus frontal (le plus grand), il communique avec le sinus maxillaire via un large orifice fronto-maxillaire.
- Le sinus sphéno-palatine qui communique avec le sinus maxillaire caudal.

Le drainage des sinus paranasaux ne repose pas strictement sur la gravité seule mais aussi sur le transport ciliaire dirigé vers le méat moyen de la cavité nasale.

4.1.2 Les muqueuses des cavités nasales

La cavité nasale est tapissée d'une muqueuse respiratoire épaisse et très vascularisée. Cette dernière adhère aux parois grâce à une sous-muqueuse riche en éléments fibreux. Les cornets nasaux sont également recouverts par une muqueuse respiratoire. Leur conformation en multiple replis augmente la surface muqueuse de la cavité nasale et donc de contact avec l'air inspiré, ce qui permet de le réchauffer et l'humidifier. De plus, cette muqueuse a un rôle de défense face aux pathogènes et poussières mais aussi face à la dessiccation provoquée par le flux d'air sec qui transite dans cet espace. Les sinus paranasaux sont également recouverts par une muqueuse respiratoire qui est un prolongement de celle des cavités nasales.

4.1.3 La vascularisation nasale

Les artérioles de la muqueuse nasale ont des origines multiples : elles proviennent principalement de l'artère sphéno-palatine qui irrigue presque toute la région respiratoire de la muqueuse et provient de l'artère carotide externe. Le labyrinthe ethmoïdal est irrigué par les artères ophtalmiques externe et interne, qui ont pour origine l'artère carotide interne.

Les veines sont volumineuses et drainent les nombreux plexus de la sous-muqueuse qui caractérise le stratum cavernosum. Cette vascularisation permet à la muqueuse d'assumer son rôle protecteur et semble commandée par voie hormonale autant que par voie nerveuse. La veine principale est la sphéno-palatine, elle se déverse dans la veine jugulaire pour atteindre le cœur droit. Par la suite, le sang chargé en molécule absorbée rejoint les poumons puis le cœur gauche avant d'atteindre les organes cibles. De cette manière, un premier passage de la molécule est permis dans l'organisme avant le drainage hépatique. Ce mécanisme permettrait d'expliquer la bonne efficacité de l'administration intranasale ainsi que la réduction des non-recherchés.

Concernant le réseau lymphatique, les nœuds lymphatiques mandibulaires drainent la partie rostrale des cavités nasales tandis que le tiers caudal est drainé par les nœuds lymphatiques rétro-pharyngiens médiaux.

4.1.4 L'innervation des cavités nasales

La muqueuse olfactive contient des neurones olfactifs qui sont organisés en groupe de cils au niveau des épithéliocytes olfactifs. Ces derniers se regroupent dans la lamina propria, puis traversent la lame criblée de l'ethmoïde, avant de rejoindre le bulbe olfactif. Ils se renouvellent en continu, leur durée de vie étant d'environ deux mois.

Le nerf trijumeau est un des nerfs principaux des cavités nasales. Il est stimulé par des facteurs extérieurs d'ordres irritants, mécaniques, ou thermiques. De ce fait, il participe ainsi à la défense des voies respiratoires, par des sensations de douleurs ou par l'initiation de réactions inflammatoires locales. Le labyrinthe ethmoïdal est innervé par les nerfs ethmoïdaux, provenant du nerf ophtalmique. Le reste de la muqueuse est innervé par les ramifications du nerf maxillaire. Les branches du nerf sphéno-palatin innervent, quant à eux, une grande partie de la muqueuse de la région respiratoire.

4.2 Transport de la molécule, des cavités nasales au Système Nerveux Central

4.2.1 Barrières physiologiques à l'absorption nasale

Son anatomie spécifique fait des cavités nasales une immense surface d'échange. Les muqueuses sont extrêmement vascularisées et possèdent une innervation importante.

L'administration de molécules par voie intranasale est maintenant bien connue. L'absorption dépend des caractéristiques de la molécule : lipophilie, charge et poids moléculaire (Sakane et al. 1991), et aussi de l'individu : clairance muco-ciliaire, jetage ou toute pathologie des cavités nasales. La clairance muco-ciliaire permet l'évacuation du mucus dans le nasopharynx, partant ensuite dans le système digestif afin d'y être digéré. Il s'agit de la barrière la plus importante et la vitesse de cette clairance muco-ciliaire est d'environ 5 à 6 mm/min (Bhise et al. 2008). La concentration en mucine ainsi que la teneur hydrique du mucus permettent de déterminer les propriétés d'adhérence et de diffusion de particules solides et de produits chimiques volatiles. La diffusion de molécules au travers de cette couche de mucus dépendra donc essentiellement des propriétés physico-chimiques du principe actif. Il existe différentes couches de mucus superposées, dont les concentrations en mucine et en eau varient : le mucus profond ou péri-ciliaire, solide et non labile, et le mucus superficiel plutôt visqueux. Des enzymes sont également présentes dans le mucus et peuvent modifier ou dégrader les principes actifs.

Concernant les caractéristiques du principe actif, des études (Lipinski et al. 2001; Pardeshi et al. 2013) ont démontré que les molécules lipophiles diffusaient mieux au travers des barrières biologiques alors qu'une molécule ionisée aura plus de difficultés à traverser le mucus. Ils ont également montré qu'une molécule comportant plus de 5 donneurs de liaison hydrogène et plus de 10 accepteurs de liaison hydrogène présentera également une plus faible absorption. Si la molécule a un poids moléculaire inférieur à 300 daltons (Da), l'absorption nasale sera rapide et faiblement influencée par les autres propriétés physico-chimiques, alors que les molécules avec un poids moléculaire supérieur à 1 kDa seront absorbées très lentement (Arora et al. 2002).

La détomidine est une base faible lipophile et de poids moléculaire égal à 222,7 Da. Le nombre de donneurs et d'accepteurs de liaison hydrogène est de 1. Ces caractéristiques chimiques font de la détomidine une molécule qui semble être idéale pour une administration par voie intranasale.

Certains auteurs ont également étudié l'impact de la formulation du produit à administrer afin de permettre une bonne distribution dans les cavités nasales (Hirlekar et al. 2018; Arora et al. 2002). Il a été démontré dans ces différentes études, que pour un même volume, une molécule administrée dans les deux narines, plutôt qu'une seule, a une meilleure biodisponibilité. De la même manière, il est préférable de limiter le volume à administrer en favorisant une concentration élevée. Un volume important favorise un drainage rostral ou/et caudal. En outre, plus le volume administré est important, plus il a de risque d'être éliminé. La forme galénique du produit est également importante. Sous forme de goutte, le drainage est important malgré une facilité d'administration. Sous forme de gel, le drainage est limité mais la répartition sur les muqueuses est mauvaise. Le compromis se trouve sous forme de spray : les microgouttelettes formées diffusent dans toute la cavité. L'idéal est une particule dont la taille est située entre 5 et 10 μm . Au-dessus de cet intervalle, le drainage est important, en-dessous, les particules sont inhalées dans les poumons (Hirlekar et al. 2018).

4.2.2 Absorption par la muqueuse nasale et transport de la molécule jusqu'au SNC

Les mécanismes de transports ne sont pas encore tout à fait compris. Plusieurs voies sont envisagées : nerveuse, sanguine et lymphatique. Selon les propriétés de la molécule, la voie majeure peut différer.

Une fois la barrière physiologique du mucus passée, la molécule atteint la muqueuse respiratoire ou olfactive. A cette étape de l'absorption, il existe deux mécanismes complémentaires (figure 5).

Le premier est un mécanisme paracellulaire, il est applicable aux cellules hydrophiles et de bas poids moléculaire, inférieur à 1 kDa. Cette perméabilité est possible, de façon transitoire, lorsque les zones de jonctions serrées reliant les différentes cellules sont détruites afin d'être renouvelées. Les espaces se situent alors, pour la muqueuse respiratoire, entre les épithéliocytes ciliés et les cellules calciformes, et pour la muqueuse olfactive, entre les épithéliocytes olfactifs et ceux de soutien. Il s'agit d'un mécanisme passif et lent (Lochhead et al. 2012).

Les molécules de poids supérieur à 1 kDa et lipophiles pénètrent dans la muqueuse nasale par un mécanisme transcellulaire. La traversée peut se faire par différents principes biologiques : diffusion passive, transport actif ou encore par endocytose ou pinocytose. Il semblerait que la pinocytose soit le principal mode d'internalisation (Crowe et al. 2018). Ce mécanisme est plus rapide que le transport paracellulaire. Si ce mécanisme se met en place au niveau des épithéliocytes olfactifs, ou des terminaisons nerveuses provenant de la branche ophtalmique du nerf trijumeau, le transport au sein d'un endosome puis exosome se met en place. Le transport axonal déplace les vésicules vers le neurone axonal terminal olfactif et le bulbe olfactif dans le cerveau, lieu de l'exocytose pour atteindre les cellules post-synaptiques (Crowe et al. 2018; Lochhead et al. 2012).

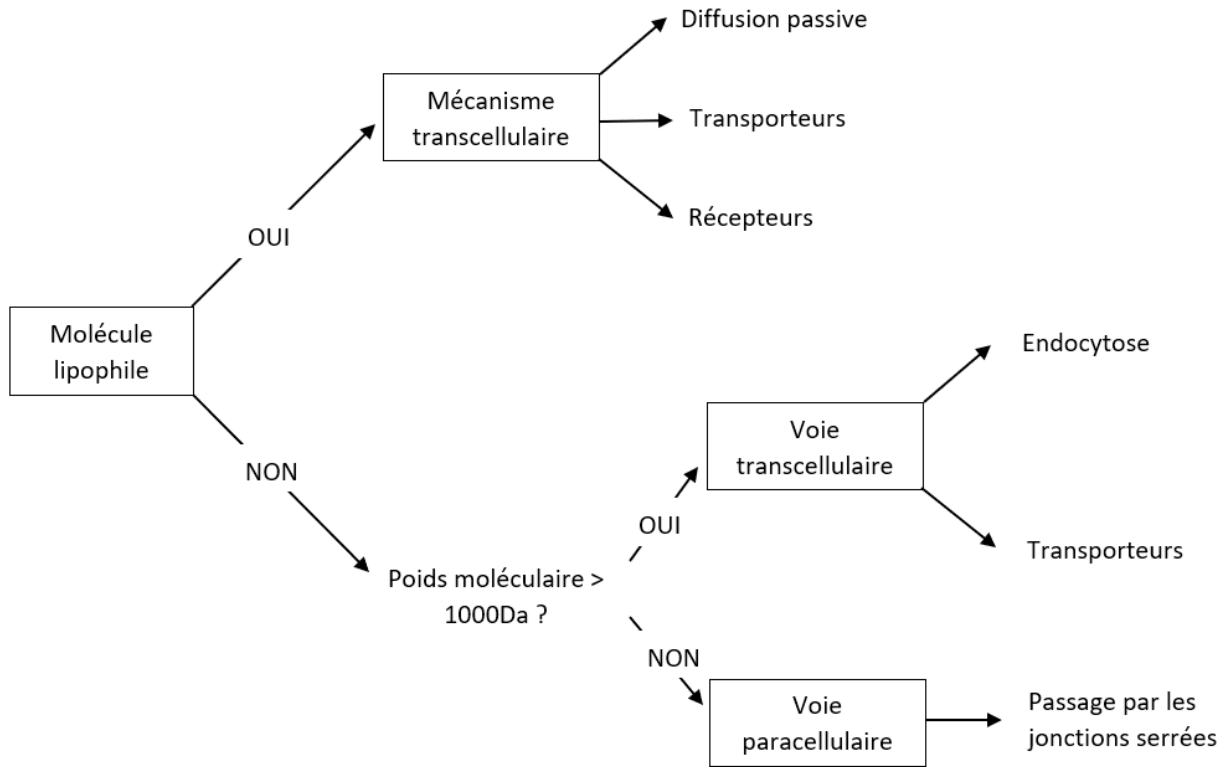


Figure 5 : Mécanismes du passage de l'épithélium respiratoire en fonction des caractéristiques physico-chimiques du principe actif (Grassin-Delyle et al. 2012)

Dans les cas où la molécule n'est pas transportée dans les neurones, une fois la *lamina propria* atteinte, elle peut être transportée par différentes voies :

- La voie sanguine entraîne un passage hépatique et rénal pendant la distribution au SNC, de ce fait, la biodisponibilité de la molécule diminue. Une molécule absorbée au niveau sanguin doit passer la Barrière Hémato-Méningée (BHM) ou la barrière entre le sang et le Liquide Céphalo-Rachidien (LCR) afin d'atteindre le SNC (Bourganis et al. 2018). La BHE protège et isole le cerveau par un système de filtration très sélectif, les molécules doivent traverser le cytoplasme de cellules endothéliales. Ce filtre biologique empêche 98% des molécules de traverser la BHE (Selvaraj et al. 2018). La barrière sang-LCR fonctionne par un principe similaire de filtre composé de cellules endothéliales (Hirlekar et al. 2018).

- Une gaine péri-neurale entoure les axones de l'épithélium olfactif (Crowe et al. 2018), elle peut être traversée par la molécule administrée en IN. Cette gaine communique directement avec l'espace sous-arachnoïdien. Or, l'espace sous-arachnoïdien est en continuité avec le LCR, ce qui permet d'atteindre directement le SNC. Cette voie péri-neurale concerne également le nerf trijumeau (Johnson et al. 2010).

Au sein du SNC, les molécules sont à nouveau diffusées par voie intra ou extra-cellulaire (Lochhead et al. 2012). La voie intracellulaire est un processus très lent, qui n'explique pas les concentrations élevées de molécules dans plusieurs aires cérébrales quelques minutes après l'administration intranasale. La voie extracellulaire utilise le système glymphatique, qui est l'équivalent du système lymphatique au niveau cérébral. Le mécanisme n'est pas très bien décrit dans la bibliographie, cependant les études montrent un transport rapide dans le SNC grâce à ce transport. L'hypothèse serait que le mouvement du LCS dans l'espace périvasculaire est entraîné par l'alternance de pression/dépression des artères et artérioles (Crowe et al. 2018; Hirlekar et al. 2018; Lochhead et al. 2012).

La figure 6 résume l'ensemble des mécanismes assurant le transport des molécules administrées par voie intranasale, depuis les cavités nasales jusqu'à son intégration au sein du SNC.

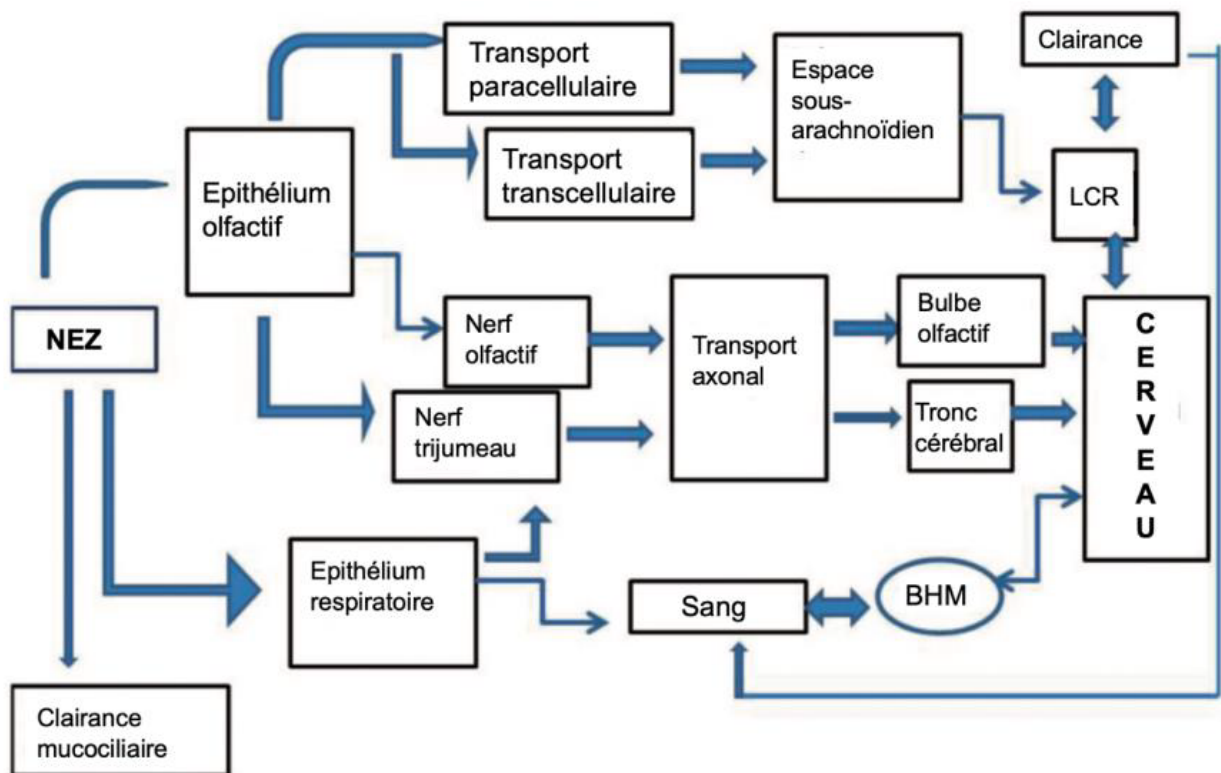


Figure 6 : Schéma bilan des différents transports après une administration intranasale
(Selvaraj et al. 2018)

4.3 Les avantages et les inconvénients de la voie intranasale

4.3.1 Avantages

La muqueuse nasale est une muqueuse très vascularisée, et certains mécanismes de transport des molécules absorbées permettent d'atteindre directement le SNC. De cette façon, l'action de la molécule doit être rapide, plus disponible car il n'y a pas de premier passage hépatique et rénal et les effets secondaires systémiques sont moindres.

4.3.2 Inconvénients

Cette méthode d'administration n'est pas évidente, principalement sur les équidés qui sont difficile à contenir physiquement pour l'instillation. De plus, ceux sont des animaux facilement stressés de par leur statut de proie à l'état sauvage. Ce stress est un facteur favorisant l'échec à la sédation. La clairance muco-ciliaire, les caractéristiques de la molécule utilisée et les pathologies nasales sont aussi des facteurs limitant l'efficacité de l'absorption. Une des deux voies de transport de la molécule des cavités aux SNC est très lente.

5. Les $\alpha 2$ -agonistes administrés par voie intranasale : exemples dans la littérature

Depuis quelques années, l'administration par voie intranasale de médicaments anesthésiques et analgésiques est en plein essor en médecine humaine (Bailey et al. 2017). En effet il s'agit d'une voie d'administration indolore, non sanglante et pratique, spécialement en pédiatrie, psychiatrie et urgence. L'administration par voie intranasale de midazolam, lorazépam, flumazénil, dexmédétomidine, kétamine, fentanyl, butorphanol, naloxone, insuline et halopéridol s'est révélée être une alternative sûre et efficace comparée à l'administration par voie intramusculaire ou par voie intraveineuse (Bailey et al. 2017).

Pour l'espèce équine, bien qu'il n'existe pas d'étude complète et approfondie sur les caractéristiques anatomophysiologiques de la cavité nasale, sa grande surface et son irrigation permettent de déduire sa faisabilité pour l'administration systémique de médicaments. De plus dans cette espèce, aucune étude n'a été réalisée sur l'administration intranasale d'un $\alpha 2$ -agoniste.

En Argentine, une équipe de chercheurs (Ferreira et al. 2020) a réalisé une étude sur l'administration intranasale de butorphanol chez le cheval. Dans leur étude portant sur six chevaux, ils comparent la biodisponibilité et la pharmacocinétique du butorphanol par voie intraveineuse et intranasale (figure 7). Ils ont considéré l'administration facile et assuré le suivi pharmacocinétique via des prélèvements réguliers dans la veine jugulaire. L'étude rapporte l'efficacité de l'absorption par voie intranasale et le passage systémique.

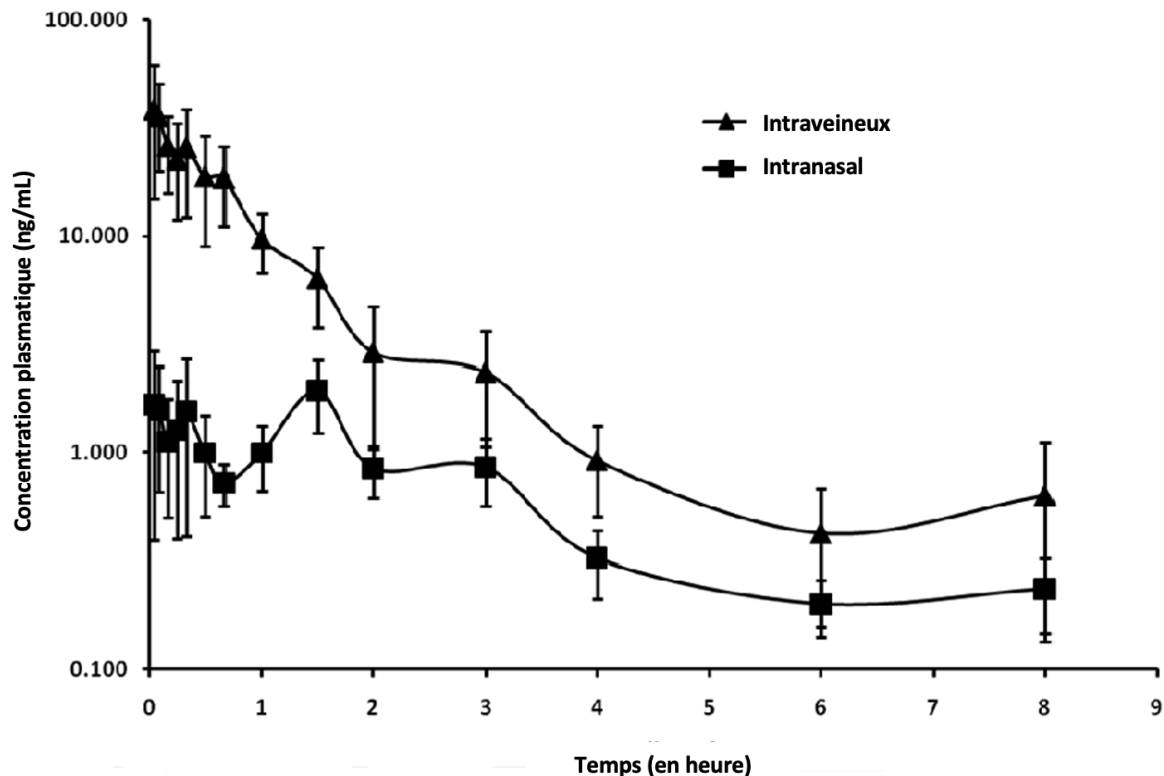


Figure 7 : Comparaison de la concentration plasmatique en butorphanol, selon la voie d'administration (IV et IN) au cours du temps, chez le cheval (Ferreira et al. 2020)

5.1 Comparaison des effets de l'injection intraveineuse et de l'atomisation intranasale de détomidine chez les moutons (Tahmasbi et al. 2023)

L'objectif de cette étude est de comparer l'administration intranasale de détomidine à l'administration intraveineuse. Pour ce faire, l'étude est réalisée en aléatoire avec trois groupes de brebis (n=15) qui reçoivent : soit une atomisation intranasale de 10 µg/kg (IND10), soit une atomisation intranasale de 30 µg/kg (IND30) ou bien une injection intraveineuse de 10 µg/kg (IVD). Les administrations intranasales ont été effectuées à l'aide d'un dispositif d'atomisation nasal MAD (figure 8).

Les auteurs ont émis l'hypothèse d'une transmission directe au SNC, en évitant la barrière hémato-méningée, via le nerf trijumeau et olfactif. D'après eux, il n'y a pas de passage de la molécule dans la circulation systémique et une réduction des effets secondaires.



Figure 8 : Dispositif d'atomisation nasal MAD

Le tableau 3 présente les résultats liés à la variations des variables cliniques d'intérêt dans cette étude. Pour les groupes IVD et IND30, après 15 minutes, la fréquence cardiaque a diminué de manière significative de 25 à 28% par rapport à la valeur de base. La fréquence respiratoire ne baisse pas de manière significative pour les différents groupes étudiés et aucune influence de l'administration de la détomidine n'est rapportée.

Tableau 3 : Présentation des résultats de l'étude de Tahmasbi et al. 2023 : moyennes et intervalles de références de la fréquence cardiaque et respiratoire, température et saturation en oxygène entre T0 et T60 pour les trois groupes étudiés

Variable	Group	0 Min	15 Min	30 Min	60 Min
HR (beats/min)	IND 10	60.00 ± 7.35	58.00 ± 12.49	50.40 ± 9.10	54.00 ± 8.48
	IVD	51.60 ± 6.84	38.40 ± 3.29*#	39.60 ± 5.37*	44.40 ± 6.84
	IND 30	46.80 ± 5.02	33.60 ± 5.37*#	33.60 ± 5.37*#	37.20 ± 2.68*
RR (breathes/min)	IND 10	34.00 ± 9.38	24.50 ± 1.00 ^b	34.00 ± 5.29 ^a	32.50 ± 7.55 ^a
	IVD	38.80 ± 8.67	26.00 ± 9.90	24.40 ± 8.05	25.60 ± 6.07
	IND 30	31.20 ± 2.28	21.60 ± 7.13	21.60 ± 5.18*#	18.40 ± 5.37*#
Temperature (°C)	IND 10	39.340 ± 0.30	39.57 ± 0.29	39.66 ± 0.44	39.94 ± 0.39
	IVD	39.26 ± 0.36	39.18 ± 0.22	39.38 ± 0.62	39.10 ± 0.29
	IND 30	39.06 ± 0.39	39.16 ± 0.15	38.90 ± 0.68	39.06 ± 0.72
SpO ₂ (%)	IND 10	80.48 ± 5.72	89.75 ± 9.32	81.00 ± 10.86	89.25 ± 5.05
	IVD	79.60 ± 10.67	86.00 ± 4.90	82.80 ± 5.80	86.00 ± 9.45
	IND 30	72.20 ± 17.14	77.00 ± 12.55	84.20 ± 6.02	81.00 ± 9.54

*IND10 : atomisation de 10µg/kg ; IVD : IV 10µg/kg ; IND30 : atomisation de 30µg/kg
HR : fréquence cardiaque, RR : fréquence respiratoire, SpO₂ : pression de saturation en oxygène.*

**Différence significative par rapport au groupe IND 10.*

#Différence significative par rapport aux valeurs de base (p < 0,05).

D'après les résultats de l'étude, le temps moyen de début de sédation pour les groupes IND10, IVD et IND30 était respectivement de 10, 5 et 8 minutes, avec une différence significative entre

les groupes IND10 et DIV. Des différences significatives de scores de sédation ont été détectées entre les groupes (tableau 4). Dans le groupe IVD, la sédation maximale (score de $2,60 \pm 0,89$) est obtenue 15 minutes après l'injection IV de détomidine. En revanche, dans les groupes IND10 et IND30 un pic de sédation apparaît 30 min après l'administration. La sédation dans le groupe IND30 était significativement plus élevée que dans les groupes IND10 et IVD à 30 et 60 min après l'administration.

Tableau 4 : Score de sédation obtenus par groupe de l'étude (Tahmasbi et al. 2023)

Variable	Group	0 Min	15 Min	30 Min	60 Min
Score*	IND ₁₀	0	1.40 ± 1.14	$2.00 \pm 1.00^\dagger$	$1.20 \pm 0.84^\dagger$
	IVD	0	2.60 ± 0.89	$2.40 \pm 1.14^\dagger$	$2.20 \pm 1.79^\dagger$
	IND ₃₀	0	2.60 ± 1.34	4.60 ± 0.89	4.00 ± 0.00

† Différence significative par rapport au groupe IND₃₀

**Score de sédation évalué d'après Kästner et al. (2003).*

La nébulisation intranasale de détomidine déclenche une sédation similaire à l'administration intraveineuse, et pourrait donc être utilisée comme méthode alternative. Il est difficile de conclure, quant au passage de la BHM plutôt qu'à un passage systémique, car certes la fréquence cardiaque chute moins pour le groupe IND10, cependant son action est plus tardive, éphémère et moins efficace. À dose égale, les auteurs ont suspecté une perte d'une partie du volume (inhalation dans les poumons, reformation de gouttes moins bien absorbées ou évacuées par les narines). De plus, lors de l'administration d'une dose plus importante en IN, la bradycardie est aussi importante qu'avec l'administration IV.

5.2 Évaluation expérimentale des effets sédatifs, cardiovasculaires et respiratoires de la dexmédétomidine par voie intranasale chez le chat (Morel 2022)

La voie intranasale ayant déjà été décrite chez le chat, l'objectif de cette étude est de confirmer la faisabilité de l'administration intranasale (goutte et atomisation), ainsi que de comparer les effets sédatifs, cardiovasculaires et respiratoires de la dexmédétomidine avec une injection intramusculaire.

L'étude a été réalisée sur 26 chats mâles, entiers, présentés pour une castration chirurgicale. Les chats ont été répartis en trois groupes recevant 20 µg/kg de dexmédétomidine : 9 chats l'ont reçu par voie intramusculaire (IM), 9 autres par voie intranasale sous forme de gouttes (INg), et 8 l'ont reçu par voie intranasale par atomisation (INa). Le dispositif d'atomisation nasale MAD (Wolfe-Tory Medical, USA, Figure 8) a été utilisé pour les administrations IN. Les

variables étudiées sont présentés dans la figure 9 qui présente la chronologie de l'étude. Un score de faisabilité a été établi, afin de noter la facilité pour le manipulateur à réaliser l'administration, ainsi qu'à la tolérance du chat face à celle-ci.

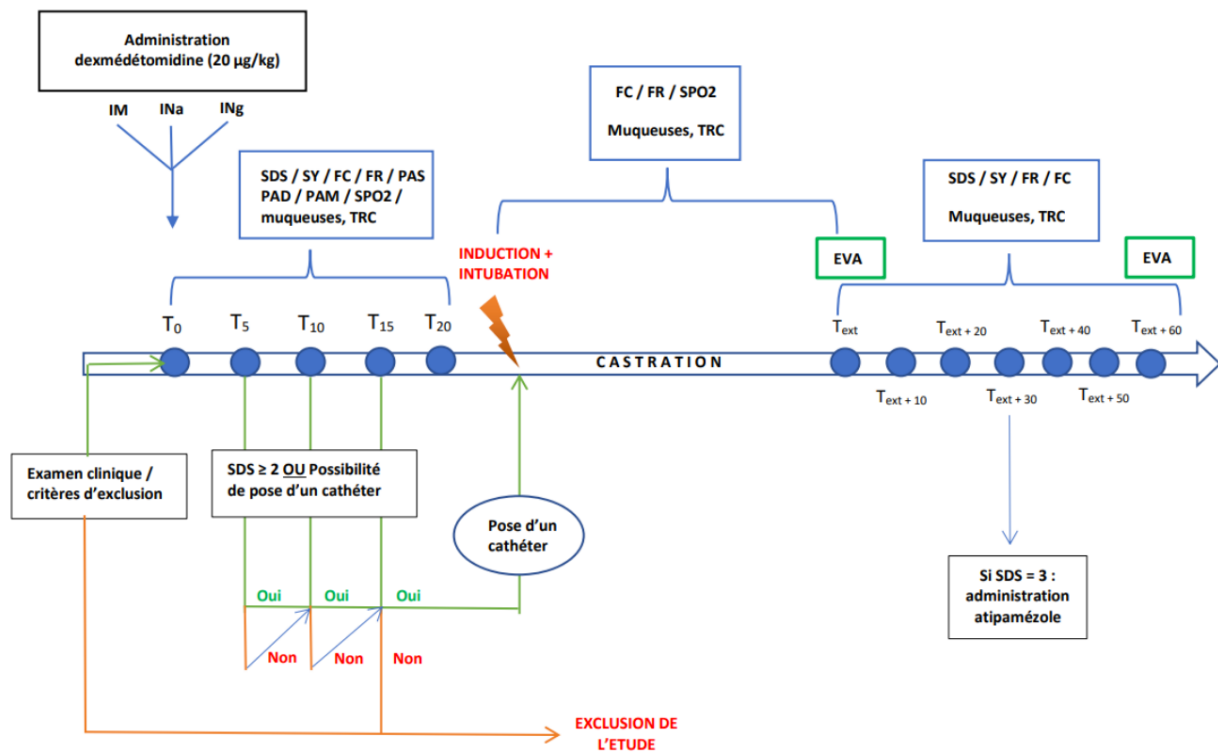


Figure 9 : Schéma chronologique de l'étude (Morel, 2022)

SDS : score de sédation simple
SY : score de sédation de Young
FC : fréquence cardiaque
FR : fréquence respiratoire

PAS/PAD/PAM : pression artérielle Systolique/Diastolique/Moyenne
TRC : temps de recoloration capillaire
EVA : Echelle visuelle analogique

D'après l'auteur, l'administration intranasale, que ce soit par gouttes ou par atomisation, est aussi simple à réaliser que l'administration intramusculaire et ne semble pas provoquer de douleur. Cependant, l'administration intranasale augmente certains effets indésirables immédiats, tels que les vomissements. Les effets sédatifs se manifestent et atteignent leur pic plus rapidement avec l'administration intramusculaire, suivie par l'administration intranasale par atomisation puis par gouttes : 5 min, 10 min et 15 min, respectivement. La durée de la sédation est plus longue en IM (tableau 5). Le pic de diminution de la fréquence cardiaque, par rapport à T₀, est significativement plus marqué suite à une administration IM. Aucun effet secondaire retardé n'a été observé après l'intervention dans les différents groupes.

Tableau 5 : Scores de sédation simple (SDS) au cours du temps et au sein des groupes IM, INa et INg, après l'administration de dexmédétomidine (Morel, 2022)

Score de sédation	T0	T5	T10	T15	T20
SDS IM	0	2 (1-3) ^{*,a,b}	3 (2-3) ^{*,a,b}	3 (2-3) ^{*,b}	3 [*]
SDS INa	0	1 (0-1) [*]	2 (1-2) ^{*,c}	2 (2-3) [*]	3 (2-3) [*]
SDS INg	0	0 (0-1)	1 (1-2) [*]	2 (2-3) [*]	3 (3-2) [*]

Les résultats sont exprimés en médiane (min-max) ; * différence significative par rapport à la valeur T0 ; ^a différence significative entre les groupes IM et INa, ;^b différence significative entre les groupes IM et INg ; ^c différence significative entre les groupes INa et INg, $p < 0,05$

En conclusion, l'administration IN, surtout par atomisation, est une méthode sûre et efficace pour la sédation des chats, avec des avantages potentiels pour minimiser les effets secondaires cardiovasculaires tels que la réduction de la fréquence cardiaque.

PARTIE 2 : ÉTUDE EXPÉRIMENTALE

1. Objectifs de l'étude

La détomidine est l' α 2-agoniste le plus largement utilisé en pratique vétérinaire équine dans le but de faciliter la réalisation d'un acte de nature stressante et/ou nécessitant une immobilité partielle. La sédation du cheval est généralement obtenue par administration intraveineuse (IV). Cependant l'administration d' α 2-agonistes est associée à des effets secondaires non négligeables, tels que la bradycardie, la vasoconstriction périphérique intense, la chute du débit cardiaque et l'hypotension ou encore la dépression respiratoire. Ces derniers peuvent compromettre l'homéostasie de certains patients, notamment débilisés.

Depuis quelques années, la voie intranasale est l'objet de recherche pour de nombreuses molécules et espèces. Ainsi, l'efficacité des α 2-agonistes a par exemple été investiguée chez le chien où la sédation, induite par la dexmédétomidine à 20 μ g/kg, est aussi longue mais plus intense par voie IN comparée à la voie IM (Micieli et al. 2017). Chez la brebis, la voie IN offre une sédation similaire à la voie IV, pour une administration de détomidine à 10 μ g/kg pour les deux voies (Tahmasbi et al. 2023). Chez le chat, la sédation induite par la dexmédétomidine à 20 μ g/kg (voie IN et IM), a entraîné des effets non recherchés tel que des vomissements, la voie IM permet une sédation plus rapide et plus longue que la voie IN (Morel, 2022). Cette voie d'administration n'a pas encore été largement étudiée chez le cheval à l'exception d'une étude de faisabilité d'administration de butorphanol par atomisation (Ferreira et al. 2020). Cette étude a démontré que le passage de la muqueuse nasale pour atteindre la circulation systémique était possible chez le cheval avec du butorphanol. Ils ont également affirmé que la voie intranasale était facile à réaliser.

Ainsi, l'objectif principal de l'étude est d'évaluer la faisabilité d'une atomisation intranasale de détomidine chez le cheval sain et de rapporter les effets non recherchés liés à la méthode d'administration. Le deuxième objectif de l'étude est de mesurer la sédation obtenue (intensité et durée) après l'administration de détomidine par voie intranasale, à différents dosages et enfin d'évaluer la variation des constantes cardiovasculaires ainsi que de la motilité intestinale au cours du temps.

Hypothèses :

- *Les larges cavités nasales du cheval permettent l'administration par atomisation et l'effet sédatif recherché est notable, comparable aux données connues par voie intraveineuse.*
- *Il n'y a pas d'effet non recherché immédiat cliniquement observable consécutif à l'administration intranasale par atomisation.*
- *L'administration intranasale par atomisation permettrait de réduire les effets cardiovasculaires par rapport à ceux observés suite à une administration par voie intraveineuse.*

2. Matériels et méthodes

Cette étude pilote expérimentale, prospective, randomisée en simple aveugle a été réalisée à la Clinique Équine de l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse et s'est déroulée les 05/01/2024, 29/02/2024 et 01/03/2024.

2.1 Population étudiée

Les chevaux utilisés dans le protocole expérimental sont cinq juments du troupeau pédagogique de l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse. Les juments vivent au pré à l'année. L'échantillon est relativement homogène avec un écart d'âge et de poids faible et des animaux de même race mise à part une jument :

Jument 1 : 11 ans, trotteur français

Jument 2 : 11 ans, Origine Non Constatée

Jument 3 : 10 ans, trotteur français

Jument 4 : 11 ans, trotteur français

Jument 5 : 9 ans, trotteur français

Un examen clinique des juments a été réalisé au début de chaque journée de manipulation expérimentale. Il comprend : mesure de la fréquence cardiaque et respiratoire, appréciation de la couleur des muqueuses, Note d'État Corporel (NEC), poids, température, Temps de Remplissage Capillaire (TRC). Les juments cliniquement saines sur la base de cet examen clinique sont introduites dans l'étude. Aucun autre critère d'exclusion n'est établi.

2.2 Protocole expérimental

2.2.1 Principe général de l'étude

Pour l'étude, cinq juments du troupeau pédagogique de l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse sont incluses. Les animaux sont randomisés en deux groupes selon un tirage au sort aléatoire effectué par un opérateur extérieur à l'étude. Chaque jument reçoit chacun des traitements (10 µg/kg IN et 20 µg/kg IN) dans un ordre aléatoire selon la table de randomisation à 8 semaines d'intervalle. Cet intervalle a été décidé selon les contraintes des intervenants et jugé suffisant pour respecter une période de « wash-out » entre les deux administrations de détomidine permettant d'assurer une disparition totale des effets cliniques. La période minimale nécessaire, selon les données pharmacocinétiques connues, est de trois jours. En effet, la détomidine n'est plus détectée dans le sang après 48h post-injection IV d'après le tableau de temps de détection datant de 2022 de la Fédération Équestre Internationale (FEI) et 60 heures après une administration sublinguale (L'Ami et al. 2013).

Afin de préserver l'aveugle pour les deux opérateurs réalisant les manipulations, les médicaments à administrer sont préparées par un opérateur extérieur à l'étude, en diluant la dose de détomidine (SEDOMIDINE®, Laboratoire Audevard, France) dans du NaCl 0,9%, pour obtenir un volume fixe de 1,5 mL. Chaque jument est suivie en continue pendant 120 minutes et un contrôle au pré est réalisé à 12 heures et 24 heures après le début du protocole.

2.2.2 Dispositif intranasal

Le dispositif utilisé pour créer les microgouttelettes est le dispositif d'atomisation nasale MAD (Wolfe-Tory Medical, USA. Figure 10). Il permet la formation de microgouttelettes de 30 à 100 µm de diamètre qui vont tapisser la muqueuse nasale. Dans de nombreuses études, les auteurs utilisent une seringue de 1 mL, directement connectés au dispositif MAD. Or l'anatomie des cavités nasales du cheval rend nécessaire l'introduction du dispositif d'environ 5 cm dans la narine. Il a donc été décidé d'ajouter un prolongateur souple et atraumatique afin de prévenir d'une blessure pouvant être causé par un violent mouvement de tête, additionné d'un robinet 3 voies avec un système Luer Lock permettant de sécuriser la tubulure d'une part et une seringue de 20 mL d'autre part pour l'atomisation (Figure 10).

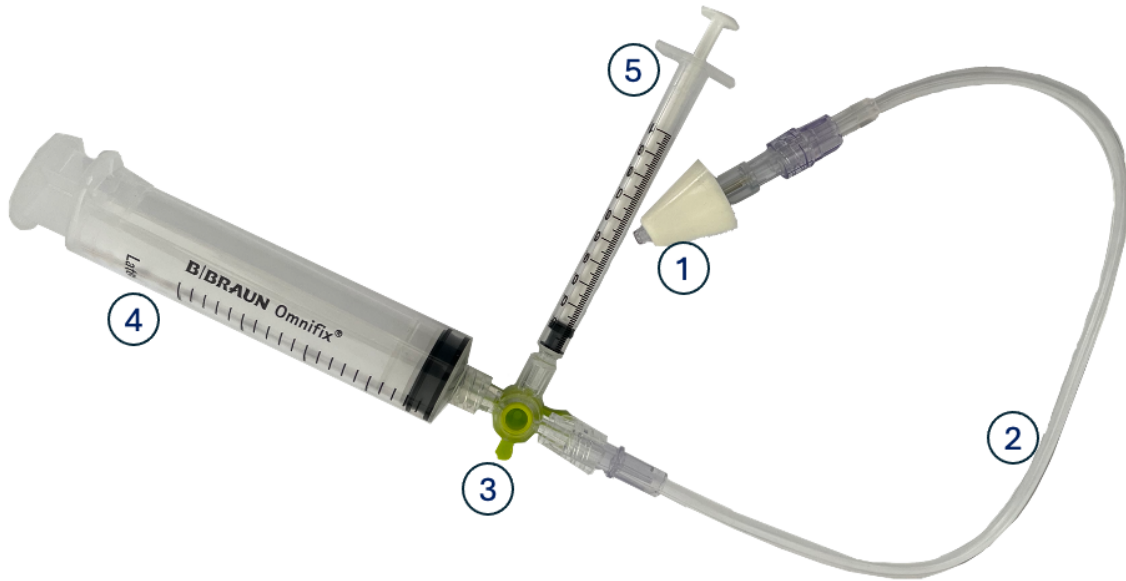


Figure 10 : Montage du dispositif intranasal de l'étude

1 : dispositif d'atomisation nasale MAD ; 2 : prolongateur de 25 cm (pouvant contenir 1,5 mL) ; 3 : robinet 3 voies ; 4 : seringue de 20 mL ; 5 : seringue de 1 mL

Le volume de la tubulure est suffisant pour contenir la totalité du volume injecté pour chaque cheval, soit 1,5 mL. Elle est donc préremplie avec la détomidine et la seringue de 20 mL d'air fixée avant d'introduire le dispositif MAD dans l'entrée de la cavité nasale. Le robinet 3 voies permet la connexion simultanée de la seringue contenant la dose de détomidine et la seringue remplie de 15 mL d'air, et de les manipuler sans perte de liquide lié à une migration par gravité.

L'espace mort de la chambre du MAD est de 0,1 mL selon le fabricant. Or, avec le montage utilisé, l'air injecté avec la seringue de 20 mL permet de purger le dispositif et ne doit pas entraîner de perte de volume. Afin de confirmer notre hypothèse, 20 atomisations (avec le dispositif) de 1 mL d'eau ont été réalisées dans une éprouvette graduée. La totalité du volume a été récupérée. Il a été décidé qu'aucune perte de volume ne se produit, in vitro, grâce à ce montage : le volume à prélever correspond au volume atomisé.

2.2.3 Déroulement de l'étude

Les boxes ont été préparés en amont de l'arrivée des chevaux. Pour la hauteur du port de tête, une échelle de 1,5 mètres, graduée tous les 5 cm, a été placée (Figure 11).



Figure 11 : Échelle graduée (5 cm) pour mesurer le port de tête, à côté de l’anneau d’attache

Les animaux ne sont pas mis à jeun avant la procédure mais n’ont pas d’accès à l’eau ni à la nourriture pendant leurs 6 heures de présence dans le box. Chaque jument est pesée puis rentrée au box pour une période d’acclimatation d’environ une heure avant le début du protocole. Les valeurs de références de chacune des variables mesurées sont déterminées à l’issue de cette période : examen clinique complet incluant notamment fréquence cardiaque (FC), fréquence respiratoire (FR) et fréquence de borborygmes, hauteur du port de tête, score d’ataxie, score de sédation, stimulus sensoriel et expression faciale. Ces 5 dernières variables sont déterminées selon les méthodes décrites dans la partie I (1.1.4) de ce manuscrit, et expliquées brièvement ci-après. Ce premier relevé, ainsi que l’examen clinique sont notés sur une feuille de suivi des juments (Annexe 1). Durant la période d’acclimatation, les doses sont préparées par un opérateur extérieur à l’étude (MSF) selon la table de randomisation.

De la lidocaïne en spray est appliquée à l’entrée des narines puis l’administration de détomidine IN a lieu 5 minutes après cet examen clinique (T0). Le cheval est ensuite attaché avec une longe nouée de manière lâche à côté de l’échelle permettant de noter la hauteur de tête afin que la jument puisse avoir la tête libre (Figure 12). Les variables d’intérêt de l’étude sont relevées à

T0 puis 3, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 60, 90 et 120 minutes après instillation (notés T3, T5, T10, T15, T20, T25, T30, T40, T60, T90, T120, respectivement). Afin de limiter les interactions pouvant stimuler le cheval et fausser les scores de sédation, toutes les mesures pouvant être faites à distance du cheval sont réalisées à distance voire en dehors du box et avant celles nécessitant de le toucher. Les variables nécessitant une stimulation directe sont évaluées en dernier. Ces mesures sont effectuées par les deux opérateurs principaux de l'étude (ML et CD) et le temps total de réalisation est estimé à 120 secondes.

L'objectif principal de l'étude est d'évaluer la faisabilité et facilité d'administration intranasale pour le dispositif intranasal conçu (Figure 10), cette dernière est notée à T0.



Figure 12 : Jument à l'attache lors du protocole expérimental

2.2.4 Variables étudiées

Les variables étudiées sont détaillées dans un guide (Annexes 2 et 3). Ce guide permet d'assurer la cohérence de la notation entre chaque journée de réalisation expérimentale.

2.2.4.1 Difficulté de nébulisation

La faisabilité de l'administration intranasale de détomidine est notée à T0. Il s'agit d'une note allant de 0, pour laquelle l'animal n'émet aucune résistance lors de l'administration, à 4 où il est impossible d'insérer le dispositif en intranasal. Ce score reflète donc à la fois la facilité pour le manipulateur d'effectuer l'administration et la tolérance de la jument à celle-ci.

2.2.4.2 Effets indésirables liés à l'administration

Les effets indésirables immédiats ont été rapportés sur la feuille de suivi pour chaque jument. Aucune liste exhaustive n'est établie à l'avance, tout évènement inattendu survenu durant l'étude (comportement, écoulement nasal, éternuement, réaction, paramètre clinique) est noté sur la feuille de suivi de chaque jument, avec l'heure d'apparition, l'intensité et la fréquence.

2.2.4.3 Ataxie

L'ataxie est un effet secondaire notable de la détomidine. Elle a été surveillée selon un score allant de 0 à 3 (Annexe 2).

2.2.4.4 Profondeur de sédation

Pour quantifier l'intensité de la sédation, un score de sédation (SDS), basé uniquement sur une observation subjective de l'évaluateur, a été utilisé. Le SDS utilisé ici est le même que celui décrit dans de nombreuses études. Ce score, allant de 0 à 3 est détaillé dans l'Annexe 2.

2.2.4.5 Hauteur du port de tête

La diminution de la hauteur du port tête est comparée à la valeur de référence via un rapport avec la hauteur mesurée à l'instant T_{+N} .

2.2.4.6 Paramètres cliniques : fréquence cardiaque, respiratoire et motilité intestinale

Dans le protocole expérimental, seuls trois paramètres cliniques sont étudiés : la fréquence cardiaque (FC), la fréquence respiratoire (FR) et la motilité intestinale. La FC est mesurée pendant 30 secondes à l'aide d'un stéthoscope sur l'aire d'auscultation gauche du cœur. La valeur mesurée est multipliée par 4 pour obtenir un nombre de battements par minute. La FR quant à elle est comptée sur 30 secondes, en observation rapprochée des mouvements respiratoires, la valeur est multipliée par 2 afin d'obtenir un nombre de mouvements par minute.

La motilité intestinale est quantifiée en comptant le nombre de borborygmes sur 30 secondes dans le cadran dorsal gauche (creux du flanc gauche), à l'aide d'un stéthoscope.

2.2.4.7 Stimuli sensoriels

Le protocole prend également en compte des réponses à des stimuli sensoriels afin de mesurer la sédation. Les deux stimuli testés sont des réponses à un stimulus tactile. Comme les scores précédents, ils sont notés de 0 à 3. La méthode de réalisation des stimuli (oreille et bande coronaire) est détaillée dans l'Annexe 2.

2.2.4.8 Score facial

Afin de renforcer l'évaluation de la sédation, une notation de l'expression faciale est utilisée, FaceSed® (De Oliveira et al. 2021). Le score FaceSed® note de 0 à 2 les variables étudiées : écartement des oreilles, ouverture des paupières, relâchement de la lèvre inférieure ainsi que celui de la lèvre supérieure. Comme les notations précédentes, le détail de chaque score est exposé dans l'Annexe 2. Les illustrations de faciès correspondant à chaque note sont présentées dans l'Annexe 3.

2.2.5 Analyses statistiques

L'étude a porté sur un échantillon restreint de cinq juments, dont une n'a pas été incluse dans l'analyse finale liée à la sédation du fait d'une impossibilité d'administration. Après analyse descriptive des données, la normalité a été évaluée avec un test de Shapiro-Wilk (logiciel Real Statistics® for Excel, 2016). Toutes les données ont été par la suite traitées avec des tests non paramétriques. Un test de Wilcoxon a été réalisé pour analyser la difficulté de nébulisation sur les deux jours d'administration. Les scores de sédation obtenus à chaque temps pour chaque groupe ont été comparés avec les valeurs de référence grâce à un test de Friedman suivi d'une analyse post-hoc si nécessaire. Les autres scores obtenus à chaque temps ont été comparés entre les groupes avec un test de Mann-Whitney et une analyse post-hoc si nécessaire. Une valeur de $p < 0.05$ est considérée comme significative.

3. Résultats

3.1 Difficulté de nébulisation

Une des cinq juments n'a pas toléré l'application du dispositif malgré la contention, et l'administration n'a pas été possible lors des deux jours de manipulation. La médiane des scores

de difficultés de nébulisation est de 2/4 [1-4], lorsque l'on inclut la jument refusant la nébulisation. Lorsqu'on retire cette dernière, la médiane est inchangée à 2/4 [1-3]. L'administration lorsqu'elle a été faisable, a de plus globalement été jugée très difficile de manière subjective. Par ailleurs, une majorité des administrations (7 parmi les 8), n'a pu être faite qu'à l'entrée de la narine, les juments ne tolérant pas la cathétérisation dans le vestibule nasal. Une seule administration, sur 10, a été bien tolérée par une jument (jument 5, à la deuxième administration, à 10 µg/kg), avec un score de 1/4. Elle a donc permis d'insérer le dispositif dans le vestibule nasal et d'administrer la totalité du volume de détomidine.

Les résultats ont révélé qu'il n'y a pas de différence significative entre les niveaux de difficulté de nébulisation observés entre les deux jours, la difficulté est répétable entre les différents jours (statistique de test égale à 0,0 et $p = 0,18$).

L'atomisation IN dans ces conditions expérimentales a donc été jugée très difficilement réalisable de sorte qu'elle ne semble ni cliniquement transposable, ni pertinente.

3.2 Effets indésirables cliniques

Au cours de l'étude, sur 8 administrations, 25% se sont déroulées sans effet indésirable notable. Vingt-cinq pourcents des juments ont eu deux ou trois effets non recherchés, l'autre moitié a montré un seul effet non recherché. Ils sont représentés sur la Figure 13.

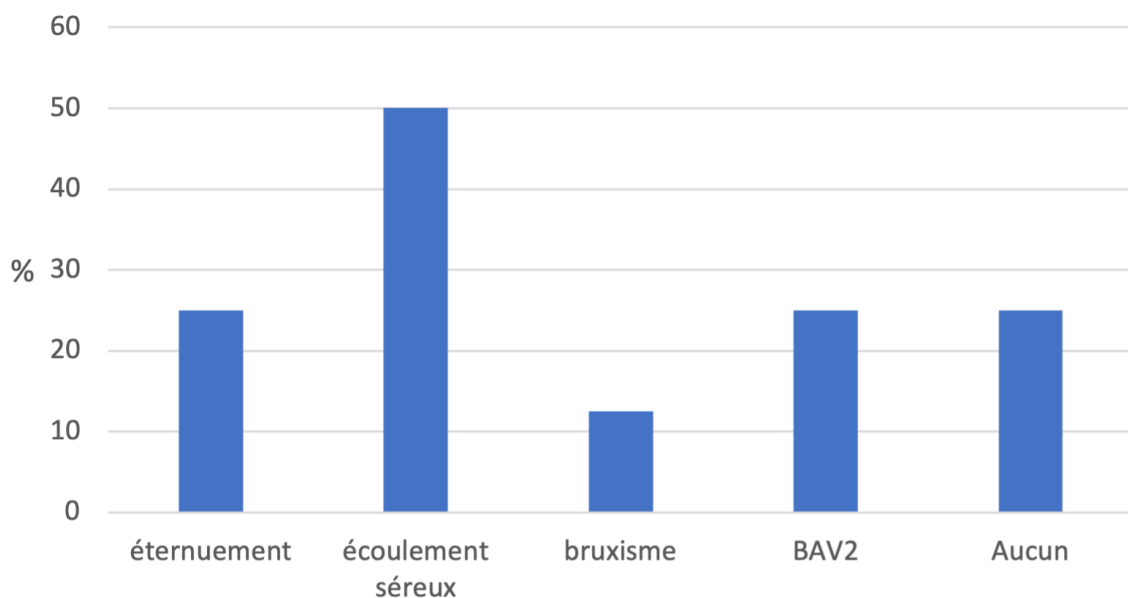


Figure 13 : Fréquence d'apparition d'effets non recherchés immédiats observés après une administration intranasale de détomidine (10 µg/kg et 20 µg/kg)

Les résultats sont exprimés en pourcentages (n= 8 administrations), BAV 2 = bloc atrio-ventriculaire de type 2.

3.3 Ataxie

L'ataxie est très faible voire nulle à chaque instant et quelle que soit la dose administrée avec une médiane à 0/3 [0-1]. Aucune différence significative dans le score d'ataxie n'a été détectée au cours du temps comparativement avec la valeur de référence pour chacune des deux doses. Aucune différence significative n'a été détectée entre les deux groupes à tous les temps de l'étude (Figure 14).

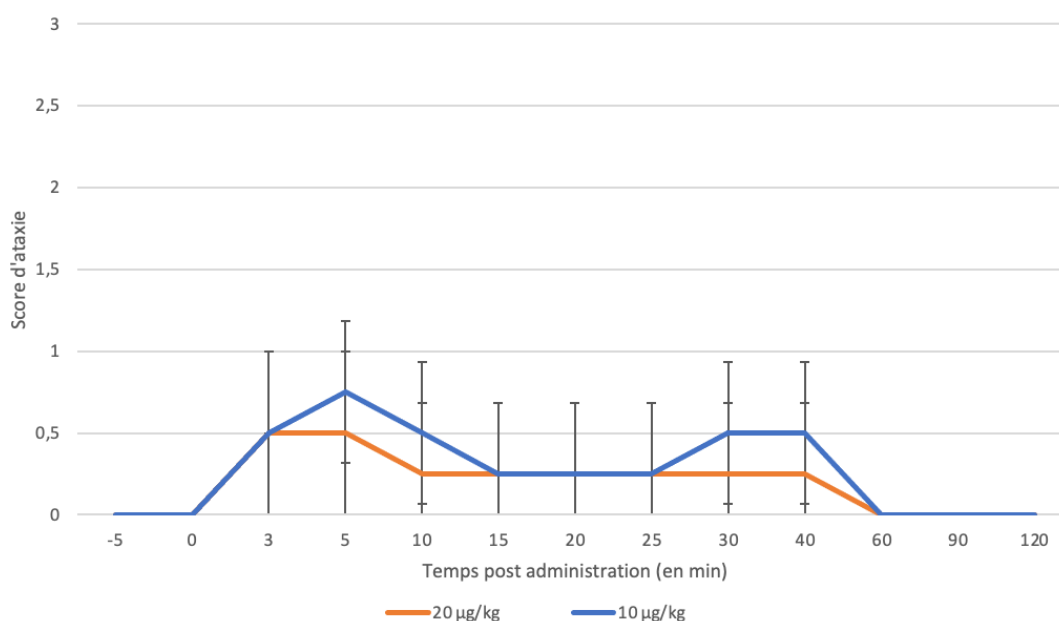


Figure 14 : Évolution des scores d'ataxie (moyenne ± écart-type) au cours du temps après une administration intranasale de détomidine (10 µg/kg et 20 µg/kg)

n = 4 chevaux

3.4 Score de sédation

Le score de sédation (SDS) est faible à modéré à chaque instant et quelle que soit la dose administrée, avec une médiane de 0/3 [0-2]. Aucune différence significative dans le SDS n'a été détectée au cours du temps comparativement avec la valeur de référence pour chacune des deux doses. Aucune différence significative n'a été détectée entre les deux groupes à tous les temps de l'étude (Figure 15).

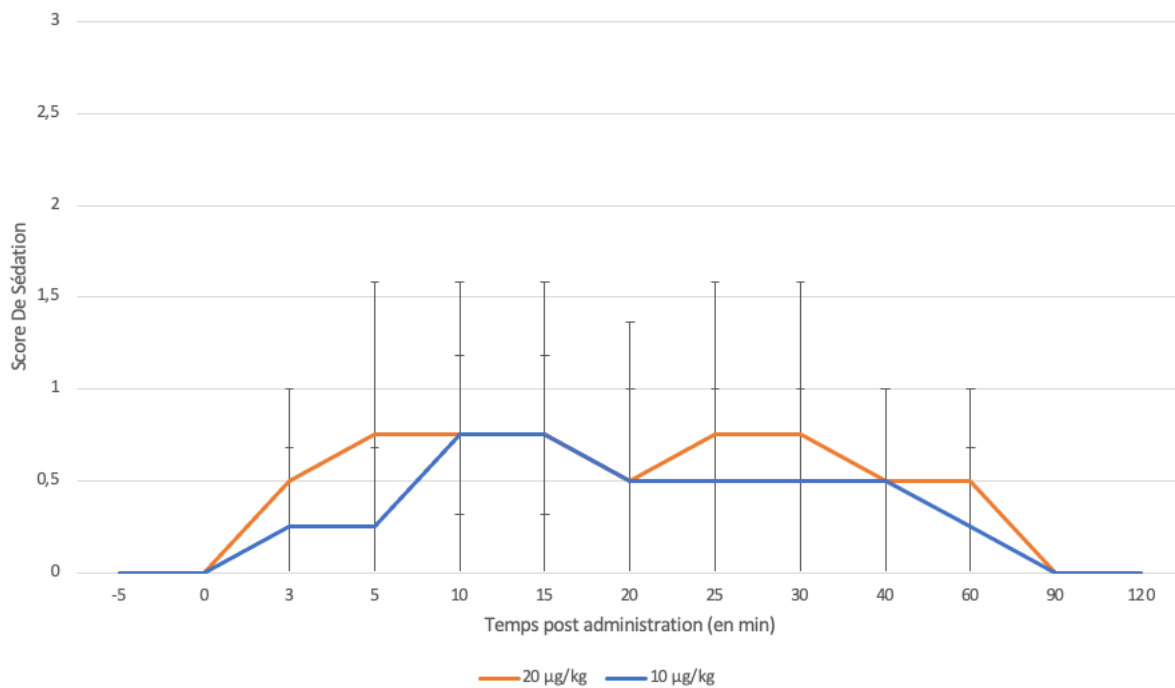


Figure 15 : Évolution des scores de sédation (moyenne \pm écart-type) au cours du temps après une administration intranasale de détomidine (10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ et 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$)

n = 4 chevaux

3.5 Hauteur de tête

La hauteur de tête reste élevée à chaque instant et quelle que soit la dose administrée. Aucune différence significative dans la hauteur du port de tête n'a été détectée au cours du temps comparativement avec la valeur de référence pour chacune des deux doses (Figure 16). Aucune différence significative n'a été détectée entre les deux groupes à tous les temps de l'étude. Les résultats sont similaires concernant le rapport de la hauteur de tête (Figure 17), sauf à T₁₀ et T₃₀ où la valeur est significativement inférieure à la valeur de référence (T₋₅) pour les deux doses administrées.

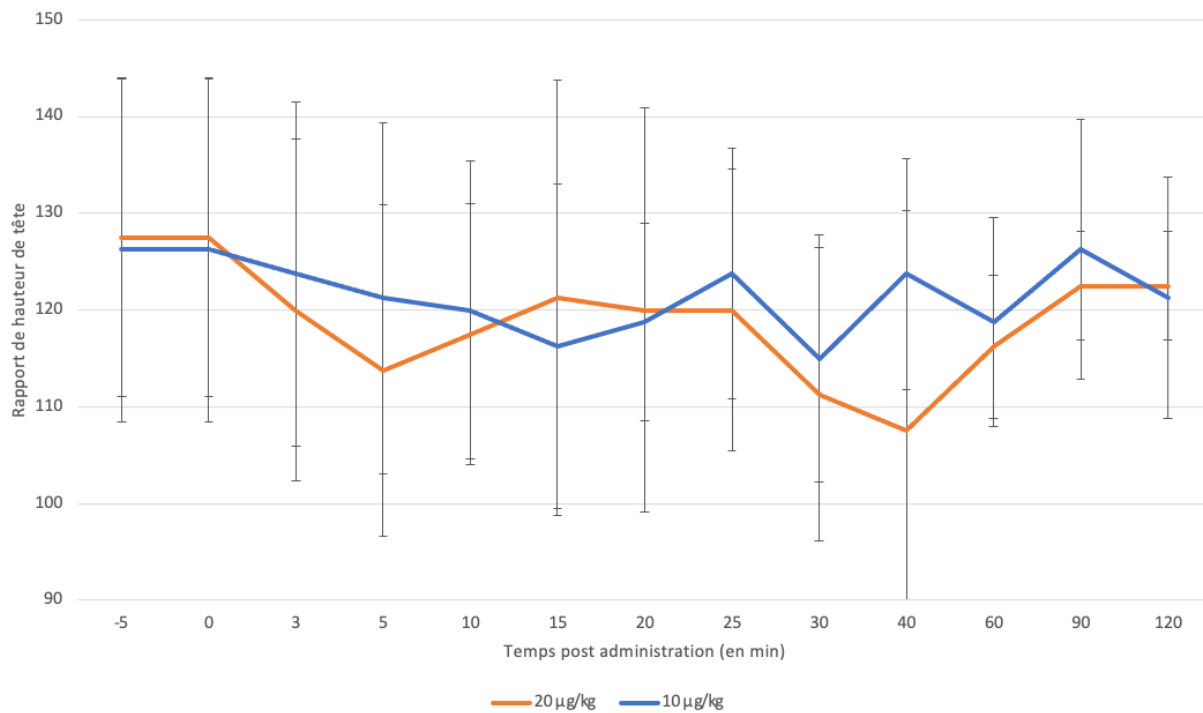


Figure 16 : Évolution de la hauteur du port de tête (moyenne ± écart-type) au cours du temps après une administration intranasale de détomidine (10 µg/kg et 20 µg/kg)

n = 4 chevaux

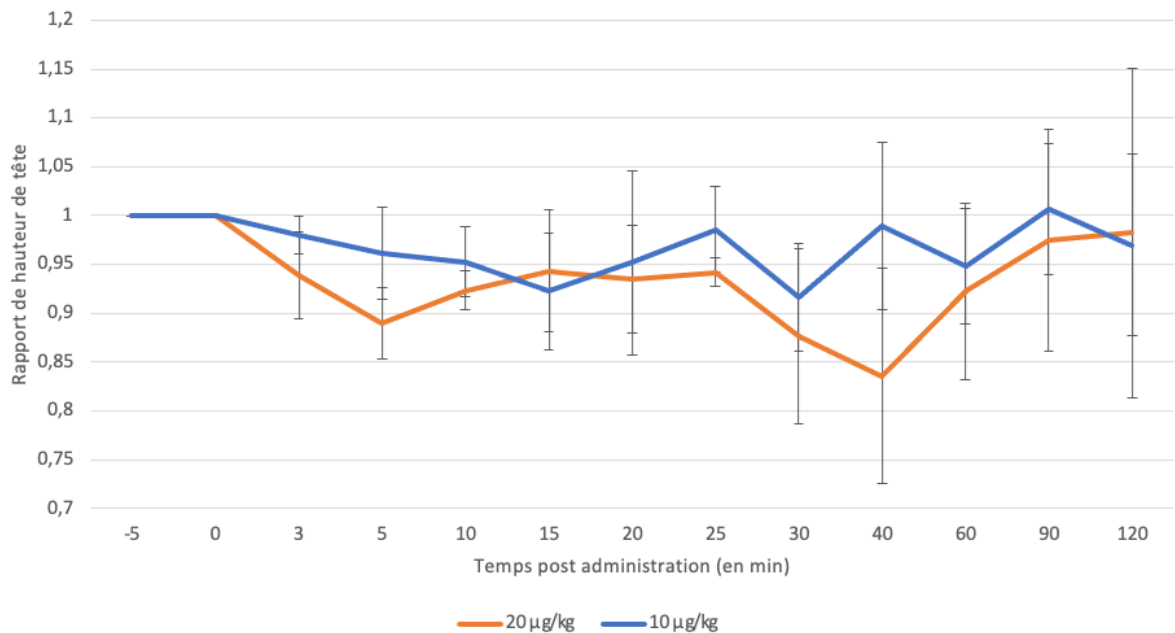


Figure 17 : Évolution des rapports de hauteur de tête (moyenne ± écart-type) au cours du temps après une administration intranasale de détomidine (10 µg/kg et 20 µg/kg)

n = 4 chevaux

3.6 Variables cliniques : FC, FR et motilité intestinale

L'évolution de ces paramètres au cours du temps est présentée en figure 17 et 18. Aucune différence significative n'a été détectée au cours du temps comparativement avec la valeur de référence pour chacune des deux doses. Aucune différence significative n'a été détectée entre les deux groupes à tous les temps de l'étude (Figures 18 et 19).

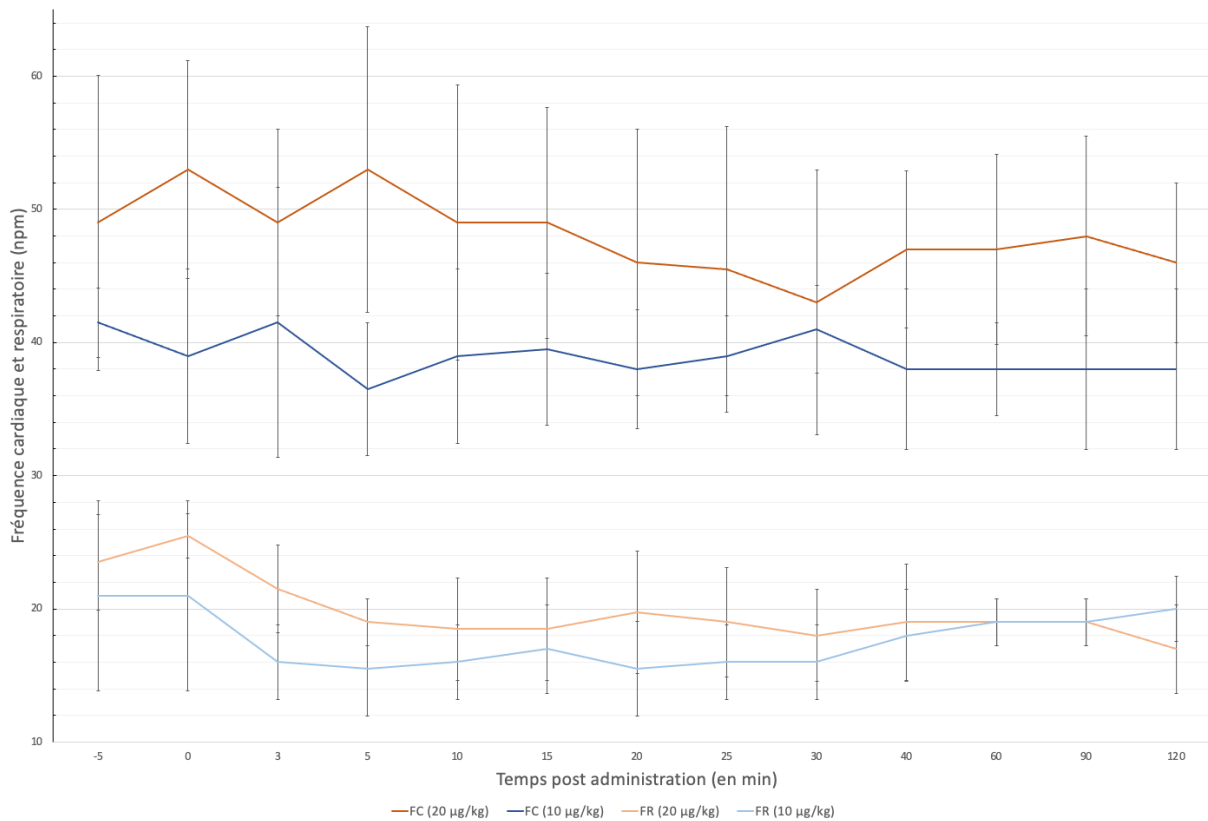


Figure 18 : Évolution de la fréquence cardiaque et respiratoire (moyenne ± écart-type) au cours du temps après une administration intranasale de détomidine (10 µg/kg et 20 µg/kg)

n = 4 chevaux

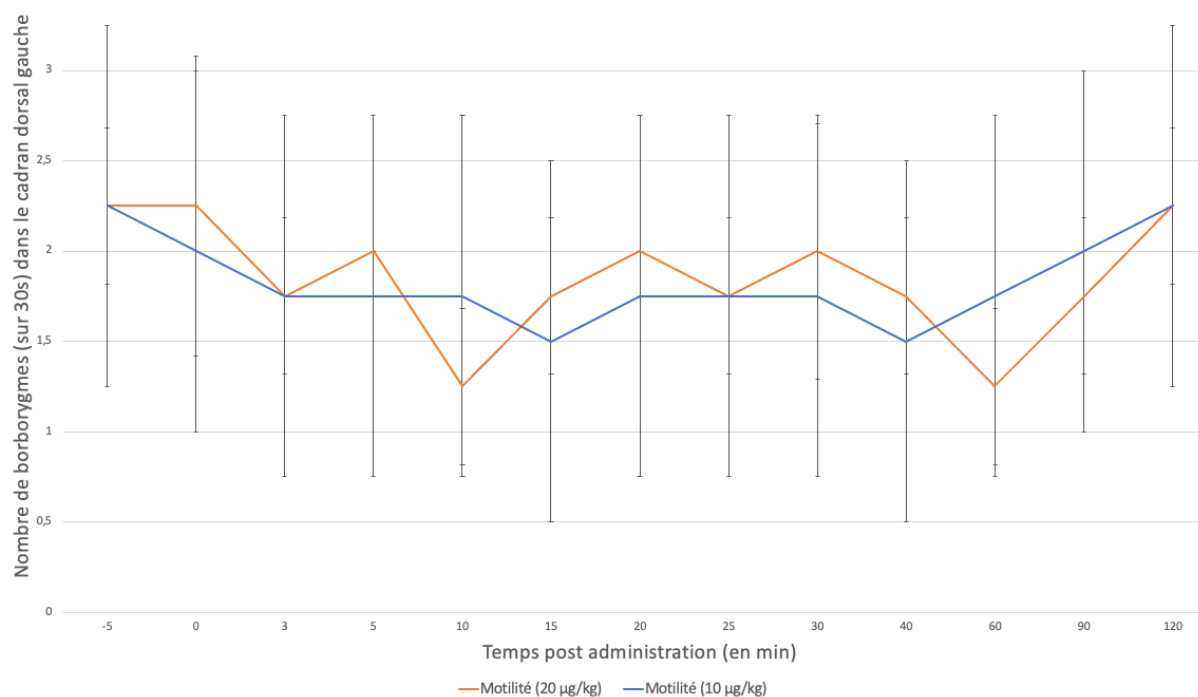


Figure 19 : Évolution du nombre de borborygmes, sur 30 secondes, dans le cadran dorsal gauche (moyenne \pm écart-type) au cours du temps après une administration intranasale de détomidine (10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ et 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$)

n = 4 chevaux

3.7 Stimuli sensoriels

La stimulation de la bande coronaire n'a montré aucune diminution de sensibilité car toutes les juments, quelle que soit la dose administrée et le temps après administration y ont réagi de manière maximale. Le score obtenu est de 0 à chaque temps pour chaque dose.

La stimulation du pavillon interne de l'oreille montre une tendance à l'augmentation du score de stimulation et donc une tendance à la diminution de la sensibilité (Figure 20). Cependant, aucune différence significative n'est détectée au cours du temps comparativement aux valeurs de référence pour chacune des deux doses. Aucune différence significative n'a été détectée entre les deux groupes à tous les temps de l'étude (Figures 20).

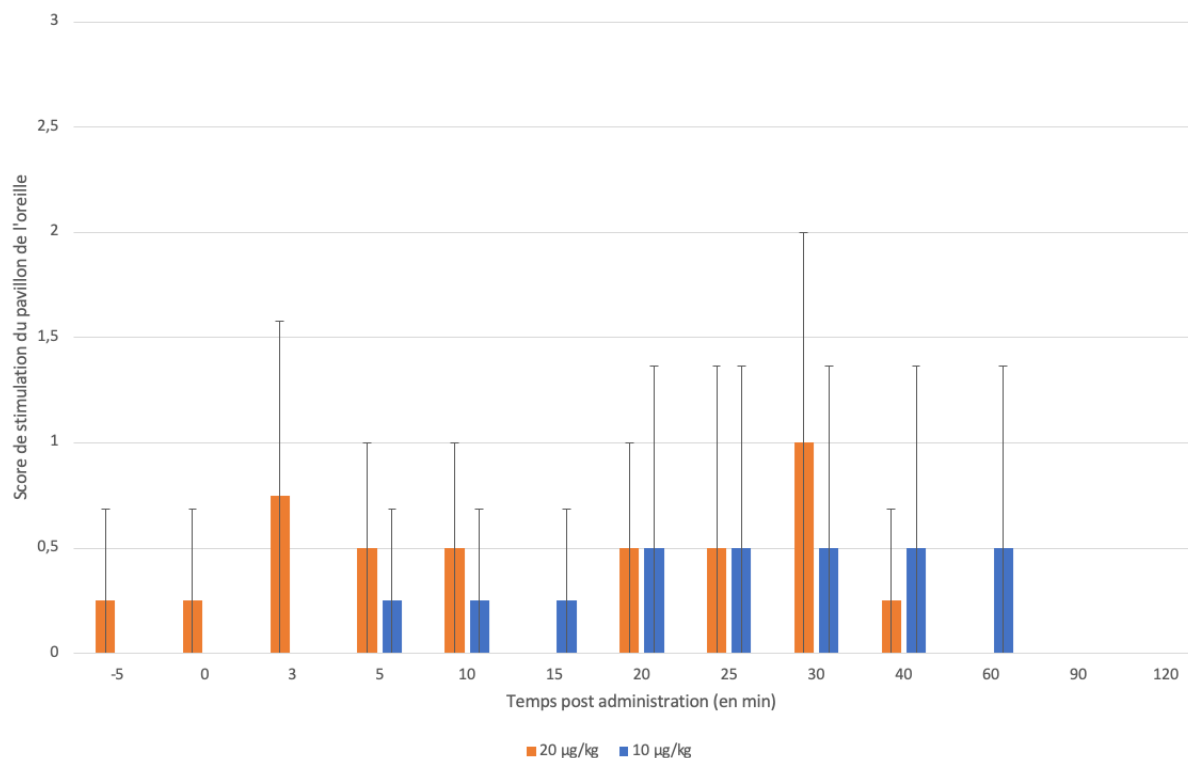


Figure 20 : Évolution du score de stimulation du pavillon de l'oreille (moyenne ± écart-type) au cours du temps après une administration intranasale de détomidine (10 µg/kg et 20 µg/kg)

n = 4 chevaux

3.8 Score facial

Quelle que soit la dose administrée et le temps après administration, le score obtenu est de 0 pour le score de la lèvre supérieure. La figure 21, présente la somme des quatre critères, la représentation individuelle de chaque paramètre n'est pas faite car les scores sont trop faibles et non interprétables. Le score total FaceSed[®] ne montre aucune différence significative au cours du temps comparativement aux valeurs de référence pour chacune des deux doses administrées. Aucune différence significative n'a été détectée entre les deux groupes à tous les temps de l'étude (Figure 21).

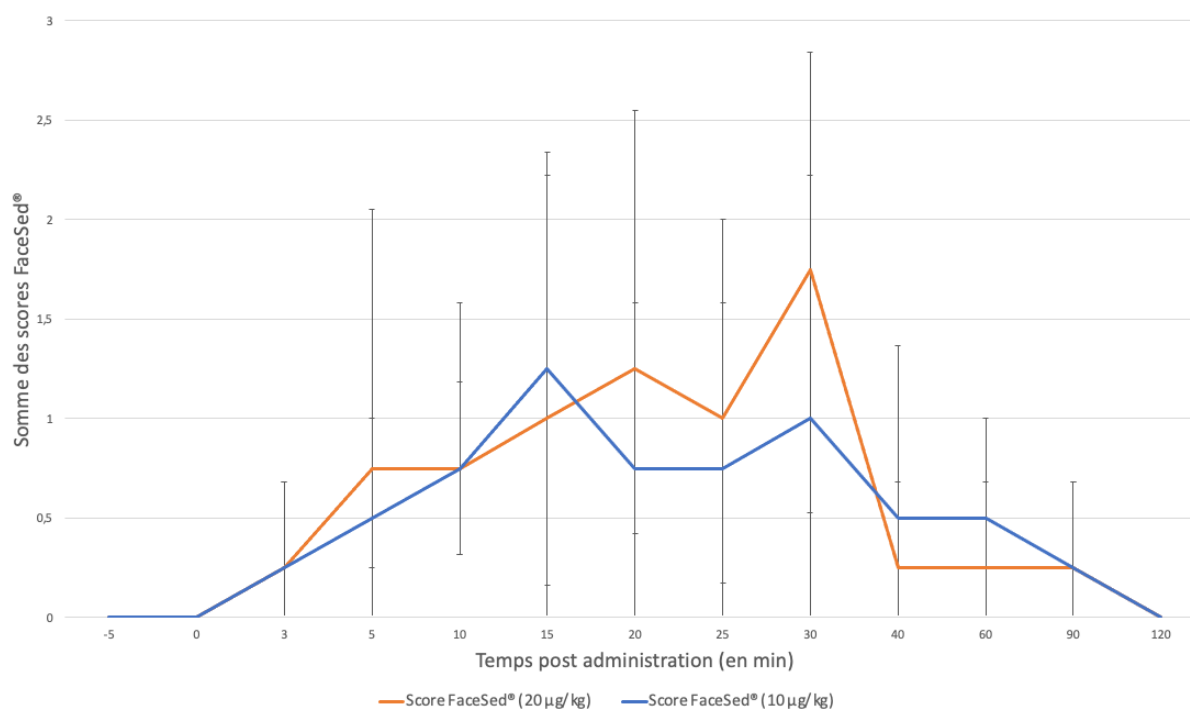


Figure 21: Évolution du score FaceSed® (moyenne ± écart-type) au cours du temps après une administration intranasale de détomidine (10 µg/kg et 20 µg/kg)

n = 4 chevaux

4. Discussion

Dans cette étude, bien que l'administration intranasale de détomidine ait été techniquement réalisable, elle s'est avérée particulièrement difficile à mettre en œuvre chez le cheval. Plusieurs facteurs ont contribué à ces défis, notamment les caractéristiques anatomiques et comportementales des chevaux, ainsi que les limitations du dispositif d'atomisation utilisé. De ce fait, il est difficile de tirer une conclusion concernant la possibilité de sédaté un équidé avec de la détomidine par voie intranasale. Il est important de noter que la taille de l'échantillon étant relativement petite, cela limite la puissance des tests statistiques réalisés. Même si les résultats ne suivent pas une loi normale, du fait notamment de ce très faible effectif, et que nous les avons présenté sous forme de médiane [min-max] dans le texte, nous avons choisis pour plus de clarté des graphes de représenter également l'évolution de la moyenne (\pm écarts-types) au cours du temps. Il est cependant indispensable de noter que ces valeurs ne sont pas généralisables à quelque population puisque l'échantillon final est de 4 chevaux.

4.1 Faisabilité de l'administration intranasale chez le cheval

Notre étude a démontré qu'il était difficile de réaliser une administration intranasale à un cheval. En effet, le score de difficulté de nébulisation est élevé pour chaque jument, et a mené à l'échec pour une jument, à deux reprises. Ces résultats sont en désaccord avec une étude précédente qui considère l'administration intranasale de butorphanol facile chez le cheval (Ferreira et al. 2020). D'après eux, l'administration IN est dépourvue de stress, pratique à réaliser et bien tolérée. Cependant, cette évaluation reste subjective, aucun score n'ayant été établi concernant la facilité de nébulisation et l'administration intranasale en elle-même, qui est réalisée avec un spray. Ce dispositif est donc légèrement différent du notre et ceci a peut-être contribué à une meilleure tolérance dans leur étude. Nous n'avons pas choisi ce dispositif étant donné le volume 7 fois plus important à administrer (un spray administre 0,2 mL, contre 1,5 ml dans notre étude).

Le mode de vie des chevaux inclus dans l'étude de Ferreira et al. n'est pas précisément décrit mais il semblerait que les 6 chevaux de l'étude soient habitués à vivre en box puisqu'ils y sont logés en box tout au long des deux semaines du protocole. Il n'y a donc pas de temps d'acclimatation au box nécessaire le jour des expérimentations, et les chevaux sont ainsi manipulés sans stress dans un environnement qu'ils connaissent. Ceci diffère des juments incluses dans notre étude qui vivent au pré et en troupeau. Un temps d'habituation d'une heure a été réalisé mais il est probable que les juments aient été tout de même stressées par ce nouvel environnement et par la séparation du reste du troupeau, malgré le contact visuel maintenu entre elles par les portes des boxes. Afin de réduire ce stress lors du protocole, il aurait peut-être été intéressant de rentrer les juments la veille de l'administration. Ces dernières auraient eu le temps de mieux appréhender leur nouvel environnement afin de limiter cette composante de stress et peut-être ainsi diminuer la résistance à la sédation.

Par ailleurs, toujours dans l'étude de Ferreira et al., le niveau de manipulation par l'Homme des chevaux de l'étude est inconnu. Les administrations ayant été jugées faciles à réaliser, cela semble sous-entendre que les chevaux étaient régulièrement manipulés auparavant. Dans notre étude, la manipulation du nez des juments a été difficile voire impossible. Pourtant, elles sont régulièrement manipulées par les étudiants, et ce, pour des actes non invasifs. Mais la nature craintive des équidés et le cône d'ombre associé à leur champ de vision a sans doute joué un rôle dans les difficultés à manipuler leur museau. Tout comme dans une étude récente, qui décrit le succès de réalisation d'administrations intranasales sur des félins sauvages (Debar, 2023), nous aurions pu ajouter une étape de désensibilisation (médical-training), en amont de l'étude.

Les études concernant les autres espèces, décrivent une administration intranasale aisée (Morel, 2022 ; Marjani et al. 2015 ; Weiland et al. 2017). Or ces études réalisent l'administration sur des animaux de compagnie, proche de l'Homme et dont le rapport de puissance comparé aux manipulateurs est faible tels que des chats ou des lapins. Il est alors possible de réaliser une contention physique brève, le temps d'administrer le médicament rapidement. Le poids et la puissance du cheval ne permet pas de contraindre ce dernier et nécessite une bonne tolérance de sa part afin d'insérer l'embout atomiseur dans le nez.

Les doses étant dépendantes du poids des animaux, par extension, les volumes nécessaires pour sédater des animaux sont très faibles chez les carnivores domestiques. De ce fait, les études citées précédemment, administrent des petits volumes dans les cavités nasales. De même dans l'étude de Ferreira en 2020, le spray de butorphanol a un volume de 0,2 mL par dose contre 1,5 mL pour notre étude. Une autre limite de notre étude pourrait donc être le volume conséquent à administrer. Ceci entraîne un délai d'administration plus long, les juments ont le temps de s'impatienter et bouger, entraînant un retrait du dispositif et une perte de substance.

Face à la difficulté d'atomisation intranasale, nous pensons rétrospectivement qu'une administration d'acépromazine, en amont aurait pu être envisagée pour que les juments tolèrent mieux la contention, et l'introduction du dispositif dans le nez. Ce médicament, administré par voie IM ou IV réduit significativement le stress chez le cheval et a été décrit comme un facteur de diminution du risque anesthésique dans la population équine générale (Doherty, et al. 2006). Les effets non recherchés et contre-indications sont peu nombreux (Clark et al. 2005) et son administration par voie IM est fréquente en pré-anesthésie ou pour les sédations de longue durée, ce qui rend cette option cliniquement pertinente. Cela aurait aussi permis de limiter le stress engendré par la contention, ce dernier étant néfaste à la sédation (Goujon, 2013). Réaliser cette prémédication nous aurait peut-être permis, dans ces circonstances expérimentales, d'avoir un accès plus facile au vestibule nasal des juments et donc d'effectivement administrer la détomidine au niveau de leur muqueuse nasale. Ainsi nous aurions pu réellement étudier l'efficacité de la sédation du cheval par administration intranasale de détomidine et comparer les deux doses. Cependant, nous n'avons pas fait ce choix dans notre design expérimental qui visait à évaluer l'efficacité de la détomidine IN seule en tant que sédatif de première ligne, sur le terrain. Cette efficacité aurait été plus difficile à apprécier en présence d'acépromazine à cause de la synergie forte décrite entre cette molécule et les $\alpha 2$ -agonistes (Parhizkar et al. 2024).

De plus, un des objectifs principaux de notre étude était de mesurer la facilité d'administration intranasale chez le cheval, ce qui aurait été biaisé par une prémédication.

Compte tenu des résultats obtenus, nous pensons que le manque d'acclimatation a très certainement joué en notre défaveur. De plus le manque de désensibilisation à la manipulation du nez des juments a également rendu l'administration compliquée voire impossible. Afin de pouvoir utiliser la voie intranasale chez le cheval, des améliorations sont à envisager. Les chevaux compatibles avec cette voie d'administration doivent être des chevaux non stressés et manipulés régulièrement par l'Homme. Pour les chevaux plus stressés, une désensibilisation peut-être envisagée, si l'acte à réaliser le permet (situation non urgente). Une prémédication douce peut également être mise en place, mais l'intérêt semble alors plus limité car les spécialités médicamenteuses nécessaires, peuvent être administrées *per os*, mais le plus souvent en IM ou en IV, tout comme la détomidine. Cependant, même dans un tel contexte, la potentielle meilleure efficacité associée à de moindre effets secondaires des $\alpha 2$ -agonistes administrée par voie IN resterait une piste à explorer. Le dispositif peut également être amélioré, ce point est détaillé dans l'un des paragraphes suivant.

4.2 Perte de substance médicamenteuse dans l'étude

L'une des principales difficultés rencontrées concerne également la perte de substance médicamenteuse liée à l'écoulement nasal. Ce phénomène s'explique en partie par l'anatomie des cavités nasales des chevaux, qui, avec leurs longs méats et une importante surface de muqueuse (Barone 2009), peut favoriser le retour du liquide administré. Cela compromet l'efficacité de l'administration en réduisant la dose absorbée par la muqueuse nasale, et par conséquent, l'effet sédatif attendu. En outre, le délai d'instillation est un autre facteur qui a contribué aux pertes. Les juments, souvent peu coopératives et agitées, ont fréquemment bougé lors de l'administration, ce qui a entraîné une dispersion du produit dans l'environnement et réduit d'autant plus l'efficacité de l'atomisation. Nous n'avons pas précisément mesuré ce délai d'administration mais remarqué, lors de mouvements intempestifs que malgré une vidange complète du contenu du dispositif, l'atomisation avec des microgouttelettes visibles continuait souvent pendant au moins 10-20 secondes. Ainsi le processus d'administration IN complet incluant introduction, injection et atomisation de tout le liquide avec ce volume de 1.5 mL est estimé à un minimum de 45 secondes pendant lesquelles l'animal doit tolérer la présence du dispositif IN ainsi que la contention. Ceci n'a pas été réalisable, à l'exception d'une seule

administration sur 10, et nécessiterait donc d'être raffiné pour pouvoir évaluer l'efficacité de cette voie d'administration pour la sédation et comparer effectivement ces deux doses.

La taille des gouttelettes de notre dispositif est correcte d'après la littérature afin de limiter le drainage et l'inhalation dans les poumons (Hirlekar et al. 2018). Malgré cela, le volume administré étant important, les gouttelettes atomisées en nombre, se regroupent lors de contacts entre elles, par les forces d'attraction liée à la tension de surface. Ce mécanisme physique peut expliquer les écoulements liquides observés dans notre étude. Il est alors très important de limiter le volume à administrer par voie intranasale, ce qui implique de préférer des médicaments avec une concentration élevée ou des doses nécessaires moindres. A ce jour chez le cheval, la détomidine reste cependant l' $\alpha 2$ -agoniste dont les doses efficaces décrites par d'autres voies représentent les plus petits volumes.

Afin de limiter l'écoulement hors des cavités nasales, des auteurs (Morel, 2022 ; Tahmasbi et al. 2023) maintiennent la tête relevée après l'atomisation. Le comportement des juments de notre étude n'a pas permis de maintenir leur tête relevée. Cela est réalisable pour des animaux de petit gabarit ou bien des chevaux plus dociles.

4.3 Inertie du système d'atomisation et mouvements du cheval

Le système d'atomisation MAD, utilisé dans cette étude, a été validé dans plusieurs études (Morel, 2022 ; Tahmasbi et al. 2023). Contrairement à cela, le montage de notre dispositif a été fabriqué pour l'occasion et a montré une certaine inertie au moment de l'administration. Nous avons utilisé 15 mL d'air pour pousser le volume de 1,5 mL de substance médicamenteuse dans la cavité nasale. Or le dispositif MAD possède un port de petit diamètre ne permettant pas de propulser les fluides à grand débit. En actionnant le dispositif, l'air met donc le fluide sous pression et une inertie se crée. Comme évoqué précédemment cette inertie a été subjectivement évaluée à une quinzaine de secondes minimum mais n'a pas été précisément rapportée, la non compliance des juments n'ayant pas été suffisamment anticipée dans la conception du protocole expérimental. C'est un inconvénient majeur du dispositif car cela entraîne une perte de substance non quantifiable lorsque le cheval bouge. Il est nécessaire d'apporter une amélioration de la précision du système d'atomisation avant de réaliser de nouvelles expérimentations sur les équidés.

4.4 Mesure de l'efficacité de la sédation et des effets non recherchés des α 2-agonistes

Les résultats de cette étude n'ont pas permis de démontrer une sédation significative avec les doses de détomidine administrées (10 μ g/kg et 20 μ g/kg), ni de détecter de différence notable entre les groupes. Cela peut être dû aux pertes importantes de substance lors de l'administration : écoulement, inertie lors des mouvements des juments, vidange incomplète de la tubulure du dispositif, tels que décrit précédemment. L'autre hypothèse est que les doses utilisées ne soient tout simplement pas suffisantes pour induire un effet sédatif via la voie intranasale chez le cheval. Il serait donc pertinent d'explorer ultérieurement, après raffinement des contraintes techniques, des doses plus élevées si nécessaire. Selon nos résultats très partiels, si l'efficacité de ces doses de détomidine IN était si faible que ce que nous décrivons, cela impliquerait que la biodisponibilité de la détomidine par voie intranasale est grandement réduite par rapport à la voie intraveineuse chez le cheval (England et al. 1992). Cette hypothèse est contraire aux études déjà réalisées chez d'autres espèces où la biodisponibilité de la dexmédétomidine est plus élevée ou similaire par voie IN que par voie IM (Micieli et al. 2017 ; Morel, 2022). Cependant l'espèce et les molécules diffèrent, mais surtout, comme déjà évoqué, notre hypothèse principale pour expliquer cette apparente moindre efficacité par voie IN dans notre étude reste un échec d'administration avec des doses effectives bien moindre qu'envisagées initialement, si ce n'est quasi nulles.

Nous avons choisi de nous concentrer sur quatre paramètres qui font partie des effets secondaires des α 2-agonistes, soit l'ataxie, la fréquence cardiaque et respiratoire ainsi que la motilité intestinale (Short et al. 1986 ; Bryant, 1998). La pression artérielle étant l'un des critères principaux évalués chez les petits animaux (Morel, 2022) nous ne l'avons pas évalué dans notre étude. En effet, la pression non invasive n'a pas été jugée pertinente sur un cheval debout étant donné que les données actuelles suggèrent déjà des défauts de reproductibilité des mesures chez le cheval anesthésié (Shih 2019). Par ailleurs, le seul site envisageable pour contrebalancer les effets de la gravité et des mouvements sur les mesures non invasives aurait été la queue et aucune donnée n'existe chez le cheval concernant la pertinence des mesures de pressions non invasives à cet endroit. Bien que plus fiable, une mesure de pression artérielle invasive en continue n'était pas envisageable dans ce contexte expérimental, pour une étude pilote.

Les effets secondaires attendus de la détomidine tels que l'ataxie, la bradycardie, la bradypnée et la diminution des borborygmes n'ont donc pas été détectés dans cette étude. Cependant, la sédation n'étant pas efficace, il est très probable que les concentrations plasmatiques atteintes soient faibles voire indétectables, ce qui explique également l'absence d'effets non recherchés. Il n'est donc pas possible de conclure quant à l'intérêt de la voie intranasale pour limiter les effets secondaires de la détomidine chez le cheval suite à cette étude pilote.

4.5 Méthodes de mesure de la sédation

L'évaluation de la sédation chez le cheval reste complexe et nécessite des outils de mesure objectifs et reproductibles. L'étude bibliographique réalisée en partie 1 de ce manuscrit, a permis d'explorer toutes les possibilités utilisées par les auteurs pour noter la sédation des équidés. Il nous a donc fallu choisir quelques méthodes parmi toutes celles décrites. Cette sélection s'est faite sur les méthodes nous paraissant les plus avantageuses et faciles à réaliser mais introduit nécessairement un biais dans les mesures. Nous avons sélectionné les paramètres qui nous paraissaient les plus représentatifs de la sédation du cheval, mais aussi ceux réalisables avec les moyens à notre disposition.

L'étude de Hebert en 2012, considère la sédation comme suffisante à partir du moment où le rapport de hauteur de port de tête est inférieur à 50%, ce qui n'a jamais été le cas pour notre étude. En revanche, une tendance à la diminution a été observée chez certains individus qui pourraient ponctuellement signifier un faible niveau de sédation lié à une efficacité partielle de l'administration IN. La diminution statistiquement significative du rapport du port de tête à T₁₀ et T₃₀ pour les deux doses administrées ne l'est cependant pas cliniquement puisqu'inférieure aux 50% attendus. Ceci ajouté aux pertes de produit et au faible effectif, rend impossible l'établissement d'une conclusion solide quant à un éventuel effet sédatif léger. Par ailleurs, l'évaluation de la sédation par échelle descriptive simple (SDS) n'a montré aucune variation significative. Si la subjectivité de ces SDS est prouvée et rend leur interprétation sujette à précaution, il s'agit en général plus d'une augmentation du score par biais d'observation en particulier lorsque le traitement est connu de l'observateur. Ici, les traitements étaient inconnus des observateurs et les scores globaux sont faibles et non significatifs de sorte que la subjectivité ne semble pas avoir joué un rôle majeur dans les résultats obtenus. Parmi les stimuli sensoriels, la bande coronaire n'est pas du tout sensible et interprétable dans notre étude puisqu'elle n'a jamais varié. Cela est contraire aux résultats obtenus dans plusieurs études où la diminution de réponse à la stimulation de la bande coronaire représente un indicateur de sédation efficace

(Schauvliege et al. 2019). Ainsi, l'absence totale de variation dans notre étude peut être un indice d'échec de la sédation à relier très probablement aux difficultés d'administration. Le stimulus du pavillon de l'oreille a présenté une tendance à la diminution pour les deux doses, sans être significatif pour autant, et pourrait donc être lié à un faible effet sédatif pour un petit nombre d'individu, de même qu'observé avec la diminution du port de tête.

Enfin, le score FaceSed® a été ajouté à notre étude afin d'apporter une approche nouvelle pour quantifier la sédation du cheval. Cependant, la sédation ayant été trop faible dans notre étude, le score FaceSed® n'est pas assez sensible pour être interprété dans cette étude pilote.

CONCLUSION

Notre étude pilote expérimentale réalisée sur cinq juments visant à évaluer la faisabilité et l'efficacité de l'administration intranasale de deux doses de détomidine (10 µg/kg et 20 µg/kg) a donc montré que bien que réalisable, l'administration s'est révélée techniquement très difficile dans ce modèle équin. De plus aucun effet clinique sédatif significatif n'a été observé comparativement aux valeurs de base ni entre les doses administrées dans notre protocole expérimental.

La sédation chimique, est fréquemment nécessaire chez le cheval avec l'administration de détomidine par voie intraveineuse faisant partie des techniques les plus utilisées. Elle n'est cependant pas dénuée d'inconvénients tels que des effets secondaires notables en lien avec un pic plasmatique rapide et élevé et des difficultés d'administration. La voie intranasale apparaissait comme une alternative intéressante, ayant montré des résultats encourageants chez d'autres espèces en terme d'augmentation des effets recherchés et potentielle réductions de doses possibles et ainsi des effets indésirables. Cette voie ayant été récemment décrite chez le cheval avec une administration en spray ayant démontré une absorption efficace de butorphanol sans en étudier les effets cliniques, nous pensions obtenir des données préliminaires de sédation exploitables grâce à cette étude pilote sur la détomidine.

Malheureusement, les résultats obtenus ne permettent pas de proposer la voie intranasale comme une alternative facile à la voie intraveineuse chez le cheval, dans ces conditions. Par ailleurs les données de sédation consécutif à l'administration de détomidine, à ces doses ne sont pas exploitables suite à cette étude pilote. Ainsi, la voie intranasale telle que réalisée dans notre étude, avec le dispositif utilisé, est difficile voire infaisable à appliquer en pratique et a conduit à l'administration partielle, souvent uniquement à l'entrée de la narine, peu vascularisée, de doses aléatoires de détomidine. Malgré cela, quelques individus ont semblé plus calme, avec parfois un port de tête tombant 10 à 30 minutes après administration, témoignant peut-être d'un effet sédatif léger bien que la dose associée soit indéterminée. Des études complémentaires, avec des adaptations du dispositif en priorité, une habitude plus poussée, une prémédication douce préalable par voie orale par exemple voire un raffinement des doses, seraient nécessaires pour mieux évaluer son potentiel dans cette espèce. Dans le cas d'un effet notable, une étude pharmacocinétique permettrait de déterminer des concentrations plasmatiques de la détomidine. Cela permettrait de les comparer à la voie intraveineuse afin d'évaluer la biodisponibilité de

cette voie qui, théoriquement chez le cheval devrait être excellente du fait de la conformation des cavités nasales, de leur surface et leur vascularisation. Ceci pourrait permettre d'explorer chez le cheval, les grands principes de l'administration et de l'absorption IN rapporté chez les autres espèces, conduisant à un effet sédatif similaire mais des effets secondaires limités.

BIBLIOGRAPHIE

ALEXANDER, S. L. et IRVINE, C. H., 2000. The effect of the alpha-2-adrenergic agonist, clonidine, on secretion patterns and rates of adrenocorticotrophic hormone and its secretagogues in the horse. *Journal of Neuroendocrinology*. septembre 2000. Vol. 12, n° 9, pp. 874-880.

ARORA, P, SHARMA, S et GARG, S, 2002. Permeability issues in nasal drug delivery. *Drug Discovery Today*. 15 septembre 2002. Vol. 7, n° 18, pp. 967-975.

BAILEY, A M., BAUM, R A., HORN, K, LEWIS, T, MORIZIO, K, SCHULTZ, A, WEANT, K et JUSTICE, S N., 2017. Review of Intranasally Administered Medications for Use in the Emergency Department. *The Journal of Emergency Medicine*. juillet 2017. Vol. 53, n° 1, pp. 38-48.

BARONE, R, 2009. Anatomie comparée des mammifères domestiques - Tome 3, Splanchnologie Volume 1, Appareil digestif, appareil respiratoire. Edition Vigot. 4e édition. p. 85.

BENNETT, R C., STEFFEY, E P., KOLLIAS-BAKER, C et SAMS, R, 2004. Influence of morphine sulfate on the halothane sparing effect of xylazine hydrochloride in horses. *American Journal of Veterinary Research*. avril 2004. Vol. 65, n° 4, pp. 519-526.

BETTSCHART-WOLFENSBERGER, R., FREEMAN, S. L., BOWEN, I. M., ALIABADI, F. S., WELLER, R., HUHTINEN, M. et CLARKE, K. W., 2005. Cardiopulmonary effects and pharmacokinetics of i.v. dexmedetomidine in ponies. *Equine Veterinary Journal*. janvier 2005. Vol. 37, n° 1, pp. 60-64.

BHISE, S, YADAV, A, AVACHAT, A et MALAYANDI, R, 2008. Bioavailability of intranasal drug delivery system. *Asian Journal of Pharmaceutics*. 2008. Vol. 2, n° 4.

BIDWELL, L A., BRAMLAGE, L R. et ROOD, W A., 2007. Equine perioperative fatalities associated with general anaesthesia at a private practice – a retrospective case series. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. 1 janvier 2007. Vol. 34, n° 1, pp. 23-30.

BOURGANIS, V, KAMMONA, O, ALEXOPOULOS, A et KIPARISSIDES, C, 2018. Recent advances in carrier mediated nose-to-brain delivery of pharmaceuticals. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics: Official Journal of Arbeitsgemeinschaft Fur Pharmazeutische Verfahrenstechnik e.V.* juillet 2018. Vol. 128, pp. 337-362.

BRYANT, C. E., THOMPSON, J. et CLARKE, K. W., 1998. Characterisation of the cardiovascular pharmacology of medetomidine in the horse and sheep. *Research in Veterinary Science*. 1998. Vol. 65, n° 2, pp. 149-154.

BRYANT, C., ENGLAND, G. et CLARKE, K., 1991. Comparison of the sedative effects of medetomidine and xylazine in horses. *Veterinary Record*. 9 novembre 1991. Vol. 129, n° 19, pp. 421-423.

BUDRAS, K D, SACK, W. O., ROCK, S, HOROWITZ, A et BERG, R, 2012. Anatomy of the Horse. Edition Schluetersche. Chapter 4.7. Nose and Nasal Cavity, Mouth and Tongue 6th edition. pp 44-45

- CHAMBERS, J. P., WATERMAN, Avril E., LIVINGSTON, A. et GOODSHIP, A. E., 1996. Prolonged action of detomidine in Thoroughbred horses with abnormal liver function. *Journal of Veterinary Anaesthesia*. 1 juillet 1996. Vol. 23, n° 1, pp. 27-28.
- CLARK, L, CLUTTON, R. E, BLISSITT, K J. et CHASE-TOPPING, M E., 2005. Effects of peri-operative morphine administration during halothane anaesthesia in horses. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. janvier 2005. Vol. 32, n° 1, pp. 10-15.
- CLARKE, L, TRIM et HALL, 2014. *Veterinary Anaesthesia*. chapter 2 : Anesthesia of the species. Eleventh edition. Elsevier. p300
- CROWE, T P., GREENLEE, M. , KANTHASAMY, A G. et HSU, W H., 2018. Mechanism of intranasal drug delivery directly to the brain. *Life Sciences*. 15 février 2018. Vol. 195, pp. 44-52.
- DAUNT, D. A., DUNLOP, C. I., CHAPMAN, P. L., SHAFER, S. L., RUSKOAHO, H., VAKKURI, O., HODGSON, D. S., TYLER, L. M. et MAZE, M., 1993. Cardiopulmonary and behavioral responses to computer-driven infusion of detomidine in standing horses. *American Journal of Veterinary Research*. décembre 1993. Vol. 54, n° 12, pp. 2075-2082.
- DEBAR A, 2023. *La tranquillisation par voie intra-nasale chez les grands félins: un moyen de réduire le stress?* Faculté de Médecine de Créteil : Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort.
- DE OLIVEIRA, A R, GOZALO-MARCILLA, M, RINGER, S K, SCHAUVLIEGE, S, FONSECA, M W, ESTEVES TRINDADE, P H, PROSPERO PUOLI FILHO, J N et LUNA, S P L, 2021. Development and validation of the facial scale (FaceSed) to evaluate sedation in horses. *PloS One*. 2021. Vol. 16, n° 6.
- DE OLIVEIRA, A R, GOZALO-MARCILLA, M, RINGER, S K, SCHAUVLIEGE, S, FONSECA, M W, TRINDADE, P H E, PUOLI FILHO, J N P et LUNA, S P L, 2021. Development, Validation, and Reliability of a Sedation Scale in Horses (EquiSed). *Frontiers in Veterinary Science*. 16 février 2021. Vol. 8, n° 611729
- DI CONCETTO, S, MICHAEL ARCHER, R, SIGURDSSON, S F et CLARKE, KW, 2007. Atipamezole in the management of detomidine overdose in a pony. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. 1 janvier 2007. Vol. 34, n° 1, pp. 67-69.
- DOHERTY, VALVERDE, 2006. *Manual of Equine Anesthesia and Analgesia*. 1. chapter 12. Blackwell Pub. p184-222
- DRIESSEN, B., ZARUCCO, L., KALIR, B. et BERTOLOTTI, L., 2011. Contemporary use of acepromazine in the anaesthetic management of male horses and ponies: a retrospective study and opinion poll. *Equine Veterinary Journal*. janvier 2011. Vol. 43, n° 1, pp. 88-98.
- DUGDALE, A HA et TAYLOR, P M, 2016. Equine anaesthesia-associated mortality: where are we now? *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. 1 mai 2016. Vol. 43, n° 3, pp. 242-255.
- ENGLAND, G. C. W. et CLARKE, K. W., 1996. Alpha2 adrenoceptor agonists in the horse—A review. *British Veterinary Journal*. 1 novembre 1996. Vol. 152, n° 6, pp. 641-657.
- ENGLAND, G. C. W., CLARKE, K. W. et GOOSSENS, L., 1992. A comparison of the

sedative effects of three $\alpha 2$ -adrenoceptor agonists (romifidine, detomidine and xylazine) in the horse. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. juin 1992. Vol. 15, n° 2, pp. 194-201.

FERREIRA, V., VELLOSO, M. et LANDONI, M., 2020. Bioavailability of butorphanol after intranasal administration to horses. *Bulgarian journal of veterinary medicine*. 2020. Vol. 23, n° 4, pp. 443-447.

FREEMAN, S. L. et ENGLAND, G. C., 2000. Investigation of romifidine and detomidine for the clinical sedation of horses. *The Veterinary Record*. 28 octobre 2000. Vol. 147, n° 18, pp. 507-511.

GARDNER, R B., WHITE, G W., RAMSEY, D S., BOUCHER, J F., KILGORE, W. R et HUHTINEN, M K., 2010. Efficacy of sublingual administration of detomidine gel for sedation of horses undergoing veterinary and husbandry procedures under field conditions. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 15 décembre 2010. Vol. 237, n° 12, pp. 1459-1464.

GENTILI, M., HOUSSEL, P., OSMAN, M., HENEL, D., JUHEL, A. et BONNET, F., 1997. Intra-articular morphine and clonidine produce comparable analgesia but the combination is not more effective. *British Journal of Anaesthesia*. novembre 1997. Vol. 79, n° 5, pp. 660-661.

GOODRICH, L. R., LUDDERS, J. W., AAEP, American Association of Equine Practitioners 50th Annual Convention of the et GOODRICH, L.R., 2004. *How to attain effective and consistent sedation for standing procedures in the horse using constant rate infusion*.

GOUJON I, 2013. La prémédication anesthésique chez le chien et le chat - La Semaine Vétérinaire n° 1535 du 12/04/2013. *Le Point Vétérinaire*.fr. 12 avril 2013.

GOZALO-MARCILLA, M, BETTSCHART-WOLFENSBERGER, R, JOHNSTON, M, TAYLOR, P M. et REDONDO, J I., 2021. Data Collection for the Fourth Multicentre Confidential Enquiry into Perioperative Equine Fatalities (CEPEF4) Study: New Technology and Preliminary Results. *Animals: an open access journal from MDPI*. 30 août 2021. Vol. 11, n° 9, pp. 2549.

GRASSIN-DELYLE, S, BUENESTADO, A, NALINE, E, FAISY, C, BLOUQUIT-LAYE, S, COUDERC, L-J, LE GUEN, M, FISCHLER, M et DEVILLIER, P, 2012. Intranasal drug delivery: An efficient and non-invasive route for systemic administration: Focus on opioids. *Pharmacology & Therapeutics*. 1 juin 2012. Vol. 134, n° 3, pp. 366-379.

GRIMSRUD, K. N., MAMA, K. R., THOMASY, S. M. et STANLEY, S. D., 2009. Pharmacokinetics of detomidine and its metabolites following intravenous and intramuscular administration in horses. *Equine Veterinary Journal*. avril 2009. Vol. 41, n° 4, pp. 361-365.

HEBERT, P. Thèse d'exercice vétérinaire : Détermination d'un rythme de perfusion de romifidine pour induire une sédation chez le cheval. Effet de l'administration concomitante de butorphanol. Université Claude-Bernard - Lyon I (Médecine - Pharmacie) : Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon. 2012.

HIRLEKAR, R et MOMIN, A, 2018. Advances in Drug Delivery from Nose to Brain: An Overview. *Current Drug Therapy*. 5 avril 2018. Vol. 13, pp. 4-24.

JEDRUCH, J., GAJEWSKI, Z. et KUUSSAARI, J., 1989. The effect of detomidine hydrochloride on the electrical activity of uterus in pregnant mares. *Acta Veterinaria Scandinavica*. 1989. Vol. 30, n° 3, pp. 307-311.

JOCHLE, H., 1986. Sedation and analgesia with Domosedan (detomidine hydrochloride) in horses: dose response studies on efficacy and its duration. *Acta veterinaria Scandinavica*. 1986. Vol. 82.

JOCHLE, W., MOORE, J. N., BROWN, J., BAKER, G. J., LOWE, J. E., FUBINI, S., REEVES, M. J., WATKINS, J. P. et WHITE, N. A., 1989. Comparison of detomidine, butorphanol, flunixin meglumine and xylazine in clinical cases of equine colic. *Equine Veterinary Journal. Supplement*. juin 1989. N° 7, pp. 111-116.

JOHNSON, N J., HANSON, L R. et FREY, W H., 2010. Trigeminal pathways deliver a low molecular weight drug from the nose to the brain and orofacial structures. *Molecular pharmaceutics*. 7 juin 2010. Vol. 7, n° 3, pp. 884-893.

JOHNSTON, G. M., EASTMENT, J. K., WOOD, Jln et TAYLOR, P. M., 2002. The confidential enquiry into perioperative equine fatalities (CEPEF): mortality results of Phases 1 and 2. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. octobre 2002. Vol. 29, n° 4, pp. 159-170.

JOHNSTON, G. M., TAYLOR, Polly M., HOLMES, M. A. et WOOD, J. L. N., 1995. Confidential enquiry of perioperative equine fatalities (CEPEF-1): preliminary results. *Equine Veterinary Journal*. 1995. Vol. 27, n° 3, pp. 193-200.

KAUKINEN, H., ASPEGRÉN, J., HYYPPÄ, S., TAMM, L. et SALONEN, J. S., 2011. Bioavailability of detomidine administered sublingually to horses as an oromucosal gel. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. février 2011. Vol. 34, n° 1, pp. 76-81.

KLIMSCHA, W., TONG, C. et EISENACH, J. C., 1997. Intrathecal alpha 2-adrenergic agonists stimulate acetylcholine and norepinephrine release from the spinal cord dorsal horn in sheep. An in vivo microdialysis study. *Anesthesiology*. juillet 1997. Vol. 87, n° 1, pp. 110-116.

KNYCH, H K. DM et STANLEY, S D., 2011. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of detomidine following sublingual administration to horses. *American Journal of Veterinary Research*. 1 octobre 2011. Vol. 72, n° 10, pp. 1378-1385.

L'AMI, J J., VERMUNT, L E., VAN LOON, J et SLOET VAN OLDRUITENBORGH-OO, M, 2013. Sublingual administration of detomidine in horses: Sedative effect, analgesia and detection time. *The Veterinary Journal*. 2013.

LANGER, S Z., 1974. Presynaptic regulation of catecholamine release. *Biochemical Pharmacology*. 1 juillet 1974. Vol. 23, n° 13, pp. 1793-1800.

LIPINSKI, C. A., LOMBARDO, F., DOMINY, B. W. et FEENEY, P. J., 2001. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 1 mars 2001. Vol. 46, n° 1-3, pp. 3-26.

- LOCHHEAD, J J. et THORNE, R G., 2012. Intranasal delivery of biologics to the central nervous system. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 15 mai 2012. Vol. 64, n° 7, pp. 614-628.
- LOWE, J. E. et HILFIGER, J., 1986. Analgesic and sedative effects of detomidine compared to xylazine in a colic model using i.v. and i.m. routes of administration. *Acta Veterinaria Scandinavica. Supplementum*. 1986. Vol. 82, pp. 85-95.
- MAMA, K. R., GRIMSRUD, K., SNELL, T. et STANLEY, S., 2009. Plasma concentrations, behavioural and physiological effects following intravenous and intramuscular detomidine in horses. *Equine Veterinary Journal*. novembre 2009. Vol. 41, n° 8, pp. 772-777.
- MARJANI, M, AKBARINEJAD, V et BAGHERI, M, 2015. Comparison of intranasal and intramuscular ketamine-midazolam combination in cats. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. mars 2015. Vol. 42, n° 2, pp. 178-181.
- MCGORUM, BC, DIXON, PM, ROBINSON, NE et SCHUMACHER, J, 2007. *Equine respiratory medicine and surgery*. Edition Saunders Elsevier. p705.
- MERRITT, A. M., BURROW, J. A. et HARTLESS, C. S., 1998. Effect of xylazine, detomidine, and a combination of xylazine and butorphanol on equine duodenal motility. *American Journal of Veterinary Research*. mai 1998. Vol. 59, n° 5, pp. 619-623.
- MICIELI, F, SANTANGELO, B, REYNAUD, F, MIRRA, A, NAPOLEONE, G, DELLA VALLE, G, PORTIER, K G. et VESCE, G, 2017. Sedative and cardiovascular effects of intranasal or intramuscular dexmedetomidine in healthy dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. juillet 2017. Vol. 44, n° 4, pp. 703-709.
- MOENS, Y, LANZ, F, DOHERR, M G. et SCHATZMANN, U, 2003. A comparison of the antinociceptive effects of xylazine, detomidine and romifidine on experimental pain in horses. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. juillet 2003. Vol. 30, n° 3, pp. 183-190.
- MONASKY, M. S., ZINSMEISTER, A. R., STEVENS, C. W. et YAKSH, T. L., 1990. Interaction of intrathecal morphine and ST-91 on antinociception in the rat: dose-response analysis, antagonism and clearance. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. août 1990. Vol. 254, n° 2, pp. 383-392.
- MONTEIRO, B P., LEE, N Hy et STEAGALL, P V., 2023. Can cat caregivers reliably assess acute pain in cats using the Feline Grimace Scale? A large bilingual global survey. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. janvier 2023. Vol. 25, n° 1.
- MOREL, T. Thèse d'exercice vétérinaire : Évaluation expérimentale des effets sédatifs, cardiovasculaires et respiratoires de la dexmédétomidine par voie intranasale chez le chat. Toulouse : Université Toulouse III - Paul Sabatier. 2022.
- MUIR, W. W. et HUBBELL, J. A., 2009. *Equine Anesthesia: Monitoring and Emergency Therapy*. 2th edition. Edition Saunders.
- MUSULIN, S. E., MARIANI, C. L. et PAPICH, M. G., 2011. Diazepam pharmacokinetics after nasal drop and atomized nasal administration in dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. février 2011. Vol. 34, n° 1, pp. 17-24.

OIJALA, M. et KATILA, T., 1988. Detomidine (Domosedan) in foals : sedative and analgesic effects. *Equine Veterinary Journal*. septembre 1988. Vol. 20, n° 5, pp. 327-330.

OLKKOLA, K. T. et AHONEN, J., 2008. Midazolam and Other Benzodiazepines. In : SCHÜTTLER, Jürgen et SCHWILDEN, Modern Anesthetics. Edition Springer. pp. 335-360.

PARDESHI, C V et BELGAMWAR, V S, 2013. Direct nose to brain drug delivery via integrated nerve pathways bypassing the blood-brain barrier: an excellent platform for brain targeting. *Expert Opinion on Drug Delivery*. juillet 2013. Vol. 10, n° 7, pp. 957-972.

PARHIZKAR, P, MOHAMMADI, R, HASHEMI-ASL, S M, JALILZADEH-AMIN, G et SARRAFZADEH-REZAEI, F, 2024. Comparison of the sedative and cardiovascular effects of the combination of acepromazine-clonidine versus acepromazine-xylazine in horses. *Veterinary Research Forum*. 2024. Vol. 15, n° 1, pp. 21-26.

PAUL, S., BHATTACHARJEE, D. P., GHOSH, S., DAWN, S. et CHATTERJEE, N., 2010. Efficacy of intra-articular dexmedetomidine for postoperative analgesia in arthroscopic knee surgery. *The Ceylon Medical Journal*. décembre 2010. Vol. 55, n° 4, pp. 111-115.

PHILIPP, M, BREDE, M et HEIN, L, 2002. Physiological significance of alpha(2)-adrenergic receptor subtype diversity: one receptor is not enough. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. août 2002. Vol. 283, n° 2, pp. 287-295.

PUUMALA, T., RIEKKINEN, P. et SIRVIÖ, J., 1997. Modulation of vigilance and behavioral activation by alpha-1 adrenoceptors in the rat. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*. avril 1997. Vol. 56, n° 4, pp. 705-712.

ROHRBACH, H, KORPIVAARA, T, SCHATZMANN, U et SPADAVECCHIA, C, 2009. Comparison of the effects of the alpha-2 agonists detomidine, romifidine and xylazine on nociceptive withdrawal reflex and temporal summation in horses. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. juillet 2009. Vol. 36, n° 4, pp. 384-395.

RUSKOAHO, H., 1986. Subtypes and functions of alpha-adrenoceptors. *Acta Veterinaria Scandinavica*. 1986. Vol. 82, pp. 17-28.

SACCONE, P A., LINDSEY, A M., KOEPPE, R A., ZELENOCK, K A., SHAO, X, SHERMAN, P, QUESADA, C A., WOODS, J H. et SCOTT, P J. H., 2016. Intranasal Opioid Administration in Rhesus Monkeys: PET Imaging and Antinociception. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. novembre 2016. Vol. 359, n° 2, pp. 366-373.

SAKANE, T., AKIZUKI, M., YAMASHITA, S., NADAI, T., HASHIDA, M. et SEZAKI, H., 1991. The transport of a drug to the cerebrospinal fluid directly from the nasal cavity: the relation to the lipophilicity of the drug. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*. septembre 1991. Vol. 39, n° 9, pp. 2456-2458.

SCHAUVLIEGE, S, CUYPERS, C, MICHIELSEN, A, GASTHUYS, F et GOZALOMARCILLA, M, 2019. How to score sedation and adjust the administration rate of sedatives in horses: a literature review and introduction of the Ghent Sedation Algorithm. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. janvier 2019. Vol. 46, n° 1, pp. 4-13.

SCHNELLBACHER, R W., HERNANDEZ, R M., TUBERVILLE, T D., MAYER, J, ALHAMHOOM, Y et ARNOLD, R D., 2012. The Efficacy of Intranasal Administration of Dexmedetomidine and Ketamine to Yellow-Bellied Sliders (*Trachemys scripta scripta*). *Journal of Herpetological Medicine and Surgery*. septembre 2012. Vol. 22, n° 3, pp. 91-98.

SCHWARTZ, D. D. et CLARK, T. P., 1998. Affinity of detomidine, medetomidine and xylazine for alpha-2 adrenergic receptor subtypes. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. avril 1998. Vol. 21, n° 2, pp. 107-111.

SELVARAJ, K, GOWTHAMARAJAN, K et KARRI, V V S R, 2018. Nose to brain transport pathways an overview: potential of nanostructured lipid carriers in nose to brain targeting. *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*. décembre 2018. Vol. 46, n° 8, pp. 2088-2095.

SHIH, A C., 2019. Cardiac Monitoring in Horses. *The Veterinary Clinics of North America. Equine Practice*. avril 2019. Vol. 35, n° 1, pp. 205-215.

SHORT, C. E., MATTHEWS, N., HARVEY, R. et TYNER, C. L., 1986. Cardiovascular and pulmonary function studies of a new sedative/analgetic (detomidine/Domosedan) for use alone in horses or as a preanesthetic. *Acta Veterinaria Scandinavica. Supplementum*. 1986. Vol. 82, pp. 139-155.

SKARDA, R. T. et MUIR, W. W., 1996. Comparison of antinociceptive, cardiovascular, and respiratory effects, head ptosis, and position of pelvic limbs in mares after caudal epidural administration of xylazine and detomidine hydrochloride solution. *American Journal of Veterinary Research*. septembre 1996. Vol. 57, n° 9, pp. 1338-1345.

SKARDA, R T. et MUIR, W W., 1999. Effects of intravenously administered yohimbine on antinociceptive, cardiorespiratory, and postural changes induced by epidural administration of detomidine hydrochloride solution to healthy mares. *American Journal of Veterinary Research*. 1 octobre 1999. Vol. 60, n° 10, pp. 1262-1262.

STONE, L. S., MACMILLAN, L. B., KITTO, K. F., LIMBIRD, L. E. et WILCOX, G. L., 1997. The alpha2a adrenergic receptor subtype mediates spinal analgesia evoked by alpha2 agonists and is necessary for spinal adrenergic-opioid synergy. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*. 15 septembre 1997. Vol. 17, n° 18, pp. 7157-7165.

TAHMASBI, T, RAISI, A, ZAKIAN, A et KHALDARI, M, 2023. Comparing the effects of intravenous injection and intranasal atomisation of detomidine in sheep. *Veterinary Medicine and Science*. janvier 2023. Vol. 9, n° 1, pp. 353-362.

TRANQUILLI, W J., THURMON, J C., GRIMM, K A. et LUMB, W V. 2007. *Lumb & Jones' veterinary anesthesia and analgesia*. 4th ed. Edition Blackwell Pub.

UNNERSTALL, J. R., KOPAJTIC, T. A. et KUCHAR, M. J., 1984. Distribution of alpha 2 agonist binding sites in the rat and human central nervous system: analysis of some functional, anatomic correlates of the pharmacologic effects of clonidine and related adrenergic agents. *Brain Research*. mars 1984. Vol. 319, n° 1, pp. 69-101.

VIRTANEN, R., SAVOLA, J. M. et SAANO, V., 1989. Highly selective and specific antagonism of central and peripheral alpha 2-adrenoceptors by atipamezole. Archives Internationales De Pharmacodynamie Et De Therapie. 1989. Vol. 297, pp. 190-204.

WAGNER, A. E., MUIR, W. W. et HINCHCLIFF, K. W., 1991. Cardiovascular effects of xylazine and detomidine in horses. American Journal of Veterinary Research. mai 1991. Vol. 52, n° 5, pp. 651-657.

WEILAND, L C., KLUGE, K, KUTTER, A P. N. et KRONEN, P W., 2017. Clinical evaluation of intranasal medetomidine-ketamine and medetomidine-S(+)-ketamine for induction of anaesthesia in rabbits in two centres with two different administration techniques. Veterinary Anaesthesia and Analgesia. janvier 2017. Vol. 44, n° 1, pp. 98-105.

WILLIAMS, J. M., CHILDS, B. A., KIEFFER, P. J., PERKINS, J., JARRETT, C. L., MOORE, J. N. et SAMSON, J., 2018. Anatomy and Diagnostic Imaging of the Equine Paranasal Sinuses. Educational Resources, University of Georgia.

YAMASHITA, K., TSUBAKISHITA, S., FUTAOK, S., UEDA, I., HAMAGUCHI, H., SENO, T., KATOH, S., IZUMISAWA, Y., KOTANI, T. et MUIR, W. W., 2000. Cardiovascular effects of medetomidine, detomidine and xylazine in horses. The Journal of Veterinary Medical Science. octobre 2000. Vol. 62, n° 10, pp. 1025-1032.

ANNEXES

Annexe 1 : Feuille de suivi expérimental

Nom : NEC (/5): Muqueuses :
 Âge : Poids (kg): TRC :
 Race : Température (°C): Pouls digités :

Difficulté de nébulisation (0-4): /4

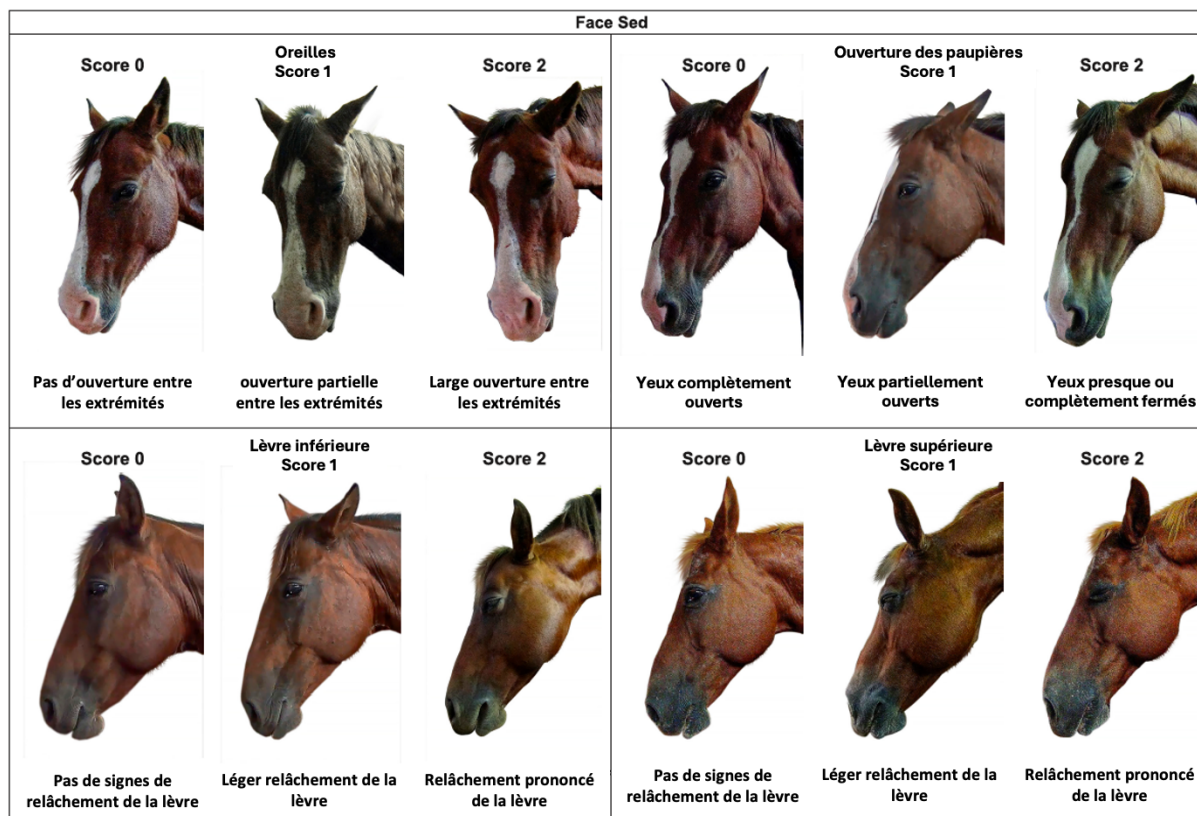
Éléments à signaler :

Temps (min)	-5	0	3	5	10	15	20	25	30	40	60	90	120	
Ataxie (0-3)														
Profondeur sédation (0-3)														
Hauteur de tête (cm)														
FC (bpm)														
FR (mpm)														
Stimuli sensoriel Pavillon oreille (0-3)														
Stimuli sensoriel Bande coronaire (0-3)														
Motilité intestinal (nb borborygme/30s)														
FaceSed® Position des oreilles (0-2)														
FaceSed® Ouverture des paupières (0-2)														
FaceSed® Relâchement lèvre sup. (0-2)														
FaceSed® Relâchement lèvre inf. (0-2)														

Annexe 2 : Guide de remplissage des scores de sédation

Ataxie	0	Pas d'ataxie	L'animal se tient debout et en appui sur ses quatre membres
	1	Ataxie légère	L'animal alterne le membre au repos, il titube par intermittence
	2	Ataxie modérée	L'animal titube et se tient contre un mur pour se préserver de la chute
	3	Ataxie marquée	L'animal est incapable de tenir debout, il tombe
Sédation	0	Pas de sédation	L'animal est alerte, sa posture est normale et il réagit au contact de l'évaluateur
	1	Sédation légère	Port de tête bas, muscles faciaux détendus et lèvre inférieure pendante, quelques réactions au contact de l'évaluateur
	2	Sédation modérée	Tête baissée proche du sol et oscillation des postérieurs, légère réaction au contact de l'évaluateur
	3	Sédation marquée	Tente de s'allonger ou s'allonge, aucune réaction au contact de l'évaluateur
Stimulus sensoriel Toucher le pavillon de l'oreille avec une pointe de stylo pendant 3s	0	Mouvement intense de l'oreille et de la tête et/ou du cou et mouvement du corps	
	1	Mouvement intense de l'oreille et/ou de la tête et/ou du cou	
	2	Léger mouvement de l'oreille et/ou de la tête et/ou du cou	
	3	Pas de réponse	
Stimulus sensoriel Presser la bande coronaire du membre thoracique avec une pointe de stylo durant 3s	0	Lève le membre rapidement avant ou lorsqu'il est touché et/ou bouge les autres membres et/ou la tête et/ou le tronc	
	1	Lève le membre lentement	
	2	Déplace le membre lentement sans le lever	
	3	Pas de réponse	
FaceSed® Position des oreilles	0	Pas d'ouverture entre les extrémités des oreilles, position de vigilance	
	1	Ouverture partielle entre les extrémités de l'oreille ou asymétrie	
	2	Large ouverture entre les extrémités des oreilles (oreilles détendues)	
FaceSed® Ouverture des paupières	0	Yeux complètement ouverts	
	1	Yeux partiellement ouverts	
	2	Yeux presque ou complètement fermés	
FaceSed® Relâchement lèvre supérieur	0	Aucun signe de relâchement de la lèvre supérieure	
	1	Léger relâchement de la lèvre supérieure	
	2	Relâchement prononcé de la lèvre supérieure	
FaceSed® Relâchement lèvre inférieure	0	Pas de signes de relâchement de la lèvre inférieure et/ou bouche fermée	
	1	Léger relâchement de la lèvre inférieure	
	2	Relâchement prononcé de la lèvre inférieure et/ou bouche ouverte	

Annexe 3 : FaceSed®



**EVALUATION EXPERIMENTALE DES EFFETS SEDATIFS DE LA DETOMIDINE PAR VOIE
INTRANASALE CHEZ LE CHEVAL**

RESUME : La nature anxieuse du cheval rend sa tolérance à la contention physique dangereuse. La sédation est alors nécessaire à la réalisation de nombreux actes. Elle se fait généralement par voie intraveineuse, mais peut être compliquée lorsqu'un cheval n'est pas habitué au contact de l'Homme. Cette voie est par ailleurs associée à des effets non recherchés parmi lesquels l'instabilité cardiovasculaire ou l'ataxie peuvent compliquer la sédation. La voie intranasale représente une alternative efficace chez de nombreuses espèces, et semble associée à une diminution des effets non recherchés de certains médicaments chez l'Homme.

Après une synthèse bibliographique, cette étude expérimentale pilote évalue la faisabilité d'administration et l'efficacité de deux doses de détomidine (10 µg/kg et 20 µg/kg) par atomisation intranasale, en cross-over, à 2 mois d'intervalle dans une population de cinq juments. Une jument n'ayant jamais toléré l'administration intranasale, a été exclue de l'analyse statistique finale. L'administration intranasale a été réalisable, mais techniquement très difficile. Aucune différence significative de sédation n'a été détectée comparativement aux valeurs de bases, ni entre les deux groupes. La faisabilité de notre protocole semble limitée dans ce contexte expérimental.

MOTS CLÉS : Intranasal, Cheval, Sédation, Détomidine, Atomisation

ABSTRACT: The anxious nature of horses limits their tolerance to physical restraint, which can even become dangerous. Sedation is therefore necessary for many procedures. It is usually administered intravenously, but this can be complicated when a horse is not accustomed to human contact. This route is associated with unwanted effects among which cardiovascular instability or ataxia can complicate the sedation. Intranasal administration represents an effective alternative in many species and appears to reduce the unwanted effects of certain drugs in humans.

After a literature review, this experimental pilot study evaluates the feasibility and effectiveness of administering two doses of detomidine (10 µg/kg and 20 µg/kg) via intranasal atomization, in a crossover design, with a two-month interval, in a population of five mares. One mare, which never tolerated intranasal administration, was excluded from the final statistical analysis. Intranasal administration was feasible but technically very difficult. No significant differences in sedation variables were detected compared to baseline values, nor between the two groups. The feasibility of our protocol seems limited in this experimental setting.

KEY WORDS: Intranasal, Horse, Sedation, Detomidine, Atomisation