

REMERCIEMENTS AUX MEMBRES DU JURY

**A Monsieur le Professeur Kamran SAMII ESFAHANI,
Professeur d'Anesthésiologie,
Professeur des Universités,
Praticien Hospitalier,**

En acceptant de présider le jury de cette thèse, il manifeste son intérêt pour l'art vétérinaire et nous honore. Nous lui témoignons notre profond respect.

**A Monsieur le Docteur Louis-Marie DESMAIZIERES,
Maître de Conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse,
Service de la Clinique Equine,**

Il nous a guidé et soutenu dans l'élaboration de cette thèse. Nous lui exprimons notre gratitude.

**A Monsieur le Docteur Patrick VERWAERDE,
Maître de Conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse,
Service d'Anesthésie-Réanimation,**

Il a accepté de siéger dans le jury de cette thèse. Nous lui en sommes très reconnaissant.

A Madame le Docteur en Médecine Vétérinaire Caroline AMMANN,

Elle nous a fait bénéficier de son expérience pour la réalisation de cette thèse. Nous l'en remercions sincèrement.

A mes parents,

A Alex, Anne-Laure et Antoine,

A Arnaud,

A Antigonie, Tatiana, Scotch, Bronx, Charles, Raph, les familles Rieux et Christophe, Nico, 2V, Julie, Amande, et tous les autres...

SOMMAIRE

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <u>INTRODUCTION</u> | 13 |
| <u>1. ANESTHESIE GENERALE ET MAITRISE DES RISQUES ENCOURUS PAR LA JUMENT.</u> | 15 |
| <u>1.1. Effets de la gestation sur la physiologie de l'organisme maternel.</u> | 15 |
| 1.1.1. Effets de la gestation sur l'appareil respiratoire. | 15 |
| 1.1.2. Effets de la gestation sur l'appareil cardio-vasculaire. | 17 |
| 1.1.3. Effets de la gestation sur la fonction hépatorenale. | 18 |
| 1.1.4. Effets de la gestation sur la fonction digestive. | 19 |
| 1.1.5. Effets de la gestation sur l'utérus. | 19 |
| 1.1.6. Effets de la gestation sur le système nerveux central. | 20 |
| <u>1.2. Conséquences pour la mise en place d'une anesthésie générale.</u> | 21 |
| 1.2.1. La prémédication. | 22 |
| 1.2.1.1 Les α_2 -agonistes. | |
| 1.2.1.2. Les phénothiazines. | |
| 1.2.1.3. Les benzodiazépines. | |
| 1.2.1.4. Les opioïdes. | |
| 1.2.1.5. Les anticholinergiques. | |
| 1.2.2. L'induction. | 28 |
| 1.2.2.1. Les barbituriques. | |
| 1.2.2.2. Les dérivés de la phencyclidine. | |
| 1.2.2.3. Le propofol. | |
| 1.2.2.4. L'étomidate. | |
| 1.2.3. L'entretien. | 31 |
| 1.2.3.1. Les anesthésiques fluorés. | |
| 1.2.3.2. Le protoxyde d'azote. | |
| 1.2.3.3. L'anesthésie intraveineuse totale. | |
| 1.2.3.4. Les myorelaxants | |
| 1.2.3.5. L'anesthésie balancée | |
| 1.2.3.6. L'oxygénation. | |

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1.2.3.7. Le choix de la position. | |
| 1.2.3.8. La ventilation | |
| 1.2.3.9. Adaptation de la posologie des anesthésiques. | |
| 1.2.4. Le réveil. | 46 |
| 2. <u>ANESTHESIE GENERALE ET MAITRISE DES RISQUES</u> | 49 |
| <u>ENCOURUS PAR LE FŒTUS.</u> | |
| 2.1. <u>Etude des relations foeto-maternelles au cours de la gestation de la jument.</u> | 49 |
| 2.1.1. Le développement embryonnaire précoce. | 50 |
| 2.1.2. La placentation. | 55 |
| 2.2.2.1. Mise en place du placenta | |
| 2.2.2.2. Anatomie et physiologie de la barrière placentaire chez la jument. | |
| 2.1.3. L'organogenèse. | 61 |
| 2.2.3.1. La gastrulation | |
| 2.2.3.2. La neurulation | |
| 2.2.3.3. La croissance et la différenciation des organes | |
| 2.2. <u>Etude des risques liés à l'action des anesthésiques sur le fœtus.</u> | 63 |
| 2.2.1. Passage placentaire des médicaments. | 63 |
| 2.2.2. Evaluation du risque tératogène. | 64 |
| 2.2.3. Tératogénicité des agents anesthésiques. | 65 |
| 2.2.3.1. Les médicaments utilisés lors de la prémédication. | |
| 2.2.3.2. Les anesthésiques intraveineux. | |
| 2.2.3.3. Les anesthésiques gazeux. | |
| 2.2.4. Effets directs des agents anesthésiques sur le fœtus. | 68 |
| 2.3. <u>Etude des risques liés à l'action des différents agents anesthésiques sur la tonicité utérine.</u> | 70 |
| 2.3.1. Innervation de l'utérus. | 70 |
| 2.3.2. Mode d'action des neuromédiateurs sur la musculature de l'utérus. | 71 |
| 2.3.3. Effet des principes actifs utilisés au cours de l'anesthésie sur la musculature de l'utérus. | 72 |
| 2.4. <u>Etude des risques encourus par le foetus liés aux effets de l'anesthésie sur l'organisme maternel.</u> | 75 |

| | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 2.4.1. Risques induits par les effets cardio-respiratoires de l'anesthésie sur la jument. | 75 |
| 2.4.1.1. Conséquences sur le fœtus d'une dépression cardio-respiratoire de la jument. | |
| 2.4.1.1.1. <i>Répercussions sur la perfusion utérine.</i> | |
| 2.4.1.1.2. <i>Répercussions sur le transfert des gaz à travers le placenta.</i> | |
| 2.4.1.2. Intensité de la dépression respiratoire de la jument en fonction de l'agent anesthésique. | |
| 2.4.2. Conséquences pour le fœtus de la qualité du réveil de la jument. | 83 |
| 2.4.3. Conséquences pour le fœtus des effets du stress de la jument. | 83 |
| 2.4.4. Conséquences pour le fœtus des variations de température corporelle de la jument lors de l'anesthésie. | 84 |
| 3. <u>PROPOSITION D'UN PROTOCOLE POUR L'ANESTHESIE D'UNE JUMENT EN GESTATION.</u> | 87 |
| 4. <u>MONITORAGE LA JUMENT ET DU FŒTUS AU COURS DE L'ANESTHESIE.</u> | 89 |
| 3.1. <u>Monitoring des paramètres maternels.</u> | 89 |
| 3.2. <u>Monitoring fœtal.</u> | 94 |
| <u>CONCLUSION</u> | 97 |
| <u>BIBLIOGRAPHIE</u> | 101 |

TABLE DES ILLUSTRATIONS

TABLEAUX :

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tableau 1 : Récapitulatif des modifications physiologiques majeures liées à la gestation chez la jument. | 15 |
| Tableau 2 : Survie à court terme après une chirurgie de colique de juments gestantes et d'un lot témoins de chevaux non gestants. D'après Santchi et al, 1991. | 21 |
| Tableau 3 : Résultats de l'étude de Mitchell et al. sur l'influence de la position sur les gaz sanguins. Mitchell B., Littlejohn A., 1974. | 39 |
| Tableau 4 : Résultats de l'étude de Schatzmann et al. sur l'influence de la position sur les paramètres sanguins et respiratoires. Schatzmann U., Koehli M., Dudan F., Rohr W., Jones R.S., 1982. | 40 |
| Tableau 5 : Posologie des principaux agents anesthésiques injectables utilisés chez la jument en gestation. D'après De Nève C., 1996, Auer J.A., 1992 et Guay P., 1994. | 45 |
| Tableau 6 : Flux sanguin ombilical et utérin chez des juments et des vaches en fin de gestation. D'après Silver M., Comline R.S., 1975. | 59 |
| Tableau 7 : Résumé du développement fœtal du poulain. D'après Davies Morel, 1999 | 62 |
| Tableau 8 : Facteurs affectant le débit sanguin utéroplacentaire. D'après Dailland P., 2003. | 76 |
| Tableau 9 : Flux sanguins ombilical et utérin chez des juments et des vaches conscientes et anesthésiées. D'après Silver M. et Comline R.S., 1975. | 77 |
| Tableau 10 : Récapitulatif des effets des catécholamines sur les récepteurs adrénergiques. D'après Gueugniaud et al, 2001. | 79 |
| Tableau 11 : Nombre de cas d'hypoxie et/ou d'hypotension lors d'anesthésie parmi les juments qui ont avorté et celles qui ont mis bas un poulain viable. D'après Santchi et al, 1991. | 80 |
| Tableau 12 : Taux de survie du fœtus en fonction de l'apparition d'une hypoxie, d'une hypotension et de la durée de l'anesthésie chez des juments en fin de gestation. D'après Santchi et al, 1991. | 81 |

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tableau 13 : Mesure de pression des gaz sanguins des veines et artères ombilicales de ponettes gravides, anesthésiées avec de l’halothane, avec une perfusion de guaifenesin-kétamine-détomidine ou avec une perfusion de propofol (Hall, Clarke, 1991 ; Taylor P.M., Silver M., 1992). | 82 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

FIGURES :

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figure 1 : Représentation des volumes respiratoires élémentaires dans le cas général puis chez une femelle gestante. D’après Edouard D., 1995. | 11 |
| Figure 2 : Relation entre la perfusion pulmonaire et la ventilation alvéolaire sur un cheval en décubitus dorsal. D’après Auer J.A., 1992. | 41 |
| Figure 3 : Elévation des membres postérieurs de la jument sous anesthésie générale afin de faciliter les manœuvres obstétricales. D’après Auer J.A., 1992. | 43 |
| Figure 4 : Représentation schématique du conceptus équin au stade morula (3 jours). D’après Davies Morel M.C.G., 1999. | 50 |
| Figure 5 : Représentation schématique du conceptus équin au stade blastocyste (8 jours). D’après Davies Morel M.C.G., 1999. | 51 |
| Figure 6 : Représentation schématique du conceptus équin à 12 jours après fécondation montrant le sac vitellin qui, à ce stade fournit les nutriments à l’embryon. D’après Davies Morel M.C.G., 1999. | 52 |
| Figure 7 : Représentation schématique du conceptus équin au 16 ^e jour de gestation et au 18 ^e jour. D’après Davies Morel M.C.G., 1999. | 53 |
| Figure 8 : Représentation schématique du conceptus équin à 20 jours de gestation. D’après Davies Morel M.C.G., 1999. | 53 |
| Figure 9 : Représentation schématique du conceptus équin à 40 jours de gestation et Près du terme. D’après Davies Morel M.C.G., 1999. | 55 |
| Figure 10 : Représentation schématique du placenta épithéliochorial. D’après Barone R., 1978. | 56 |
| Figure 11 : Représentation de la structure et de la vascularisation des microcotylédons. D’après Steven D.H and Samuel C.A., 1975. | 57 |

PHOTOGRAPHIES :

- Photo 1 : Monitoring de la fonction neuromusculaire chez le cheval. 36
D'après Hildebrand S., 1990.
- Photo 2 : Cheval anesthésié et placé en décubitus dorsal. D'après Auer J.A., 1992. 39
- Photo 3 : Extraction d'un fœtus à terme. La jument est en décubitus dorsal et le poulain est extrait à l'aide d'un palan. 42
- Photo 4 : Oxygénation de la jument gestante par valve de demande. De Nève C. 47
- Photo 5 : Electrocardiogramme et pléthysmogramme simultanés normaux issus d'un oxymètre de pouls dont la sonde est placée sur la langue du cheval anesthésié à l'halothane en décubitus dorsal. 90
D'après White N.A., Moore J.N., 1998.
- Photos 6 et 7 : Mesure directe de la pression artérielle grâce à un cathéter placé dans l'artère faciale transverse (à gauche) et système combinant un manomètre anéroïde et un cathéter artériel (à droite). D'après Auer J.A., 1992. 91
- Photo 8 : Capnogramme enregistré sur un cheval placé en décubitus dorsal, anesthésié à l'halothane, oxygéné et sous respiration assistée. D'après White N.A., Moore J.N., 1998. 94
- Photo 9 : Représentation du tracé pour une jument non gestante (A), pour une jument portant un fœtus (B), et enfin pour une jument portant des jumeaux (C). 95
D'après Parkes et al, 1977.

INTRODUCTION

La fréquence des interventions chirurgicales réalisées sur des juments en gestation est suffisamment importante pour que tout vétérinaire possédant une clientèle équine puisse être un jour confronté à cette situation. Ces interventions concernent toujours des situations d'urgence où la chirurgie ne peut être différée, par exemple lors de coliques digestives ou génitales, ou bien encore de lésions traumatiques. Dans certains de ces cas, la mise en place d'une anesthésie générale sera inévitable.

L'anesthésie générale n'est pas dénuée de risques mais actuellement, elle est de mieux en mieux maîtrisée tant en pathologie humaine qu'en pratique vétérinaire : la mortalité ne cesse de décliner depuis trente ans. Cependant, les chevaux ne tolèrent pas les anesthésies comme les autres espèces et chez eux, le taux de mortalité demeure élevé et constant. Les complications fréquentes de l'anesthésie générale sont souvent liées à une dépression cardiorespiratoire trop sévère et s'expriment par des myopathies, des parésies partielles réversibles ou d'autres dysfonctionnements neurologiques et peuvent aller jusqu'à l'arrêt cardiaque et la mort de l'animal. D'autre part, à ces complications qui concernent toutes les espèces s'ajoutent les risques propres aux chevaux de blessures survenant lors des manoeuvres délicates du couchage et du lever à l'induction et au réveil.

Ainsi, anesthésier un cheval reste encore aujourd'hui un défi, d'autant plus risqué lorsqu'il s'agit d'une jument en gestation. En effet, dans ce cas, le clinicien doit prendre en considération deux patients : la jument et son fœtus, deux entités physiologiques différentes mais indissociables.

Tout d'abord, la jument peut être douloureuse et fatiguée suivant la raison pour laquelle elle doit être anesthésiée, elle peut également être âgée car fréquemment mise à la reproduction après une carrière sportive, et surtout sa physiologie est profondément modifiée par la gestation. Il tiendra donc au praticien de prendre en compte ces paramètres et de ménager les effets de l'anesthésie sur l'organisme maternel.

D'autre part, le fœtus peut être affecté directement ou indirectement par l'anesthésie. Les agents anesthésiques, s'ils passent la barrière placentaire, atteignent le fœtus et peuvent

avoir des conséquences sur la physiologie et le développement embryonnaires. De plus, l'anesthésie provoque sur l'organisme maternel une dépression cardiovasculaire et respiratoire, dont le fœtus peut indirectement souffrir.

L'anesthésiste doit donc prendre connaissance de tous ces paramètres afin de garantir la plus grande sécurité pour la jument et son fœtus. Il doit choisir un protocole en conséquence et surtout surveiller de près ses deux patients.

1. ANESTHESIE GENERALE ET MAITRISE DES RISQUES ENCOURUS PAR LA JUMENT.

L'anesthésie d'une jument gestante requiert une bonne connaissance des modifications anatomiques et physiologiques induites par la gestation afin d'interpréter correctement les phénomènes per-anesthésiques et surtout d'adopter une conduite thérapeutique appropriée.

1.1. Effets de la gestation sur la physiologie de l'organisme maternel.

Les changements hormonaux intervenant lors de la gestation d'une part, et les effets mécaniques de l'utérus gravide d'autre part, influent sur le fonctionnement des différents appareils chez la femelle en gestation. Ces particularités doivent être connues et prises en compte pour garantir l'efficacité et la sécurité d'une anesthésie générale chez de tels animaux.

1.1.1. Effets de la gestation sur l'appareil respiratoire.

La fonction respiratoire est tout d'abord fortement modifiée par les **répercussions mécaniques de l'utérus gravide**. Dans les conditions normales, le poids du fœtus, au moment de la parturition, correspond à 8 à 10 % du poids de la mère (Derivaux J., Ectors F., 1980). Le développement utérin provoque chez la jument une augmentation de plus de la moitié du volume abdominal dans les derniers mois de gestation et le volume de l'ensemble utérus-placenta-fœtus induit un déplacement crânial du diaphragme.

Il a été montré chez la femme que la **capacité résiduelle fonctionnelle**, c'est-à-dire le volume d'air qui reste dans les poumons après une expiration normale, diminue de 20 à 30% en fin de grossesse, par une réduction concomitante du volume de réserve expiratoire et du volume résiduel (Edouard D., 1995). On peut penser qu'il en est de même chez la jument bien qu'il n'ait jamais eu d'étude sur ce fait dans cette espèce. Cette capacité résiduelle fonctionnelle représente une réserve permanente d'oxygène pour l'organisme, la femelle en fin de gestation voit donc ses réserves diminuer et est ainsi plus sensible aux apnées

principalement rencontrées lors de l'induction et du réveil de l'anesthésie (De Nève C., Blais D., 1996).

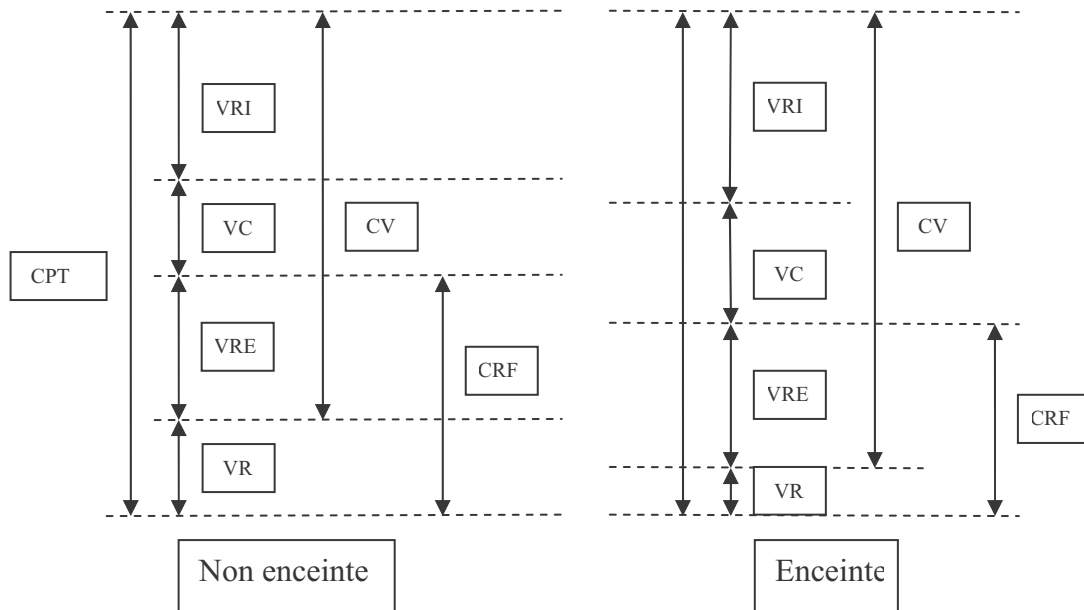


Figure 1 : Représentation des volumes respiratoires élémentaires chez la femme, dans le cas général puis en cas de grossesse. CPT : Capacité pulmonaire totale ; VRI : Volume de réserve inspiratoire ; VC : Volume courant ; VRE : Volume de réserve expiratoire ; VR : Volume résiduel ; CV : Capacité vitale ; CRF : Capacité résiduelle fonctionnelle. D'après Edouard D., 1995.

D'autre part, les **changements hormonaux**, et notamment l'imprégnation progestéronique, accentuent la sensibilité du centre respiratoire à la pression partielle artérielle en dioxyde de carbone (PaCO_2) et une **hyperventilation** se met en place dès les premières semaines de grossesse. Cette hyperventilation est le fait d'une augmentation du volume courant à fréquence respiratoire constante : le volume d'air inspiré et expiré à chaque mouvement est plus élevé qu'en temps normal, mais la fréquence est quant à elle inchangée. L'espace mort, c'est-à-dire le volume constitué par la trachée, les bronches et les bronchioles restant inchangé, le surplus de volume courant se retrouve dans les alvéoles, et augmente donc la ventilation alvéolaire. Ainsi, la ventilation alvéolaire augmente jusqu'à 70% en fin de grossesse chez la femme. La progestéronémie élevée induit également une dilatation trachéobronchique d'où une réduction de la résistance des voies aériennes, mais sans augmentation de l'espace mort (Hall L.W., Clarke K.W., 1991).

La **consommation d'oxygène** est augmentée chez les juments gestantes en raison du développement important du fœtus, du placenta, des muscles utérins et de la glande mammaire, et du surplus de travail effectué par tous les organes vitaux (augmentation de la consommation d'oxygène de 20 à 50% par rapport aux juments non gestantes), et encore plus au moment du travail. Ce surcroît de consommation d'oxygène rend la jument là encore plus sensible à une éventuelle hypoxie (De Nève C., 1996 ; Hall L.W., 1991).

La production de CO₂ est elle aussi augmentée, parallèlement à la consommation d'oxygène. Cependant, en raison de l'hyperventilation et contrairement à ce qu'on pouvait attendre, la PCO₂ est diminuée et la PO₂ augmentée par rapport à une femelle non-gestante : la PaCO₂ passe de 40 à 30 mmHg, et la PaO₂ de 95 à 105 mmHg en moyenne. Le pH artériel est inchangé grâce à une compensation rénale (Edouard D., 1995).

Certains éléments de la physiologie respiratoire de la jument sont donc à prendre en considération pour la réalisation d'une anesthésie : la jument en fin de gestation est très sensible aux hypoxies car elle a une faible réserve d'oxygène pour une consommation accrue, et d'autre part, la ventilation alvéolaire est augmentée, ce qui modifie la cinétique des anesthésiques gazeux.

1.1.2. Effets de la gestation sur l'appareil cardio-vasculaire.

Au cours de la gestation, les besoins de l'utérus augmentent considérablement et son irrigation s'intensifie : les artères utérines et utéro-ovarienne s'allongent, s'hypertrophient, deviennent flexueuses, l'artère utérine devient nettement perceptible dans l'épaisseur du ligament large et l'ondée sanguine, particulièrement importante à partir du quatrième mois de gestation, imprime au vaisseau un mouvement vibratoire communément désigné sous le nom de « thrill artériel » (Derivaux J., Ectors F., 1980).

Le volume sanguin total augmente progressivement, de façon à pouvoir irriguer l'utérus. Cette augmentation du volume sanguin se fait grâce à une rétention accrue de l'eau par les reins, sous l'action des oestrogènes produits par le placenta et de l'aldostérone. La moelle osseuse est également plus active et produit plus de globules rouges mais pas assez pour pallier à l'augmentation du volume sanguin et il s'en suit une **anémie dite physiologique** de la femelle gestante : l'hémoglobinémie et l'hématocrite sont diminués (Hall

L.W. et al., 1991, Wilson D.V., 1994). Cette anémie de dilution rend la jument plus sensible aux conséquences d'une hémorragie ou d'une hypovolémie (Wilson D.V., 1994).

La fréquence cardiaque, le volume systolique et donc le **débit cardiaque** sont augmentés, ce qui permet d'assurer la perfusion du lit utéro-placentaire. Cette augmentation facilite la circulation du volume sanguin accru. La résistance vasculaire périphérique étant diminuée, la pression artérielle reste quant à elle inchangée malgré l'augmentation du débit cardiaque (Hall L.W. et al., 1991).

Le poids de l'utérus gravide ne gêne pas la circulation sanguine puisqu'en temps normal, lorsque la jument est debout ou en décubitus sternal, il ne comprime pas de gros vaisseaux. Par contre, une étude menée par Hildebrand en 1991 sur des juments en gestation a montré que le risque d'hypoxémie est plus important lorsque la jument est placée en décubitus dorsal par rapport au décubitus latéral, peut-être, comme c'est le cas chez la femme enceinte, à cause d'une **compression de la veine cave caudale et de l'aorte** (Hildebrand S.V. et al., 1991, D.V. Wilson, 1994). En effet, sous le poids de l'utérus et de son contenu, la veine cave caudale est comprimée, le retour veineux est ralenti et donc le débit cardiaque est diminué, ce qui s'accompagne en quelques minutes d'une hypoxie (Muir W.W et al., 1991 ; Hall L.W. et al., 1991 ; Wilson D.V., 1994). Si une hypoxie est constatée lors d'une chirurgie en décubitus dorsal, il peut être intéressant de tourner légèrement la jument pour la placer en position semi latérale droite.

Ainsi, les implications cliniques de ces changements cardio-vasculaires concernent essentiellement l'augmentation du débit cardiaque : d'une part, il faut veiller à le maintenir autant que possible pour limiter l'hypoperfusion tissulaire, et d'autre part, il doit être pris en compte pour établir la posologie des agents anesthésiques puisque leur pharmacocinétique s'en trouve modifiée.

1.1.3. Effets de la gestation sur la fonction hépatorenale.

Au niveau **rénal**, la gestation entraîne une augmentation du flux sanguin et du débit de filtration glomérulaire c'est-à-dire la quantité totale de filtrat formé par les reins en une minute, ce qui permet de débarrasser l'organisme des déchets métaboliques du fœtus mais aussi des médicaments. Il en résulte une diminution de la créatininémie et de l'urémie (Hall

L.W. et al., 1991). Malgré la réabsorption accrue d'eau par les reins, la diurèse est augmentée et les mictions sont donc plus fréquentes, d'autant plus que la vessie se trouve comprimée par l'utérus. L'équilibre ionique est conservé puisque le sodium et le chlore sont réabsorbés en même temps que l'eau (De Nève C., 1996).

Peu d'informations spécifiques sont disponibles sur les modifications de la **fonction hépatique** chez la jument durant la gestation. Chez la femme et la chienne, une légère diminution des protéines sériques d'origine hépatique, attribuée à l'augmentation du volume plasmatique, et une très légère augmentation de certaines enzymes hépatiques ont été rapportées. Toutefois, aucune conséquence sur la tolérance aux anesthésiques n'a été mise en évidence chez la jument, à part une élimination plus lente des barbituriques chez la femelle en fin de gestation (De Nève C., 1996).

1.1.4. Effets de la gestation sur la fonction digestive.

Tous les viscères abdominaux sont plus ou moins comprimés par l'utérus ce qui peut causer des désagréments à la jument. Le plus important en ce qui nous concerne est le risque de régurgitation et de fausse déglutition : alors que dans le cas général chez le cheval, les régurgitations sont physiologiquement impossibles, il faut être vigilant face à une jument en fin de gestation ; en effet, son estomac est comprimé et le risque de régurgitation et d'inhalation du contenu gastrique existe. Il est alors préférable de mettre en place rapidement après l'induction une sonde orotrachéale (De Nève C., 1996).

1.1.5. Effets de la gestation sur l'utérus.

L'augmentation de poids de l'utérus et sa distension s'accompagnent d'un amincissement de la paroi musculaire intéressant principalement la couche musculaire longitudinale. La paroi de l'utérus devient alors plus fragile et plus sensible à une éventuelle déchirure. Ainsi, plus la gestation avance, plus la jument doit être manipulée sans heurts, les chutes doivent absolument être évitées au moment du couchage et du réveil, et une fois anesthésiée, les changements de position doivent se faire en douceur.

D'autre part, la sensibilité de l'utérus et sa contractilité augmentent au fur et à mesure que l'on approche de la fin de gestation ; cette contractilité peut même, à ce moment, devenir douloureuse et il se réalise un syndrome connu sous le nom de « douleurs de faux travail » qui s'exprime chez les animaux par des coliques et une symptomatologie pouvant faire croire à un part rapproché. Cette contractilité ainsi que l'amincissement de la paroi de l'utérus gravide commandent la plus grande prudence dans l'examen et la manipulation des organes génitaux au cours de cette période chez la jument.

1.1.6. Effets de la gestation sur le système nerveux central.

Il a été montré que les besoins en anesthésiques généraux étaient diminués chez la femme enceinte, en raison des taux élevés de progestérone et/ou de β -endorphines dans le système nerveux central. De plus, la progestérone a une action sédatrice documentée et il est admis que le seuil de la douleur est élevé au cours de la grossesse chez la femme (Dailland P., 2003).

| Modifications liées à la gestation | Conséquences |
|-------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Augmentation du volume abdominal | Risque d'hypoxie par compression de la veine cave postérieure lors de décubitus dorsal. |
| Capacité résiduelle fonctionnelle diminuées, consommation d'oxygène augmentée | Réserve en oxygène réduite donc sensibilité accrue aux apnées. |
| Ventilation alvéolaire augmentée | Absorption plus rapide des éléments inhalés (anesthésiques gazeux). |
| Augmentation du volume plasmatique | Anémie de dilution, sensibilité accrue aux hémorragies. |
| Débit cardiaque augmenté | Risque d'hypotension augmenté en cas de dépression cardiaque, cinétique plus rapide des agents intraveineux. |
| Compression de l'estomac | Risque de régurgitation et de fausse déglutition. |

Tableau 1 : Récapitulatif des modifications physiologiques majeures liées à la gestation chez la jument.

La physiologie maternelle est donc profondément modifiée lors de gestation. La jument a alors un équilibre cardio-respiratoire fragile qu'il ne faut pas compromettre sous peine de la mettre en danger. Il faudra en priorité veiller à maintenir un débit cardiaque suffisant et à apporter une oxygénation adéquate tout au long de l'anesthésie.

1.2. Conséquences pour la mise en place d'une anesthésie générale.

L'objectif d'une anesthésie générale est d'établir des conditions temporaires permettant la réalisation d'une chirurgie ou de tout autre acte invasif. Elle doit apporter trois éléments : l'inconscience, la relaxation et l'analgésie.

Il est difficile de savoir si la gestation compromet ou non la survie de la jument lors d'une anesthésie. Aucune publication ne compare le nombre de complications liées uniquement à l'anesthésie chez les juments gravides par rapport à un lot témoin de chevaux non gravides. Seule une étude rétrospective répertoriant les cas de 74 juments gestantes et de 83 chevaux non gestants, tous opérés pour colique digestive, a été effectuée. Cette étude montre un taux de mortalité quasiment équivalent pour les deux groupes.

| | Juments gravides | Chevaux non gravides |
|----------------------------------------------|------------------|----------------------|
| Nombre d'animaux opérés | 74 | 83 |
| Nombre d'animaux ayant survécu à court terme | 47 | 54 |
| Pourcentage de survie | 63,5 | 65,0 |

Tableau 2 : Survie à court terme après une chirurgie de colique de juments gestantes et d'un lot témoins de chevaux non gestants. D'après Santchi et al, 1991.

L'anesthésie n'est pas le seul paramètre qui intervient dans cette étude puisque rentrent en jeu également l'intensité des lésions, l'état général de l'animal, le type d'intervention... Néanmoins, ni l'état de gestation, ni le stade de gestation, ne semblent modifier le taux de survie lors d'une anesthésie (Santchi E.M., Slone D.E., Gronwall R., Juzwiak J.S., Moll H.D., 1991). La survie de l'animal est le seul élément que l'on peut

appréhender : les lésions neurologiques mineures faisant suite à une hypoxie passagère passent inaperçues chez le cheval, alors qu'elles sont aussi des séquelles d'une anesthésie mal gérée. Il est donc impossible de savoir exactement le taux de complications d'anesthésie chez le cheval.

Outre les réactions anaphylactiques, les complications majeures de l'anesthésie générale ont le plus souvent pour origine une défaillance respiratoire ou cardiocirculatoire, entraînant la survenue d'une hypoxie ou d'une baisse du débit cardiaque. Les éventuelles conséquences de ces dysfonctionnements sont l'apparition de myosites, d'atteintes nerveuses périphériques, de lésions cérébrales postanoxiques ou d'arrêts cardiaques pouvant entraîner la mort. Les modifications cardiorespiratoires liées à l'état de gestation prédisposent d'autant plus la jument à ce type de complications. D'autre part, le cheval est également exposé à un risque de blessure au moment de l'induction et lors du réveil, risque d'autant plus important chez la femelle en fin de gestation. L'anesthésie doit donc être réalisée de façon à maintenir les paramètres cardiorespiratoires les plus proches de l'état basal préanesthésique, c'est-à-dire en évitant essentiellement les dérèglements cardiorespiratoires, et à assurer un couchage et un lever de bonne qualité. Nous verrons donc successivement les différentes étapes de l'anesthésie pour en tirer le protocole le plus sûr pour la jument.

1.2.1. La prémédication

Les agents préanesthésiques sont utilisés pour préparer l'animal à l'induction et permettre un entretien aisé et un réveil tranquille. Dans l'idéal, ces agents doivent lever l'anxiété, induire une sédation, procurer une analgésie et une relaxation musculaire, potentialiser l'agent anesthésique et assurer une induction et un réveil calmes. Il n'existe aucun pré-anesthésique ou combinaison qui soient parfaits et utilisables dans tous les cas de figure et encore moins pour une jument en gestation (Thurmon J.C., Tranquilli W.J., Benson G.J., 1996).

Tous les agents préanesthésiques sédatifs dépriment à différents degrés les fonctions vitales. Seulement, en l'absence de prémédication, d'une part la manœuvre du couchage devient extrêmement dangereuse, et d'autre part la dose d'anesthésique requise pour

l'induction et l'entretien est augmentée, ce qui est d'autant plus préjudiciable pour le patient. Il faut donc choisir pour une jument gestante un préanesthésique efficace, procurant une bonne sédation et potentialisant l'agent d'induction. Mais la drogue doit également avoir un effet déresseur cardio-respiratoire faible et une durée d'action courte pour éviter que les effets secondaires se prolongent après l'intervention chirurgicale.

1.2.1.1 Les α_2 -agonistes

Les α_2 -agonistes ont des effets sédatifs, analgésiques, anxiolytiques, myorelaxants, anticonvulsivants mais aussi cardiodépresseurs, hypotenseurs, arythmogènes et légèrement déresseurs de la fonction respiratoire. Ils procurent une analgésie correcte, proche de celle apportée par les opioïdes, et une bonne sédation. Ces effets sont d'ailleurs potentialisés lors d'association d' α_2 -agonistes et d'opioïdes. L'analgésie dure de 15 à 30 minutes mais la sédation se prolonge jusqu'à 40 minutes pour la xylazine. La **détomidine** et la **romifidine** sont des analgésiques et sédatifs plus puissants et plus durables que la **xylazine**. Tous les α_2 -agonistes potentialisent bien les agents anesthésiques : la xylazine diminue la quantité d'halothane nécessaire de 40%. Ils sont donc particulièrement efficaces. Les α_2 -agonistes provoquent aussi l'apparition d'une ataxie, la xylazine et la détomidine plus que la romifidine, et la médétomidine encore plus que la détomidine, c'est pourquoi elle n'est pas utilisée chez le cheval.

Xylazine, détomidine et romifidine ont les mêmes effets cardio-respiratoires. Administrés par voie intraveineuse, ils provoquent une hypertension furtive (5 à 10 minutes) accompagnée d'une réduction de la PaO₂, et suivies d'une longue période pendant laquelle la pression artérielle, la fréquence cardiaque et donc le débit cardiaque sont diminués. Après une injection de xylazine, le débit cardiaque peut diminuer d'un tiers ou de la moitié de sa valeur normale et la pression artérielle d'un quart ou d'un tiers. La bradycardie est significativement plus marquée avec des juments à plus de 7 mois de gestation, qu'avec un lot témoin (Luukkanen L., Katila T., Koskinen E., 1997). L'hypertension initiale est causée par l'action de l' α_2 -agoniste sur les récepteurs adrénergiques post-synaptiques périphériques, qui entraînent une contraction des muscles lisses des vaisseaux et donc une vasoconstriction. L'hypotension secondaire est due à un effet central d'une part, et à l'activation des récepteurs adrénergiques pré-synaptiques périphériques d'autre part (McDonnell W.N., 1981).

Plusieurs études s'attachent à comparer les effets cardiovasculaires des α_2 -agonistes utilisés en pratique équine, mais les protocoles et les posologies sont différents d'une étude à l'autre et il est difficile de conclure. Par exemple, une étude a montré une chute de la pression artérielle significativement supérieure avec la romifidine qu'avec la détomidine, mais la romifidine était administrée à une dose élevée (0,1 mg/kg), indiquée pour procurer une sédation sévère, alors que la détomidine était administrée à une dose plus faible (0,02 mg/kg), indiquée pour apporter une sédation moyenne (Taylor P.M., Bennett R.C., Brearley J.C., Luna S.P.L., Johnson C.B., 2001). La xylazine semble avoir des effets cardiovasculaires plus sévères mais moins durables que la détomidine ou la romifidine : ces effets durent environ 15 minutes pour la xylazine et 45 pour la détomidine. Par contre, l'administration intramusculaire d'un α_2 -agoniste ne s'accompagne pas d'une si grande dépression cardiovasculaire car les pics sanguins en principe actifs sont moindres par cette voie, mais cette dépression dure plus longtemps (Wagner A.N., Muir W.W., Hinchcliff K.W., 1991).

La fréquence respiratoire est également diminuée à dose thérapeutique mais le volume courant est augmenté de façon à maintenir la ventilation alvéolaire. Le pH artériel et la PaO₂ ne sont donc que faiblement altérés, sauf dans les premières minutes (Wagner A.N., Muir W.W., Hinchcliff K.W., 1991)

La demi-vie d'élimination plasmatique des α_2 -agonistes est courte : celle de la xylazine est de 50 minutes et celle de la romifidine de 60 minutes après une injection intraveineuse. Leur élimination est donc très rapide, et leur effet de courte durée.

Les α_2 -agonistes provoquent donc une forte dépression cardiovasculaire mais sans entraîner d'hypoxie marquée. Pour cette raison, leur utilisation sur des juments en gestation ne semble pas nuire ni à la jument, ni au fœtus. Ils peuvent donc être utilisés sur une jument gestante en tant que préanesthésie, mais il est préférable que la jument soit rapidement monitorée après l'administration (Taylor P.M., 1997). Les informations disponibles ne permettent pas de préconiser l'utilisation d'une molécule par rapport aux autres.

1.2.1.2. Les phénothiazines

L'**acépromazine** est faiblement analgésique mais procure une bonne sédation, une relaxation musculaire marquée et potentialise les anesthésiques (McDonnell W.N., 1981). Son administration avant une anesthésie générale est donc particulièrement intéressante.

Elle induit une baisse de la pression artérielle, résultant d'une part de la dépression des réflexes vasomoteurs dont les centres sont situés dans l'hypothalamus et le tronc cérébral, d'autre part du blocage des récepteurs α -adrénergiques de la musculature lisse vasculaire, et enfin d'une dépression cardiaque directe. Elle provoque une dépression respiratoire marquée.

Outre la dépression cardiorespiratoire, l'autre inconvénient est qu'elle a une demi-vie d'élimination plasmatique de 185 minutes chez le cheval et est détectable dans le sang pendant plus de 8 heures. La dépression respiratoire et cardiaque se prolonge donc dans le temps (Thurmon J.C., Tranquilli W.J., Benson G.J., 1996). Pour cette raison, il est préférable d'éviter son utilisation sur des juments gestantes, surtout pour une sédation de routine.

1.2.1.3. Les benzodiazépines

Les benzodiazépines ont une action calmante, anxiolytique, myorelaxante et anti-convulsivante. Elles ont également pour effet de potentialiser les anesthésiques. Elles sont particulièrement recommandées lors d'induction à la kétamine pour prévenir l'hypertonie musculaire. Elles sont administrées en même temps que l'agent d'induction car elles provoquent une faiblesse musculaire et une ataxie sévères et ne permettent donc pas de maintenir le cheval debout en toute sécurité.

L'administration de benzodiazépines est suivie d'une faible dépression cardiovasculaire et respiratoire. Leur durée d'action est variable selon les molécules : le **diazépam** est à action longue, sa demi-vie d'élimination plasmatique est supérieure à 24 heures, le midazolam est lui à action courte, sa demi-vie d'élimination plasmatique est inférieure à 4 heures (Du Cailar J., Kienlen J., 1995).

Seul le **zolazépam** a une AMM pour l'espèce équine, cependant la seule forme disponible en France est une association zolazépam/tiletamine. La benzodiazépine la plus largement employée en pratique équine est le diazépam.

Les benzodiazépines sont donc recommandées dans le cas de sujets ayant un équilibre cardiorespiratoire fragile, comme c'est le cas des juments gestantes.

1.2.1.4. Les opioïdes.

Les opioïdes, ou morphiniques, se répartissent en deux classes : les agonistes purs ou morphinomimétiques et les agonistes antagonistes.

Les **morphiniques agonistes**, tels que la **morphine**, la **mépéridine**, le fentanyl, l'alfentanil, le sufentanil, la codéine et la méthadone, ont des effets analgésiques puissants, mais des effets sédatifs inconstants ; chez le cheval, la morphine procure une très bonne analgésie superficielle pendant environ 2 heures. A faible dose, elle a également pour effet d'augmenter la fréquence cardiaque et les pressions artérielles systolique, diastolique et moyenne, ainsi que la fréquence respiratoire. Pour des doses plus fortes apparaissent par contre une bradycardie et une hypotension (Desbrosse F., Scicluna C., 1991). L'addition d'un opioïde lors de la prémédication ne réduit pas la dose nécessaire d'agent d'induction mais augmente la durée d'action des anesthésiques (Hall L.W., Clarke K.W., Trim C.M., 2001). Les agonistes sont peu utilisés chez le cheval car dans cette espèce, la réaction à l'administration est imprévisible : chez beaucoup de chevaux, l'administration de morphine est suivie d'une période d'excitation qui peut être dangereuse, le cheval est souvent nerveux, agité et présente des trémulations musculaires (Kalpravidh M., 1984 ; Thurmon J.C., Tranquilli W.J., Benson G.J., 1996).

La mépéridine, ou péthidine, est également utilisée comme préanesthésique chez les chevaux. Elle a un effet analgésique dix fois moins puissant que celui de la morphine mais est trois fois moins toxique qu'elle. Elle ne procure pas à elle seule une sédation marquée, mais elle potentialise l'action de l'anesthésique. Le fentanyl, quant à lui, s'est révélé être beaucoup plus puissant que la morphine chez de nombreuses espèces, mais chez les chevaux, il ne s'est pas montré particulièrement efficace en tant qu'analgésique, sauf quand il est associé à la xylazine (Thurmon J.C., Tranquilli W.J., Benson G.J., 1996).

Les **agonistes-antagonistes** de la morphine ont un effet analgésique maximal plus faible que celui des agonistes purs. Leur nom vient du fait qu'ils sont à la fois agonistes pour certains types de récepteurs morphiniques (μ , κ ou σ) et antagonistes pour d'autres. Les agonistes-antagonistes couramment utilisés en pratique vétérinaire sont le **butorphanol** et la buprénorphine.

L'effet analgésique superficiel du butorphanol est plus faible que celui de la morphine mais son effet analgésique viscéral est bien supérieur. Il induit une très légère augmentation de la pression artérielle, de la fréquence cardiaque et de la fréquence respiratoire, mais bien

inférieure à celle induite par la morphine et de façon toujours transitoire. Il est beaucoup plus utilisé que la morphine car contrairement à elle, il ne provoque pas d'excitation. Il peut néanmoins induire une majoration modérée du comportement moteur spontané des chevaux et une ataxie généralement peu prononcée (Orlianges E., Scicluna C., 1998). L'action analgésique du butorphanol ne dure que 30 à 60 minutes et sa demi-vie d'élimination est de 45 minutes après une injection intraveineuse, le butorphanol est donc éliminé rapidement (Thurmon J.C., Tranquilli W.J., Benson G.J., 1996 ; Sellon D.C., Monroe V.L., Roberts M.C., Papich M.G., 2001 ; Kalpravidh M., 1984 ; Robertson J.T., 1981). Le butorphanol peut être associé à un α_2 -agoniste tel que la xylazine, la détomidine ou la romifidine. Ceci permet d'associer l'effet analgésique du butorphanol à l'effet sédatif de l' α_2 -agoniste, tout en réduisant la dose de ce dernier et donc les effets cardiovasodépresseurs qui y sont associés (Browning A.P., 1994, Orlianges E., Scicluna C., 1998). Lors de préanesthésie, il est recommandé d'associer systématiquement le butorphanol à un sédatif, α_2 -agoniste ou acépromazine ; en effet, les opioïdes, surtout les agonistes mais peut-être aussi les agonistes-antagonistes, ont pour action de stimuler le système nerveux central s'opposant ainsi à l'effet dépresseur des anesthésiques (Troncy E., Bussièrès G., Doucet M., 2003).

La buprénorphine a globalement les mêmes effets secondaires que la morphine chez le cheval : mouvement de tête, piaffé, agitation, trémulations musculaires, ataxie... Elle n'est donc pas utilisée en pratique courante dans cette espèce (Szöke M.O., Blais D., Cuvelliez S.G., Lavoie J.P., 1998).

Le butorphanol est donc un élément intéressant pour la préanesthésie d'une jument gestante, étant donné ses faibles répercussions cardio-respiratoires. Cependant, il potentialise peu les anesthésiques et n'a qu'un faible effet sédatif, il ne peut donc pas être utilisé seul, mais peut être associé avec profit à un sédatif.

1.2.1.5. Les anticholinergiques.

Les anticholinergiques à usage vétérinaire sont l'**atropine** et le **glycopyrrolate**. Ils bloquent les récepteurs à acétylcholine des terminaisons post-ganglionnaires des fibres cholinergiques du système nerveux autonome. Ils sont généralement utilisés en anesthésie dans le but de limiter les sécrétions salivaires, mais l'hypersalivation est rare chez le cheval et n'est pas une préoccupation majeure. Les anticholinergiques ont également pour effet de

réduire la bradycardie et l'hypotension et peuvent alors être employés dans cette espèce pour traiter une bradycardie sévère.

Les anticholinergiques même à faible dose induisent une stase intestinale et une douleur abdominale aiguë à l'origine de coliques dans 30% des cas. Or la persistance d'une douleur abdominale jusqu'au réveil compromet sérieusement la qualité du réveil car elle incite le cheval à se lever avant même qu'il en soit capable, et augmente sa consommation d'oxygène à une période où l'animal est souvent hypoxique.

Les anticholinergiques sont pour cette raison de moins en moins employés à des fins de préanesthésie chez le cheval, et leur utilisation se limite à des cas de bradycardie menaçant la vie de l'animal (Thurmon J.C., Tranquilli W.J., Benson G.J., 1996 ; Benson G.J., Thurmon J.C., 1990). Le risque d'hypoxie et de colique implique qu'il est préférable d'éviter de les administrer à des juments gestantes.

1.2.2. L'induction

1.2.2.1. Les barbituriques.

Le barbiturique le plus utilisé en pratique équine est le **thiopental**. Il est apprécié pour son délai et sa durée d'action courts. Son élimination est très lente, et encore plus en cas de gestation, mais son effet est transitoire car le thiopental se distribue rapidement dans les muscles, et la concentration plasmatique descend donc très vite sous le seuil anesthésique.

L'effet cardiovasculaire dominant du thiopental est une veinodilatation avec séquestration du sang dans le territoire veineux périphérique. Il déprime également la contractilité myocardique proportionnellement à la dose injectée. Il s'en suit une diminution de la pression artérielle de 10 à 25%, une baisse comparable du débit cardiaque associée à une augmentation compensatoire de la fréquence cardiaque de 30%.

Le thiopental entraîne une dépression respiratoire d'origine centrale dont la nature et la durée sont proportionnelles à la dose, la vitesse d'injection et la prémédication associée. La survenue d'une apnée transitoire est fréquente. La récupération de la réponse ventilatoire à l'hypercapnie et à l'hypoxémie est progressive et lente (Barvais L., 1995).

La qualité de l'induction et du réveil est imprévisible chez le cheval, c'est pourquoi les barbituriques sont aujourd'hui moins utilisés dans cette espèce (Mama K.R., 2002).

1.2.2.2. Les dérivés de la phencyclidine.

La **kétamine** est 5 à 10 fois plus liposoluble que le thiopental et passe donc très bien la barrière placentaire. Elle a une demi-vie plasmatique très courte. Elle provoque une anesthésie dite dissociative dose-dépendante. Elle correspond à un état cataleptique associant une analgésie profonde à un sommeil superficiel, caractérisé par la persistance du réflexe cornéen, de la toux et des mouvements du tronc, des membres et de la tête.

Elle augmente la pression artérielle systémique et pulmonaire, la fréquence cardiaque, le débit cardiaque ainsi que les résistances périphériques de l'ordre de 30 à 40%. Ces effets hémodynamiques ne sont pas proportionnels à la dose de kétamine administrée et une réinjection de kétamine produit nettement moins d'effets hémodynamiques. L'administration préalable de benzodiazépines prévient les effets circulatoires. L'effet sympathomimétique de la kétamine, qui se traduit par l'augmentation de la résistance vasculaire systémique et de la pression artérielle, permet de limiter la dépression cardiovasculaire induite par les α_2 -agonistes.

L'administration de kétamine seule s'accompagne de mouvements et d'hypertonie musculaires, c'est pourquoi il est indispensable de l'associer chez le cheval à un myorelaxant, tel qu'un α_2 -agoniste, une benzodiazépine ou du guaifenesin. Ces associations assurent une induction et un réveil de bonne qualité. Elles sont désormais très utilisées et ont largement supplanté les barbituriques (Mama K.R., 2002).

La **tilétamine** est également utilisée en anesthésie équine. Elle présente les mêmes propriétés que la kétamine mais est plus puissante et d'action plus longue. Elle est également plus agressive sur le plan organique. La seule préparation disponible en France est une association de tilétamine et d'une benzodiazépine, le zolazepam. L'induction et la myorelaxation sont de meilleure qualité qu'avec la kétamine. Cependant, le réveil est souvent difficile ce qui explique que son utilisation n'est pas répandue en pratique équine (Mama K.R., 2002).

1.2.2.3. Le propofol

Le **propofol** ou di-isopropylphénol est un dérivé alkylphénol. L'induction de l'anesthésie par le propofol entraîne une diminution de la pression artérielle moyenne de l'ordre de 20 à 30%, ainsi qu'une bradypnée et une réduction du volume courant. Une apnée est possible après l'induction. La dépression ventilatoire du propofol persiste malgré l'apparence d'un réveil complet (Barvais L., 1995). Tous ces effets sont à peu près identiques mais légèrement moins prononcés qu'avec les barbituriques.

La qualité de l'anesthésie et notamment du réveil est très satisfaisante chez les poulains. Chez les chevaux adultes, les paramètres cardio-pulmonaires et comportementaux sont inconstants après induction au propofol. La qualité de l'induction est imprévisible et l'association d'un agent préanesthésique n'améliore pas les conditions de l'induction. Par contre, l'addition de guaifenesin a un effet bénéfique reconnu. Le réveil a été jugé de très bonne qualité dans toutes les études (Mama K.R., 2002).

1.2.2.4. L'étomidate.

L'**étomidate** est un dérivé imidazole. Son administration est suivie d'effets cardiorespiratoires négligeables : chez l'Homme, la pression artérielle moyenne diminue de 15% maximum. Il n'a pas d'action dépressive sur le baro-reflexe ni sur le système nerveux sympathique, il n'entraîne pas d'apnée si son administration est lente (Barvais L., 1995).

Parmi les hypnotiques, l'étomidate présente la meilleure tolérance hémodynamique et chez l'Homme, il est largement utilisé pour les patients à risque cardiovasculaire. Il est apprécié également pour la vitesse d'induction et de réveil. La perfusion placentaire est augmentée, et en cas de césarienne, la respiration spontanée se met en place très précocement et le nouveau-né est plus vigoureux qu'avec les barbituriques. L'administration d'étomidate peut entraîner des effets indésirables tels que des myoclonies, des mouvements involontaires et des convulsions, qui peuvent être évités par une prémédication aux benzodiazépines ou aux opioïdes. La narcose peut parfois paraître insuffisante (Thurmon J.C., Tranquilli W.J., Benson G.J., 1996). L'étomidate n'est à ce jour quasiment pas utilisé chez le cheval, probablement à cause du volume à administrer qui ne rend pas son utilisation aisée (Hall L.W., Clarke K.W., Trim C.M., 2001).

Ainsi, les barbituriques, le propofol et dans une moindre mesure l'étomidate entraînent une dépression cardio-respiratoire immédiate, qui peut être préjudiciable pour la jument si celle-ci n'est pas rapidement oxygénée et perfusée. L'utilisation de la kétamine apparaît donc a priori comme la solution la plus judicieuse et largement plébiscitée pour une jument gestante.

1.2.3. L'entretien

1.2.3.1. Les anesthésiques fluorés

Tous les agents anesthésiques fluorés dépriment profondément les fonctions cardiovasculaire et respiratoire. Ils dépriment plus précisément la contractilité des fibres myocardiques ainsi que le baroréflexe en décalant la pression seuil de réponse à une baisse de pression artérielle et en réduisant l'intensité de cette réponse.

Les anesthésiques fluorés sont tous vasodilatateurs et entraînent une baisse de la pression artérielle, proportionnelle à la concentration administrée. Ceci a été étudié pour l'halothane chez le cheval. Les effets cardiovasculaires de l'**halothane** ont été évalués pour différentes concentrations alvéolaires d'halothane. La concentration alvéolaire minimale (CAM) est la plus faible concentration d'anesthésique gazeux dans les alvéoles qui maintient le cheval inconscient. La CAM est en moyenne de 0,9% pour l'halothane chez le cheval mais il existe de grandes variations interindividuelles. Les auteurs de cette étude ont mesuré différents paramètres cardiovasculaires à CAM 1 puis 1,5, 2, et 2,5. Plus la concentration alvéolaire augmente, plus les paramètres cardiovasculaires sont déprimés : la pression artérielle passe de 98 à 44 mmHg entre CAM 1 et CAM 2,5 et le débit cardiaque passe de 13,1 à 8,7 L/min. En pratique, l'halothane s'utilise à une concentration proche de CAM 1,5, et à cette concentration, la pression artérielle se maintient dans cette étude aux environs de 80 mmHg, ce qui est raisonnable. Le mélange inhalé étant constitué à plus de 98% d'oxygène, la PaO₂ était dans cette étude toujours élevée et restait supérieure à 370 mmHg même à CAM 2,5 (Steffey E.P., Howland D., 1978).

La dépression cardiorespiratoire est donc très marquée avec l'halothane, son utilisation pour une jument en gestation doit impérativement se faire avec un apport élevé d'oxygène et l'administration de vasopresseurs est recommandée. D'autre part, il a été montré que l'halothane augmentait l'hémorragie utérine chez la femme lors de césarienne, mais ce problème n'est pas constaté chez la jument si l'utérus est bien suturé (McDonnell W.N., 1981).

La CAM d'**isoflurane** chez le cheval est en moyenne de 1,3%. A CAM 1,5, La pression artérielle moyenne se situe autour de 85 mmHg (Steffey E.P., Dunlop C.I., Farver T.B., Woliner M.J., Schultz L.J., 1987). Une étude a permis de comparer les effets cardiovasculaires et respiratoires de juments gestantes anesthésiées à l'halothane ou à l'isoflurane. Dans les deux cas, ces fonctions étaient sévèrement déprimées, la pression artérielle moyenne était de 79 mmHg pour l'halothane et 82 mmHg pour l'isoflurane, la différence n'étant pas significative. La fréquence respiratoire était plus basse avec l'isoflurane. La PaCO₂ était augmentée de la même manière dans les deux cas et la PaO₂ était variable en fonction du débit d'oxygène inhalé et indépendante de l'anesthésique. Par contre, le réveil était beaucoup plus court avec l'isoflurane (Daunt D.A., Steffey E.P., Pascoe J.R., 1992). D'autre part, l'isoflurane est totalement éliminé par voie pulmonaire alors que l'halothane est en partie métabolisé par le foie. La jument en gestation ayant un métabolisme hépatique normal, cette différence n'a pas d'importance dans le choix de l'anesthésique fluoré, sauf en cas de césarienne car le poulain éliminera plus facilement l'isoflurane, sa fonction hépatique étant encore immature.

La CAM du **sévoflurane** est d'environ 2,3% chez le cheval. Une étude a rapporté une pression artérielle à CAM 1,5 de 65 mmHg. La dépression cardiovasculaire est donc marquée. Cependant, l'avantage du sévoflurane est un réveil rapide et de bonne qualité (Aida H., 1996). Le sévoflurane n'est quasiment pas utilisé en pratique équine en raison de son coût.

Les anesthésiques fluorés sont donc tous fortement dépresseurs des fonctions cardiocirculatoires et pulmonaires. Leur utilisation chez une jument gestante nécessite une surveillance adéquate. Le choix se portera sur l'halothane ou l'isoflurane, le seul avantage de l'isoflurane étant vraisemblablement un réveil plus rapide.

1.2.3.2. Le protoxyde d'azote.

Le protoxyde d'azote n'est pratiquement pas utilisé en anesthésie vétérinaire car il a beaucoup moins d'effets chez l'animal que chez l'Homme.

1.2.3.3. L'anesthésie intraveineuse totale.

Les anesthésiques fluorés provoquant une forte dépression cardiovasculaire et respiratoire, des techniques alternatives ont été recherchées, de façon à endormir à moindre risque les chevaux ayant une fonction cardio-respiratoire fragile, comme c'est le cas des juments gestantes.

Une **association détomidine-guaifenesin-kétamine**, appelée « triple drip », a été essayée sur des juments en fin de gestation pour une anesthésie de deux heures environ. La pression artérielle moyenne était maintenue au-dessus de 96 mmHg pendant toute la durée de l'anesthésie sans adjonction de vasopresseurs, et la PaO₂ était toujours supérieure à 120 mmHg, les juments étant placées sous oxygène et perfusées avec du lactate de Ringer à 10 mL/kg/h. La station debout était obtenue en moyenne 100 minutes après la fin de l'anesthésie, alors qu'il fallait moins de 50 minutes aux chevaux « non gestants » pour se lever. Le réveil était également plus long pour les juments gestantes anesthésiées avec la perfusion de kétamine que pour un lot de juments gestantes anesthésiées à l'halothane. De plus, au moment du réveil, la moitié des juments étaient agitées et ataxiques, et ne retrouvaient un appétit correct qu'au bout de 24 heures. Ainsi, les paramètres cardiovasculaires étaient donc satisfaisants mais le réveil était plus difficile et plus long pour les juments gestantes que pour les autres, ce qui montre que la pharmacocinétique est différente en cas de gestation. Les combinaisons contenant de la kétamine ne doivent pas être utilisées pour des actes trop longs ; en effet, la kétamine et surtout son principal métabolite, la norkétamine, qui est elle aussi active, ont tendance à s'accumuler et deviennent alors toxiques. Cette accumulation semble encore plus importante pour une jument en gestation.

Cette association permet de maintenir des paramètres cardiovasculaires satisfaisants, mais dans tous les cas, l'oxygénation et la perfusion semblent indispensables pour une jument pleine. Il semble préférable de réserver ce protocole à des anesthésies plus courtes (moins de

40 minutes) sous peine d'un réveil long et difficile (Taylor P.M., Luna S.P.L., Brearley J.C., Young S.S., Johnson C.B., 1992).

Plus récemment, le **climazolam** (0,4 mg/kg/h), une benzodiazépine, a été associé à la **kétamine** (6 mg/kg/h) pour le maintien de l'anesthésie de poneys durant deux heures. Les auteurs ont jugé que les fonctions cardiopulmonaires étaient très peu altérées mais que le réveil était de moins bonne qualité qu'avec l'association précédente (Mama K.R., 2002). Le climazolam n'est, à ce jour, pas disponible en France.

Le **propofol** a été utilisé comme alternative à la kétamine pour les anesthésies intraveineuses totales. Contrairement à la kétamine, le propofol s'élimine très rapidement et ne s'accumule pas. Il a été utilisé en perfusion sans complications sur des brebis puis sur des juments en gestation, lors de mise en place de cathéters ombilicaux : on constatait alors l'apparition d'une dépression cardiorespiratoire peu marquée, et les valeurs des gaz sanguins maternels et fœtaux suggéraient que la perfusion placentaire était meilleure qu'avec l'halothane. Le réveil était rapide et calme, le retour à un appétit normal était remarquablement rapide. Le temps d'anesthésie n'est pas précisé dans cette étude (Taylor P.M., 1997).

Par contre, le propofol n'a aucun effet analgésique et, utilisé seul, ne permet d'obtenir un stade chirurgical qu'aux doses élevées non dépourvues d'effets secondaires. Il peut alors être associé avec profit, soit à un α 2-agoniste, soit à du butorphanol. Il a été utilisé en perfusion en association avec la médétomidine et a semblé satisfaisant. Cependant, les auteurs recommandent fortement d'oxygéner le cheval sous peine de voir apparaître une hypoxie (Bettschart-Wolfensberger R., Bowen M.I., Freeman S.L., Feller R., Bettschart R.W., Nolan A., Clarke K.W., 2001).

1.2.3.4. Les myorelaxants

La myorelaxation est un des éléments essentiels, avec la narcose et l'analgésie, que doit apporter l'anesthésie. Elle améliore les conditions de chirurgie : les mouvements intempestifs du patient sont réduits, le cheval peut être placé dans la position souhaitée, le site chirurgical est plus accessible et enfin l'utilisation du respirateur est facilitée puisque le cheval ne respire pas contre lui.

La myorelaxation est obtenue soit en surdosant les anesthésiques (sauf la kétamine) et en augmentant la profondeur de l'anesthésie, ce qui augmente également l'intensité des effets secondaires, soit en administrant des agents myorelaxants spécifiques. L'utilisation de myorelaxants sélectifs dont les effets cardiovasculaires sont faibles, permet de réduire la posologie des anesthésiques et donc la dépression cardiovasculaire induite. Leur utilisation en cas de gestation est donc recommandée (De Nève C., 1996).

Les myorelaxants d'action centrale utilisés chez le cheval sont essentiellement le **guaifenesin**, ou guaiacolate, et les **benzodiazépines**. Bien que leur site d'action dans le système nerveux central soit différent, ces deux drogues ont un effet similaire. Le diazépam à 0,1 mg/kg et le guaifenesin à 100 mg/kg entraînent une myorelaxation équivalente (Mama K.R., 2003). Contrairement aux benzodiazépines, le guaifenesin est totalement dépourvu d'effets cardiorespiratoires aux doses thérapeutiques (Benson G.J., Thurmon J.C., 1990).

Les **curares**, ou agents bloquants neuromusculaires, sont des myorelaxants dont l'action se situe à la jonction neuromusculaire, au niveau de la plaque motrice. Ils sont couramment employés en anesthésie humaine depuis une cinquantaine d'année. Historiquement, ils étaient administrés à des chevaux non anesthésiés afin de les immobiliser, notamment lors de castration. Les chevaux étaient alors paralysés mais parfaitement conscients, les curares n'ayant aucun effet anesthésique ni analgésique. Cette méthode n'est plus pratiquée depuis la mise sur le marché de sédatifs plus appropriés. Les curares n'ont été introduits dans les protocoles d'anesthésie équine que récemment. Leur utilisation demeure aujourd'hui très ponctuelle et se limite à certaines cliniques universitaires américaines. Cependant, les agents bloquants neuromusculaires se montrent très intéressants dans cette espèce. S'il est vrai qu'ils ne sont pas, contrairement à l'anesthésie humaine, indispensables à l'intubation, ils créent par contre des conditions de chirurgie très confortables, préviennent les mouvements du patient et surtout réduisent la quantité d'anesthésiques requise (Hildebrand S., 1990). Les curares sont particulièrement intéressants lors de gestation, car ils ne traversent pas la barrière placentaire, ils permettent de réduire la posologie des anesthésiques et donc les effets dépresseurs cardiorespiratoires de ceux-ci, et enfin ils améliorent l'exposition du site opératoire lors de chirurgie abdominale qui peut être délicate en cas d'utérus gravide (Martinez E.A., 2002).

L'agent bloquant neuromusculaire le plus apprécié chez le cheval est l'**atracurium**, car il ne provoque pas de fasciculations musculaires à l'injection contrairement à la succinylcholine, et est plus efficace que le pancuronium et le vecuronium dans cette espèce.

Les molécules plus récentes comme le mivacurium et le cis-atracurium n'ont pas été testées chez le cheval. L'atracurium présente un délai d'installation, une durée d'action clinique et un index de récupération moyens par rapport à l'ensemble des curares. Il est administré chez le cheval à la posologie de 0,07 à 0,2 mg/kg pour une durée d'action allant de 12 à 60 minutes selon la dose, ou bien utilisé en perfusion à 0,18 mg/kg/h. L'élimination de l'atracurium s'effectue par fragmentation spontanée non enzymatique et est indépendante des fonctions rénale et hépatique (Roewer N., Thiel H., 2003). Il n'a aucun effet cardiovasculaire même à forte dose. Il provoque chez l'homme une décharge histaminique non négligeable ; les essais chez le cheval n'ont pas montré de signes cliniques pouvant être associés à un tel phénomène (Hildebrand S., 1990).

L'utilisation d'agents bloquants neuromusculaires implique d'une part l'emploi d'une ventilation mécanique, et d'autre part la mise en place d'un monitoring spécifique pour évaluer la fonction neuromusculaire.

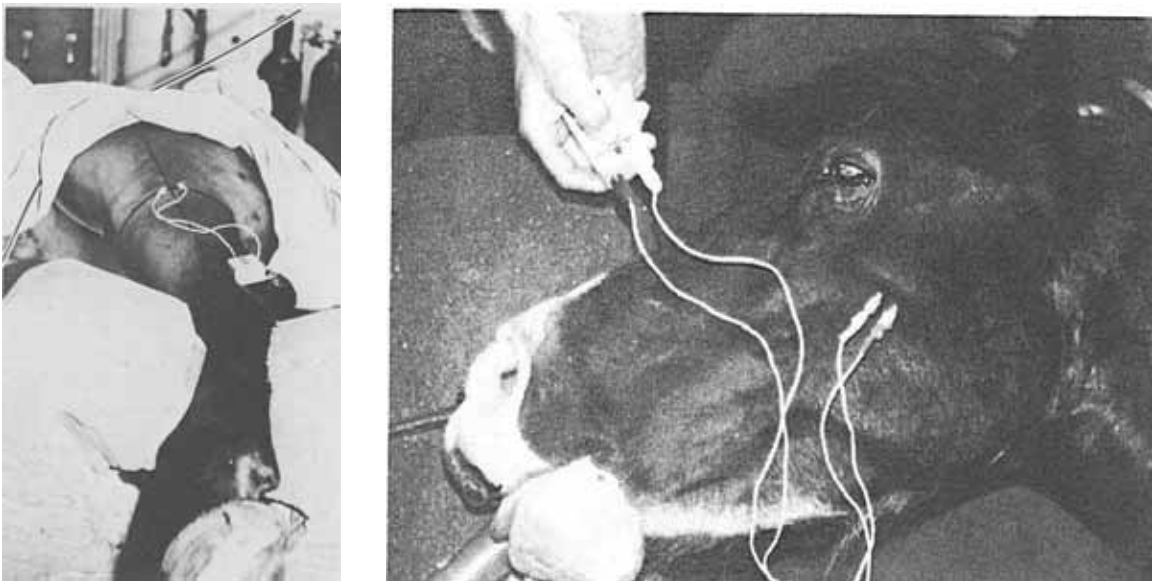


Photo 1 : Monitoring de la fonction neuromusculaire chez le cheval. Les électrodes du stimulateur électrique sont placées au niveau du nerf fibulaire superficiel (à gauche) ou du nerf facial (à droite). Après stimulation du nerf, on évalue la réponse musculaire (mouvement du sabot ou contraction des muscles du bout du nez). D'après Hildebrand S., 1990.

Il est également impératif de surveiller la profondeur de l'anesthésie, afin d'éviter que le cheval ne se réveille tout en étant paralysé. Le réveil ne doit être envisagé que lorsque la fonction neuromusculaire est revenue à son état initial, sans quoi le cheval peut se blesser en

tentant de se relever. Une fois la respiration spontanée recouvrée, il est conseillé d'antagoniser l'effet curarisant en administrant un agent anticholinestérasique tel que l'édrophonium (Martinez E.A., 2002).

1.2.3.5. L'anesthésie balancée.

Toujours dans un effort de réduire les doses d'anesthésiques gazeux administrées, et donc de limiter leurs effets déresseurs, les techniques d'anesthésie balancée ont récemment été évoquées en pratique équine. Le principe d'une anesthésie balancée est d'associer des drogues aux actions sélectives afin d'obtenir au bilan une narcose, une analgésie et une myorelaxation. En diminuant la dose de chaque drogue, les effets secondaires inhérents à chaque classe de molécules sont réduits. Cette technique est largement utilisée en anesthésie humaine et également pour les petits animaux, mais très peu en anesthésie équine, en raison d'un manque d'agents capable de cibler les différents points de l'anesthésie dans cette espèce et d'un défaut d'informations.

Ainsi, des administrations d' **α_2 -agonistes** pendant l'entretien permettent de réduire significativement les besoins en anesthésique gazeux, mais les répercussions cardiopulmonaires de cette technique n'ont pas fait l'objet d'études approfondies (Mama K.R., 2002).

De même, des essais d'administration per-anesthésique de **kétamine** ont montré une diminution de la quantité d'halothane nécessaire et une amélioration de la fonction cardiovasculaire. Cependant, les auteurs font état de réveils longs et difficiles mais suggèrent de persévérer dans cette technique, par exemple en associant du guaifenesin à la kétamine pour améliorer la qualité du réveil (Mama K.R., 2002).

Enfin, récemment, la **lidocaïne**, couramment utilisée en temps qu'anesthésique local, a été utilisée lors d'anesthésies générales. L'intérêt général pour la lidocaïne s'est accru après la découverte de son effet positif sur la relance de la motilité intestinale. Des administrations de lidocaïne pendant l'anesthésie ont été effectuées dans le but initial de relancer précocement le transit après la chirurgie, et il a alors été observé une réduction du besoin d'halothane de 20 à 70% (Mama K.R., 2002).

Ces dernières techniques ne sont à ce jour pas totalement explorées mais laissent entrevoir de nouveaux protocoles plus sûrs pour les chevaux et donc intéressants dans le cas d'une jument en gestation.

1.2.3.6. L'oxygénation.

L'anesthésie générale et le décubitus sont associés à une forte diminution du volume pulmonaire même chez les chevaux sains et non gestants, ce qui conduit à une importante différence de tension en oxygène entre les alvéoles et les artérioles pulmonaires. La modification du rapport ventilation/perfusion du poumon par l'anesthésie est également en cause dans cette différence de tension en oxygène, et tout ceci conduit à une hypoxie plus ou moins sévère et incontournable si le cheval respire l'air ambiant (McDonell W.N., 1981).

La jument gestante étant sujette à l'hypoxie, il est indispensable d'oxygéner la jument le plus tôt possible après l'induction, et de maintenir l'apport d'oxygène jusqu'au réveil complet. Si la jument l'accepte, il est même très favorable de l'oxygéner au moyen d'un masque pendant 10 minutes avant de l'induire. Lors de l'anesthésie, les juments en fin de gestation ont du mal à respirer spontanément, il est alors préférable d'utiliser une ventilation contrôlée en pression positive intermittente. L'hypoxie maternelle peut avoir de graves répercussions sur l'organisme maternel lui-même, et pas seulement sur le fœtus : elle augmente fortement le risque d'apparition de myopathies qui rendront le réveil difficile ; les risques de blessures sont alors accrus. Ainsi, même si le fœtus est mort, la jument gestante est un patient à part dont l'anesthésie nécessite des moyens adaptés et surtout une oxygénation correcte.

Dans le cas de la césarienne, le fœtus doit être retiré le plus vite possible, surtout si l'on ne dispose pas des meilleures conditions ; dès que le fœtus est retiré, la ventilation de la mère s'améliore immédiatement (McDonell W.N., 1981).

1.2.3.7. Le choix de la position.

Une étude portant sur deux lots de chevaux anesthésiés pendant 45 minutes et placés pour les premiers en décubitus latéral et pour les autres en décubitus dorsal, a montré des différences significatives entre les paramètres cardiovasculaires des deux lots.

| | | Avant l'anesthésie | Décubitus latéral | Décubitus dorsal |
|---------------------------------|--------------------------|--------------------|-------------------|------------------|
| Chloroforme + air ambiant | PaO ₂ (mmHg) | 96 | 67 | 56 |
| | PaCO ₂ (mmHg) | 42 | 48 | 55 |
| Chloroforme + 100% d'oxygène | PaO ₂ (mmHg) | 96 | 293 | 191 |
| | PaCO ₂ (mmHg) | 42 | 52 | 58 |

Tableau 3 : Résultats de l'étude de Mitchell et al. sur l'influence de la position sur les gaz sanguins. Mitchell B., Littlejohn A., 1974.

Les chevaux en décubitus dorsal avaient une PaO₂ inférieure à celle des autres (56 mmHg contre 67 mmHg), une PaCO₂ supérieure et une fréquence cardiaque plus élevée ; ces valeurs ne redevaient normales qu'une fois les chevaux debout. Ces chevaux étaient anesthésiés avec du chloroforme, inhalé spontanément en même temps que l'air ambiant par l'intermédiaire d'un masque.

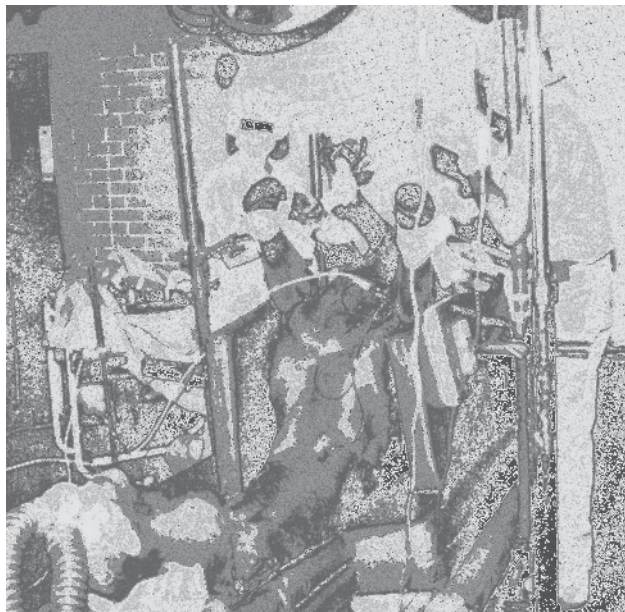


Photo 2 : Cheval anesthésié et placé en décubitus dorsal. D'après Auer J.A., 1992.

La même étude avec des chevaux branchés à un circuit anesthésique de type va-et-vient et recevant par intubation trachéale du chloroforme avec 100% d'oxygène a montré une PaO₂ de 293 mmHg pour les chevaux en décubitus latéral et 191 mmHg pour ceux en décubitus dorsal (Mitchell B., Littlejohn A., 1974).

De la même façon, Schatzmann et al ont mesuré différents paramètres sanguins et respiratoires sur des chevaux anesthésiés au guaifenesin, installés sur une table d'opération pivotante, en décubitus sternal, puis latéral et enfin dorsal.

| Paramètres mesurés | Position | | |
|-------------------------------------------------------------|---------------|---------------|---------------|
| | sternale | latérale | dorsale |
| Fréquence respiratoire (nombre de mouvements par minute) | 10,8 ± 2,5 | 14,1 ± 3,4 | 13,8 ± 4,0 |
| Ventilation-minute par kg de poids vif (L/min/kg) | 0,146 ± 0,053 | 0,142 ± 0,034 | 0,116 ± 0,035 |
| PaO ₂ (mmHg) | 74,8 ± 7,04 | 64,2 ± 7,07 | 60,9 ± 9,27 |

Tableau 4 : Résultats de l'étude de Schatzmann et al. sur l'influence de la position sur les paramètres sanguins et respiratoires. Schatzmann U., Koehli M., Dudan F., Rohr W., Jones R.S., 1982.

Ces résultats confirment les précédents. La ventilation-minute, et donc la PaO₂ sont moins élevées en décubitus dorsal qu'en décubitus latéral (Schatzmann U., Koehli M., Dudan F., Rohr W., Jones R.S., 1982). La première hypothèse apportée pour expliquer ce phénomène met en cause une gêne mécanique des poumons plus ou moins importante en fonction de la position : en décubitus latéral, le poumon inférieur est complètement écrasé, par contre le poumon supérieur est libre et son fonctionnement accru pallie en partie l'inefficacité de l'autre poumon. Par contre, en décubitus dorsal, les viscères appuient sur le diaphragme et sur les lobes caudaux des deux poumons, les rendant tous les deux beaucoup moins efficaces (Schatzmann U., Koehli M., Dudan F., Rohr W., Jones R.S., 1982). D'autres auteurs expliquent ces différences par la discordance entre la ventilation alvéolaire et la perfusion pulmonaire lorsque le cheval est en décubitus dorsal : la ventilation s'effectue dans les lobes ventraux alors que la perfusion se concentre sur les lobes dorsaux. Les échanges gazeux alvéolaires sont moins efficaces et les risques d'hypoxie augmentent.

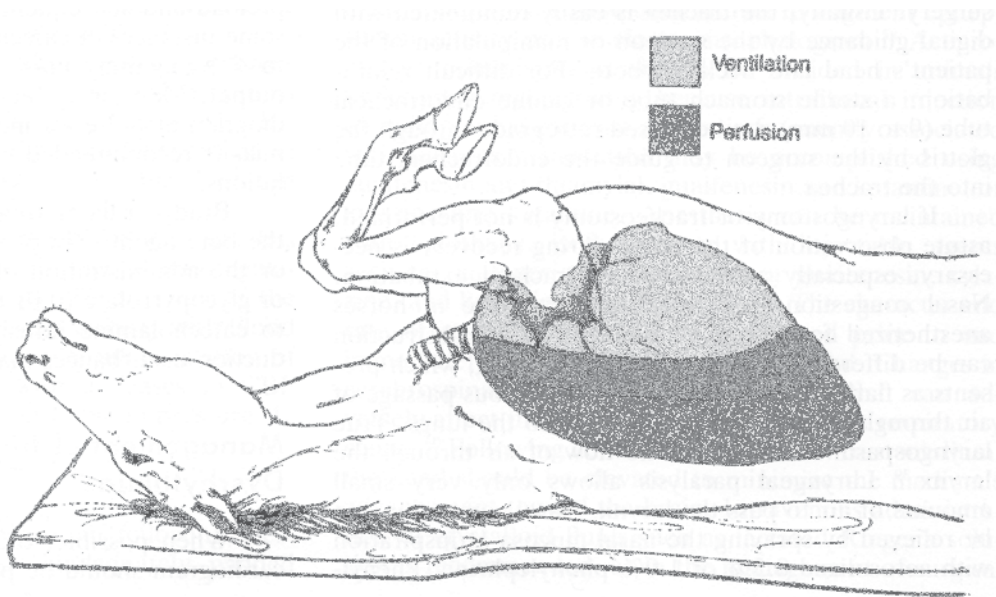


Figure 2 : Relation entre la perfusion pulmonaire et la ventilation alvéolaire sur un cheval en décubitus dorsal. Seule la partie la plus foncée qui recoupe la zone de perfusion et celle de ventilation permet des échanges gazeux adéquats. D'après Auer J.A., 1992.

Cette discordance est moins accentuée en décubitus latéral qu'en décubitus dorsal. De plus, le poumon gauche étant plus petit que le droit chez le cheval, cette discordance est relativement moins marquée en décubitus latéral gauche (Auer J.A., 1992).

Ainsi, chez les chevaux non gestants, la position dorsale a un effet dépressurisant cardiocirculatoire et pulmonaire supérieur aux autres positions.

D'autre part, nous avons évoqué plus haut le fait que chez la jument en gestation en décubitus dorsal, le poids de l'utérus provoque une compression de l'aorte et de la veine cave caudale, entraînant une réduction du retour veineux, du débit cardiaque et de la pression sanguine (McDonnell W.N., 1981). Il faut donc, pour ces deux raisons, éviter de placer la jument en décubitus dorsal. McDonnell recommande de placer la jument en décubitus latéral pour effectuer une césarienne, d'une part pour éviter les problèmes respiratoires et cardiovasculaires liés au décubitus dorsal, et d'autre part pour faciliter l'extraction du fœtus,

car il est difficile de retirer un poulain à terme de l'abdomen lorsque la jument est sur le dos, à moins de disposer d'un palan (McDonnell W.N., 1981).



Photo 3 : Extraction d'un fœtus à terme. La jument est en décubitus dorsal et le poulain est extrait à l'aide d'un palan.

Lors de manœuvres obstétricales, on peut également avoir besoin de placer la jument tête vers le bas pour libérer le canal pelvien. Dans cette position, toute la masse abdominale et surtout l'utérus appuie sur le diaphragme et comprime les poumons. La jument doit donc rester au grand maximum 20 minutes dans cette position et il est préférable de lui apporter de l'oxygène (Guay P., 1994).

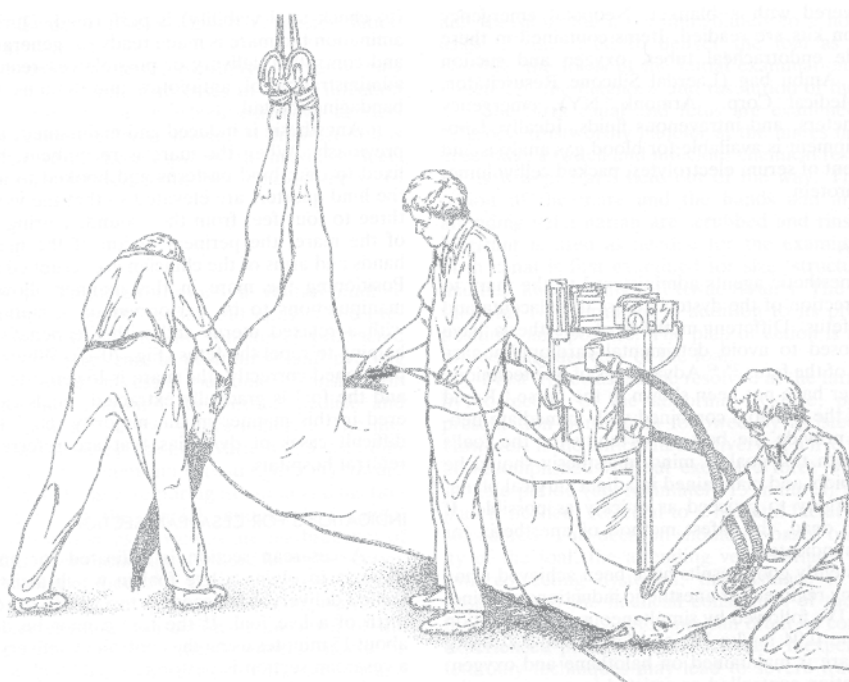


Figure 3 : Elévation des membres postérieurs de la jument sous anesthésie générale afin de faciliter les manœuvres obstétricales. La jument ne doit pas rester plus de 20 minutes dans cette position et il est préférable de la placer sous oxygène. D'après Auer J.A., 1992.

1.2.3.8. La ventilation

L'administration d'oxygène à 10-15 L/min à l'aide d'un cathéter nasal permet de prévenir l'apparition d'une hypoxie mais n'empêche pas celle d'une hypercapnie résultant de la dépression respiratoire, de l'hypoventilation et de la position du cheval anesthésié. La ventilation contrôlée ou assistée permet de corriger l'hypercapnie, mais la pression positive induite dans le thorax altère le retour veineux vers le ventricule droit, provoquant une baisse du débit cardiaque et de la perfusion tissulaire. En voulant améliorer les paramètres cardiorespiratoires grâce à la ventilation contrôlée, on risque au contraire d'amplifier l'hypoxie et de dégrader la perfusion et l'oxygénation tissulaires. La ventilation spontanée est donc parfois préférable, malgré une PaCO_2 élevée (60-80 mmHg). Le dioxyde de carbone a un effet inotrope positif car l'hypercapnie déclenche une libération de catécholamines. Il a également pour effet de faciliter la décharge de l'oxygène dans les tissus et, par l'intermédiaire de son action vasodilatatrice périphérique, d'augmenter la perfusion tissulaire à débit cardiaque constant. Il a clairement été montré chez le cheval que l'hypercapnie (PaCO_2 à 60-85 mmHg) supportait la fonction myocardique et augmentait la pression artérielle. Mais l'hypercapnie a également pour conséquence de diminuer le pH plasmatique et cellulaire, ce qui a des conséquences néfastes sur les fonctions enzymatiques et cellulaires.

La normocapnie (PaCO₂ à 38-44 mmHg) lors d'anesthésie générale ne doit donc pas être la priorité, elle doit être approchée au maximum mais le débit cardiaque doit impérativement rester correct. L'utilisation d'une ventilation contrôlée doit être réfléchie, surtout lorsqu'il s'agit d'un patient dont la fonction cardiovasculaire est sensible et notamment en cas de jument gestante (Thurmon J.C., 1990).

Cependant dans le cas d'une jument en gestation, la mise en place d'une ventilation contrôlée nous semble indispensable, la respiration spontanée étant fortement gênée par l'utérus gravide. Le volume courant préconisé est de 12-15 mL/kg, la fréquence ventilatoire doit être de 6 à 8 cycles par minutes, et la limitation de pression d'insufflation fixée entre 20 et 30 cmH₂O. Ces valeurs doivent être ajustées en fonction des paramètres cardiovasculaires et sanguins observés au cours de l'anesthésie. La détermination d'une valeur de PaCO₂ au dessous de laquelle le préjudice cardiovasculaire est supérieur au bénéfice homéostatique est actuellement débattue mais aucune réponse n'a encore été apportée (Hubbel J.A.E., 1991).

1.2.3.9. Adaptation de la posologie des anesthésiques.

Les modifications des grandes fonctions biologiques induites par la gestation affectent de façon variable l'assimilation et la distribution des agents anesthésiques. Le taux de molécules libres dans le plasma maternel, c'est-à-dire de molécules actives, dépend de plusieurs processus complexes, tels que résorption, distribution, liaison protéique, métabolisation et élimination, qui apparaissent simultanément et qui sont fortement altérés en cas de gestation (Thurmon J.C., Tranquilli W.J., Benson G.J., 1996). De façon générale, les besoins en agents anesthésiques ou préanesthésiques intraveineux sont diminués lors de gestation, mais les posologies adéquates chez la jument n'ont jamais réellement été établies. Par exemple, en anesthésie humaine, la posologie de la kétamine est de 3 mg/kg IV, et est réduite de moitié pour les femmes enceintes (Benhamou D., 2001). Chez l'homme et les petits animaux domestiques, les drogues anesthésiques sont administrées par titration, c'est-à-dire jusqu'à ce que l'effet souhaité soit obtenu. Cette méthode est impossible à appliquer aux chevaux. Administrer moitié dose de kétamine chez la jument, c'est risquer de voir la jument se réveiller avant la mise en place du système d'entretien, et donc de blesser le personnel. Ce qui explique que pour la jument gestante, les posologies rapportées dans la littérature sont très proches des posologies utilisées sur les chevaux non gestants.

| | Produits | Posologie | |
|------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| | | Gestation | Cas général |
| | Acépromazine | 0,02-0,04 mg/kg | 0,02-0,1 mg/kg |
| | Xylazine | 0,5 mg/kg | 0,5-1 mg/kg |
| | Détomidine | 10-20 µg/kg | 20-60 µg/kg |
| | Romifidine | 30-60 µg/kg | 50-120 µg/kg |
| | Xylazine | 0,5 mg/kg | 0,5-1 mg/kg |
| | + Butorphanol | 0,02 mg/kg | 0,02 mg/kg |
| | Détomidine | 10 µg/kg | 10-15 µg/kg |
| | + Butorphanol | 0,02 mg/kg | 0,02-0,03 mg/kg |
| Prémédication puis induction | Xylazine puis Diazépam + Kétamine | 0,8-1,1 mg/kg 0,02-0,04 mg/kg 2,2-2,7 mg/kg | 1 mg/kg 0,01-0,03 mg/kg 2-2,2 mg/kg |
| | Détomidine puis Diazépam + Kétamine | 8-10 µg/kg 0,02-0,04 mg/kg 2,2-2,7 mg/kg | 15 µg/kg 0,01-0,03 mg/kg 2-2,2 mg/kg |
| | Xylazine puis Guafenesin + Kétamine | 0,3 mg/kg 60-80 mg/kg 1,5 à 2 mg/kg | 1 mg/kg 15-30 mg/kg 2-2,2 mg/kg |
| | Acépromazine + Butorphanol + Détomidine puis Détomidine + Kétamine | 0,04 mg/kg 0,04 mg/kg 10 µg/kg 10 µg/kg 2 mg/kg | 0,03 mg/kg 0,02 mg/kg 10 µg/kg 10 µg/kg 2,2 mg/kg |
| Entretien | Xylazine ou Détomidine ou Romifidine Guafenesin Kétamine | 500 mg 10 mg 40 mg 50 g 1g | Le tout dilué dans 500 mL de dextrose à 5% et administré en perfusion |
| | Xylazine ou Romifidine + Kétamine | 0,4-0,5 mg/kg 20-40 µg/kg 0,8-1,1 mg/kg | En bolus à la demande |

Tableau 5 : Posologie des principaux agents anesthésiques injectables utilisés chez la jument en gestation. D'après De Nève C., 1996, Auer J.A., 1992 et Guay P., 1994 pour les posologies de la jument gestante, et Taylor PM et al, 1999 et Hall LW et al, 2001 pour les posologies du « cas général ».

Un grand nombre de travaux expérimentaux ont également montré une diminution de 25 à 40 % de la concentration alvéolaire minimale de tous les anesthésiques halogénés chez les animaux gestants. Il est donc indispensable de surveiller la profondeur de l'anesthésie chez de tels patients (Dailland P., 2003 ; Hodgson D.S., Dunlop C.I., 1990).

1.2.4. Le réveil

Une hypoxémie apparaît très fréquemment au moment du réveil chez les chevaux. Dans l'étude de Mitchell et al, les chevaux ont été ventilés avec 100% d'oxygène pendant les 45 minutes d'anesthésie qu'ils ont subi et, en fin d'anesthésie, lorsque les chevaux recommencent à respirer l'air ambiant, la PaO₂ chute brutalement à 84 mmHg pour les chevaux placés en décubitus latéral, et à 61 mmHg pour ceux placés en décubitus dorsal. Ces résultats ont été constatés sur des chevaux non gravides mais se vérifient d'autant plus chez les juments gestantes, qui développeront plus facilement une hypoxie étant donné leur réserve pulmonaire diminuée.

Les auteurs proposent donc de ventiler de façon intermittente les chevaux en phase de réveil par insufflation naso-trachéale ou à l'aide d'une valve de demande attachée au tube oro-trachéal. (Mitchell B., Littlejohn A., 1974 ; De Nève C., Blais D., 1996).

D'autre part, plus le réveil est rapide, plus le retour à une homéostasie physiologique sera précoce. Il faut donc en théorie privilégier les anesthésiques qui procure un réveil rapide, tel que le propofol ou les anesthésiques gazeux et surtout l'isoflurane et le sévoflurane. Cependant, plus le réveil est rapide, plus il risque d'être agité car le cheval tente de se relever alors que le réveil n'est pas complet et le risque de chute est élevé. Il est donc souvent préférable de prolonger le réveil en administrant un sédatif au début de la phase de réveil. Il existe très peu d'informations publiées sur les répercussions notamment cardiovasculaires de cette technique et le choix de la drogue est encore fonction de l'expérience et de la préférence du praticien (Mama K.R., 2002). Dans le cas d'une jument en gestation, l'association de choix pour un réveil calme est une combinaison de butorphanol et d'un α_2 -agoniste conjuguant l'effet sédatif et l'effet analgésique.

Des administrations en début de réveil de drogues anesthésiques telles que le propofol ont récemment été testées sur le cheval. Ce procédé permet au cheval de se lever dès la première tentative et limite donc les blessures causées par les tentatives infructueuses. Les conséquences cardiopulmonaires n'ont pas encore été évaluées et cette technique n'est pas utilisée en routine actuellement (Mama K.R., 2002).



Photo 4 : Oxygénation de la jument gestante par valve de demande. De Nève C.

Enfin, étant donné le poids de son abdomen, la jument peut présenter des difficultés à se relever. Pour limiter les blessures liées à des chutes violentes, il est préférable de disposer d'un box de réveil avec un sol amortissant et des parois matelassées et d'aider la jument à se lever par l'intermédiaire de longes.

L'anesthésie de la jument gestante ne présente donc pas de spécificité majeure. La prémédication, l'induction et le réveil ne diffèrent quasiment pas de ceux de tout autre cheval. Pour limiter les risques de complications pour la jument, l'anesthésiste devra donc surtout veiller au maintien des fonctions cardiorespiratoires, oxygéner le plus tôt et le plus longtemps possible. En ce qui concerne l'entretien, la jument doit être maintenue dans un plan anesthésique le plus léger possible compatible avec la chirurgie, afin de limiter les effets secondaires des anesthésiques.

2. ANESTHESIE GENERALE ET MAITRISE DES RISQUES ENCOURUS PAR LE FŒTUS.

Anesthésier une femelle gravide représente un danger pour le conceptus qu'elle porte. A chaque stade de la gestation correspond une menace principale, en raison d'une part de l'intensité évolutive des liens qui s'établissent entre l'embryon et sa mère, et également de la sensibilité de l'embryon à une agression quelle qu'elle soit. Nous nous proposons donc d'étudier tout d'abord cette relation foeto-maternelle qui se met en place au cours de la gestation parallèlement au développement embryonnaire et fœtal, puis les éventuels effets tératogènes de l'anesthésie, auxquels l'embryon est particulièrement sensible en début de gestation, ensuite nous verrons que les principales menaces pour le fœtus en cas de gestation plus avancée sont le risque d'une mise-bas prématurée due à l'action des médicaments sur l'utérus, et les répercussions sur le fœtus des effets néfastes de l'anesthésie sur l'organisme maternel.

2.1. Etude des relations foeto-maternelles au cours de la gestation de la jument.

Chez la jument, la gestation dure en moyenne 335 jours, soit onze mois, et se divise du point de vue anatomique en 4 périodes successives : la fécondation, le développement embryonnaire précoce, la placentation et l'organogenèse. Au cours de ces différentes étapes, les rapports entre le conceptus et l'organisme maternel évoluent, exposant plus ou moins l'embryon à un risque lors d'une anesthésie. En effet, l'anesthésie de la jument en gestation implique d'une part le risque que les agents anesthésiques atteignent l'embryon, mais aussi que les modifications physiologiques de l'organisme maternel induites par l'anesthésie soient néfastes pour lui. D'autre part, en cas de perturbation du développement embryonnaire, les conséquences diffèrent en fonction du stade de développement touché : les stades de croissance rapide, de migration et de différenciation cellulaires sont capitaux et leur réalisation incomplète entraîne de graves anomalies du développement.

Nous retracerons donc les différentes étapes du développement embryonnaire, avec le souci constant d'établir l'importance des liens foeto-maternels à chaque étape et donc d'en déduire l'exposition de l'embryon aux effets de l'anesthésie, ainsi que d'évaluer les conséquences de ces effets néfastes en fonction des stades de l'embryogenèse.

2.1.1. Le développement embryonnaire précoce

Après la fécondation, l'œuf migre dans la trompe utérine jusqu'au 6^e jour. Il est d'abord entouré d'une zone pellucide et d'une couche gélatineuse externe. Cette dernière couche est perdue au bout de 24 heures, le zygote n'étant plus alors protégé que par la zone pellucide. A J4, au stade morula, le zygote s'entoure d'une nouvelle épaisseur, la couche lisse.

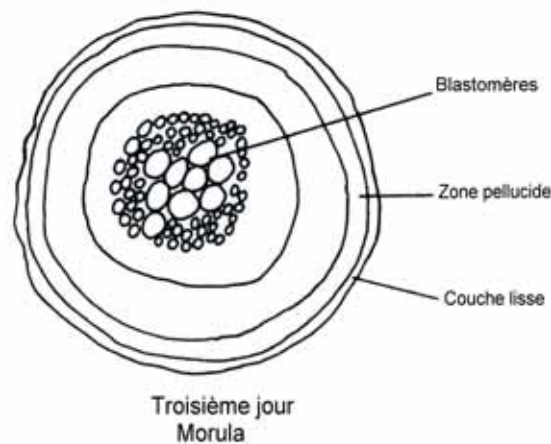


Figure 4 : Représentation schématique du conceptus équin au stade morula (3 jours). D'après Davies Morel M.C.G., 1999.

Pendant toute la migration, le zygote n'augmente pas de taille, le cytoplasme de l'ovocyte est divisé entre toutes les cellules filles ou est utilisé pour fournir de l'énergie nécessaire à la réalisation des divisions cellulaires. Avant son arrivée dans l'utérus, le zygote n'a utilisé que ses propres réserves et n'a effectué aucun échange avec le milieu extérieur ; l'œuf est donc peu tributaire du milieu environnant à ce stade, si ce n'est des facteurs physiques comme la température ou l'hygrométrie (Davies Morel M.C.G., 1999).

Une fois dans l'utérus, **à partir du 6^e jour**, le conceptus se débarrasse de sa zone pellucide et s'entoure d'une capsule sphérique. Il commence alors à prélever des nutriments pour sa croissance, fournis par les sécrétions utérines ou lait utérin (Davies Morel M.C.G., 1999). Ces sécrétions utérines créent un environnement propice au développement embryonnaire précoce : elle permettent la mise en place d'échanges de nutriments et de déchets entre l'embryon et le milieu utérin, elles maintiennent des propriétés physico-chimiques stables de l'environnement et notamment son osmolarité, et enfin participent à la lubrification de l'utérus indispensable à la mobilité de la vésicule et à son implantation. Le lait utérin est constitué de nombreux composés mais seules les protéines ont été réellement étudiées. Il s'agit surtout de protéines d'origine plasmatique, mais quelques-unes sont synthétisées par l'endomètre. Ces protéines sont des enzymes ou des transporteurs d'hormones, de vitamines et de minéraux (Ginther O.J., 1992). Ainsi, on peut supposer qu'à ce stade, un médicament administré à la jument peut, s'il est excrété en même temps que le lait utérin dans la lumière utérine, pénétrer dans les cellules de l'embryon.

A partir du 8^e jour de gestation, les cellules de l'embryon se différencient et lors de cette étape, le conceptus est très sensible aux variations physico-chimiques, aux médicaments et aux substances toxiques. Cela peut aisément perturber le processus de différenciation et aboutir à des malformations, des anomalies ou à des avortements. Cependant, les diagnostics de gestation n'étant réalisés que plus tard, il est difficile d'évaluer la mortalité embryonnaire liée à l'anesthésie de la jument à ce stade (Davies Morel M.C.G., 1999).

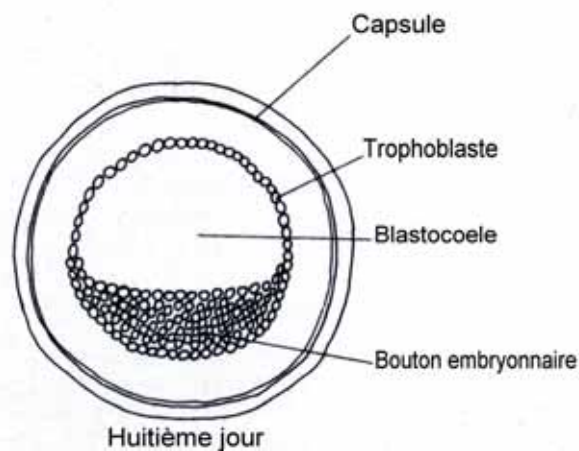


Figure 5 : Représentation schématique du conceptus équin au stade blastocyste (8 jours). D'après Davies Morel M.C.G., 1999.

L'embryon, qui formait jusqu'à maintenant une masse cellulaire, se creuse d'un blastocoele qui sépare deux parties : le bouton embryonnaire et le trophoblaste.

Au 9^e jour de gestation, les cellules du trophoblaste se différencient en deux couches : l'ectoderme à l'extérieur et l'endoderme à l'intérieur. Ces deux couches forment le sac vitellin, et le blastocoele qui se trouve à l'intérieur est alors appelé le vitellus.

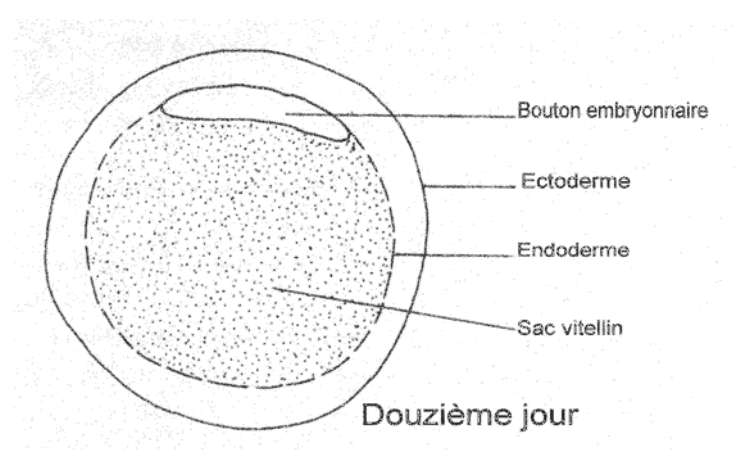


Figure 6 : Représentation schématique du conceptus équin à 12 jours après fécondation montrant le sac vitellin qui, à ce stade fournit les nutriments à l'embryon. D'après Davies Morel M.C.G., 1999.

A J14, une troisième couche cellulaire, le mésoderme, s'intercale entre l'ectoderme et l'endoderme et à J16, l'ectoderme et le mésoderme se soulèvent autour du bouton embryonnaire pour ébaucher la cavité amniotique.

A partir de J16 le mésoderme en cours de développement commence à se différencier en vaisseaux sanguins et à J18, on peut distinguer une artère vitelline qui ramène le sang vers la mère, et une veine vitelline qui ramène le sang vers le fœtus. A ce stade, la capsule commence à se désintégrer et le conceptus s'immobilise.

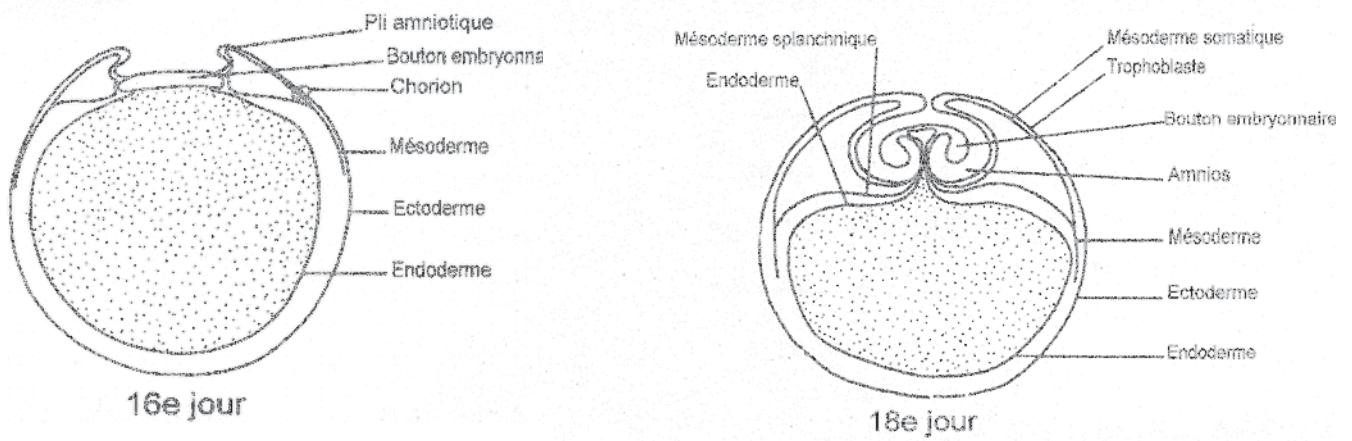


Figure 7 : Représentation schématique du conceptus équin au 16^e jour de gestation, montrant la formation des plis amniotiques au dessus du bouton embryonnaire ; et au 18^e jour. D'après Davies Morel M.C.G., 1999.

Dans l'espèce équine, le sac vitellin joue un rôle important car il participe à l'élaboration d'un placenta omphalo-chorial fonctionnel bien que transitoire, qui permet le stockage de nutriments issus des sécrétions utérines et leur acheminement au bouton embryonnaire (Lachatre S.D, 1994). En effet la membrane chorio-vitelline ou sac vitellin, constituée de l'ectoderme et de l'endoderme sous-jacent, émet des petites évaginations cellulaires qui rentrent dans la cavité des glandes endométriales. Ceci permet une meilleure imbibition par les sécrétions utérines de cette membrane qui constitue alors un véritable placenta omphalo-chorial (Allen W.R., 2001). L'allantoïde, quant à lui, s'ébauche vers J20 (Davies Morel M.C.G., 1999).

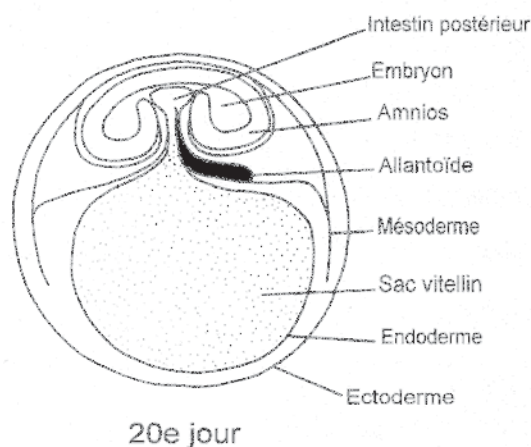


Figure 8 : Représentation schématique du conceptus équin à 20 jours de gestation. D'après Davies Morel M.C.G., 1999.

Au fur et à mesure du développement, les besoins du conceptus augmentent et le placenta omphalo-chorial ne parvient plus à les satisfaire. La mise en place d'une relation plus intime entre la mère et le fœtus est alors indispensable à la poursuite du développement. L'embryon s'implante ainsi progressivement dans la muqueuse utérine à partir de J20, l'omphalo-placenta étant pleinement fonctionnel jusqu'à cette date.

La première attache identifiable, la ceinture chorionique, se met en place à **partir du 28^e jour de gestation**. Les cellules chorioniques situées sur une ceinture au niveau de la zone d'affrontement de l'allantoïde en expansion et du sac vitellin en régression se multiplient activement, formant un amas villositaire de cellules chorioniques hyperplasiques. **Au 38^e jour** commence l'attachement de la ceinture chorionique à l'endomètre sous jacent, grâce à une invasion active de l'endomètre par les cellules de la gaine chorionique puis à leur migration dans le stroma conjonctif situé entre les glandes utérines. Elles forment alors les cupules endométriales, qui se présentent sous la forme de dépressions de la muqueuse utérine, leur taille variant de quelques millimètres à 5cm de diamètre, et qui sont responsables de la synthèse de PMSG. Dès la formation des cupules endométriales, une réaction leucocytaire importante s'organise dans et surtout autour des cupules ; au 80^e jour environ, la barrière leucocytaire sépare véritablement les cupules des tissus maternels et au 100^e jour une forte réaction lymphocytaire maternelle intervient et provoque l'expulsion des cellules cupulaires hors des tissus maternels (Lachatre S.D., 1994).

La ceinture chorionique est le premier lien entre la mère et le fœtus mais elle n'a aucune fonction d'échange ou d'approvisionnement de nutriments et de gaz. A ce stade, l'oeuf subsiste encore grâce au contenu des sécrétions utérines acheminé à l'embryon via le sac vitellin. Mais en même temps s'ébauche le placenta définitif, ou placenta allanto-chorial.

2.1.2. La placentation.

2.1.2.1 Mise en place du placenta.

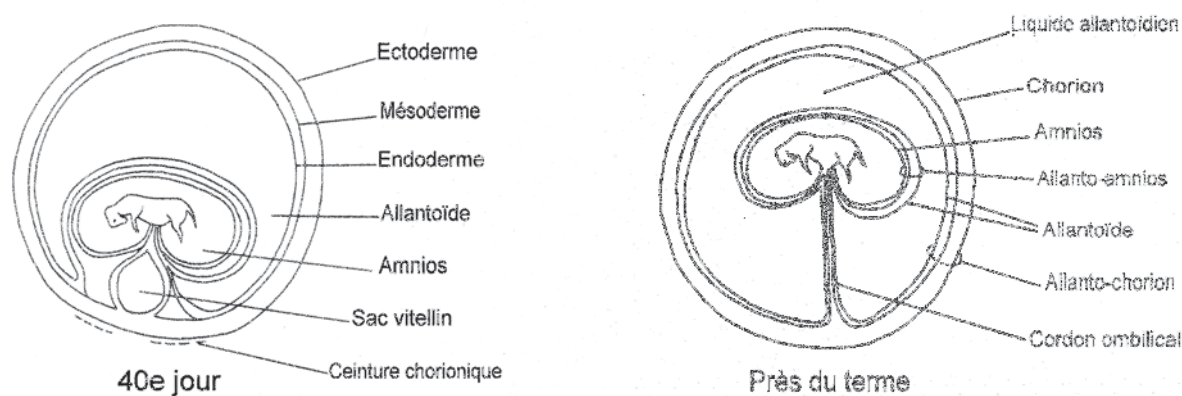


Figure 9 : Représentation schématique du conceptus équin à J40 et près du terme.
D'après Davies Morel M.C.G., 1999.

Entre le 45^e et le 70^e jour, l'allanto-chorion prend une apparence veloutée due aux fines microvillosités sur toute sa surface ; c'est la raison pour laquelle le placenta équin est dit diffus. Ces microvillosités s'agglomèrent en petits paquets pour former des microcotylédons, qui vont coloniser les invaginations de l'épithélium utérin. Entre la mère et le fœtus se crée une attache solide composée de six couches cellulaires, trois d'origine fœtale, l'épithélium capillaire fœtal, le conjonctif chorial, l'épithélium chorial, et trois d'origine maternelle, l'épithélium utérin, le conjonctif utérin, l'endothélium vasculaire. Le placenta équin est qualifié d'épithélio-chorial puisque l'allanto-chorion fœtal est en contact avec l'épithélium utérin ; il existe donc un simple affrontement de parties choriales et utérines engrenées.

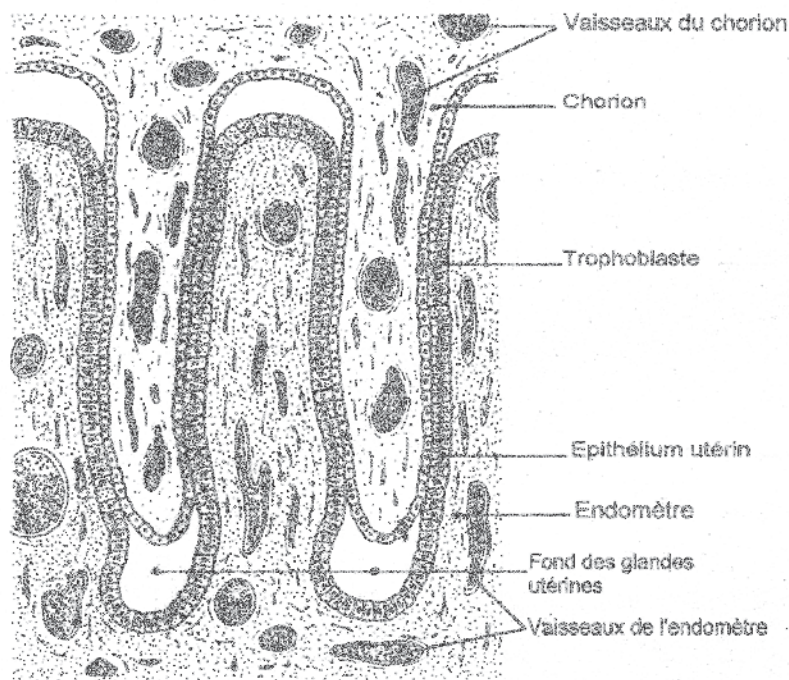


Figure 10 : Représentation schématique du placenta épithéliochorial.
D'après Barone R., 1978.

2.1.2.2. Anatomie et physiologie de la barrière placentaire chez la jument.

La présence de microcotylédons augmente la surface du placenta, c'est-à-dire la surface d'échange pour les nutriments et les gaz. A l'intérieur de chaque microcotylédon, les systèmes vasculaires maternel et fœtal sont très proches, ce qui permet une diffusion efficace. Toutefois, l'espèce équine a le placenta le plus épais, où la mère et le fœtus ont le contact le moins étroit, au contraire de l'espèce humaine où l'allanto-chorion fœtal est directement en contact avec le sang maternel (placenta hémochorial). L'épaisseur de la barrière placentaire chez la jument, empêche la diffusion des grosses molécules à travers le placenta vers le fœtus. Par exemple, les immunoglobulines sont de grosses molécules protéiques et ne peuvent pas passer la barrière placentaire dans l'espèce équine : l'immunité passive *in utero* par diffusion trans-placentaire est donc limitée chez le poulain, ce qui n'est pas le cas chez les humains. Au fur et à mesure que la gestation avance, l'utérus augmente en volume et l'épithélium utérin s'étire. Le placenta tend donc à s'amincir, et la résistance aux échanges de gaz et de nutriments diminue, et le placenta devient plus efficace au moment où les besoins du fœtus

sont de plus en plus grands. A terme, le placenta pèse environ 4 kg et sa surface d'échange est approximativement de 14 000 cm² (Davies Morel M.C.G., 1999). Parallèlement, les glandes endométriales restent fonctionnelles tout au long de la gestation, libérant leurs sécrétions riches en protéines dans des espaces bien délimités entre les microcotylédons. En regard des glandes, les cellules du trophoblaste deviennent pseudostratifiées et sont particulièrement adaptées pour utiliser les sécrétions utérines. Le lait utérin est donc chez la jument une forme permanente de nutrition du fœtus qui persiste du début à la fin de la gestation, et dont l'importance n'est pas négligeable, même une fois le placenta fonctionnel (Allen W.R., 2001).

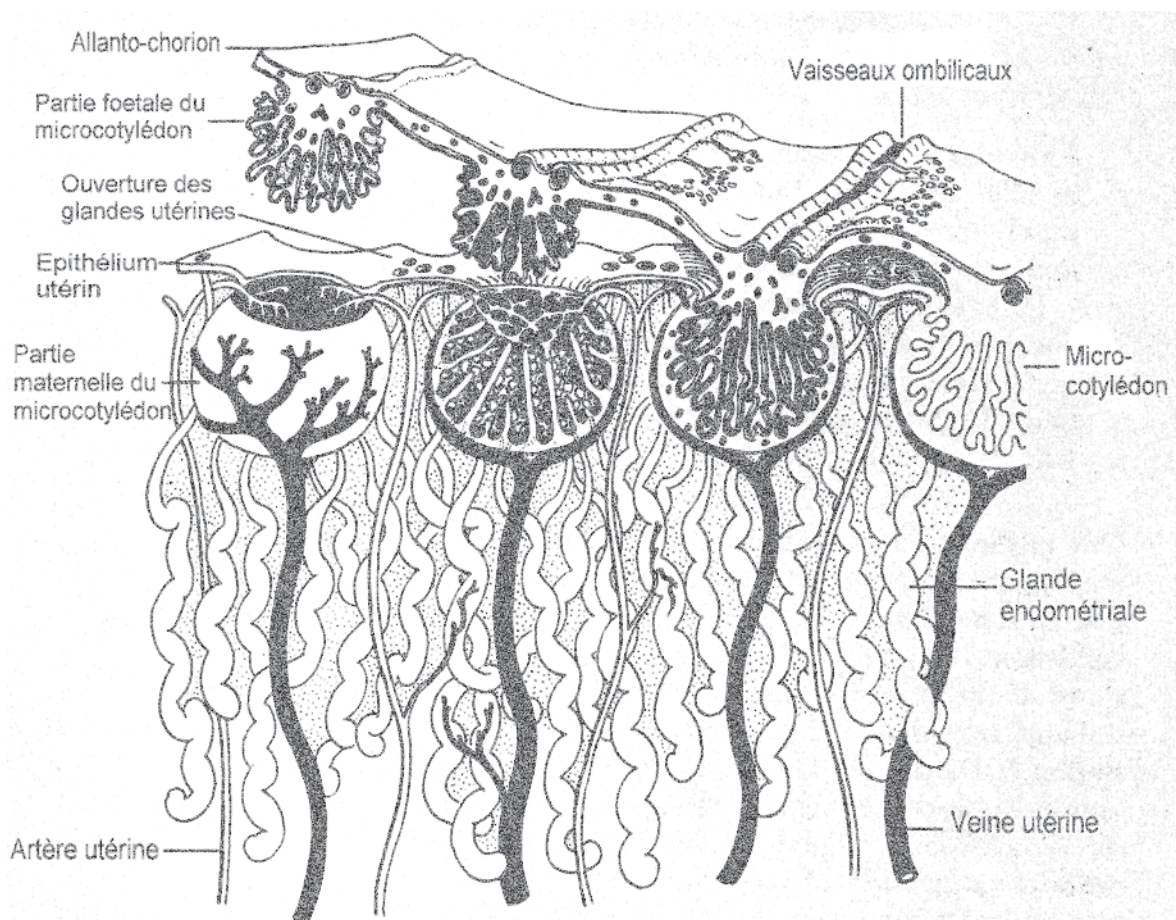


Figure 11 : Représentation de la structure et de la vascularisation des microcotylédons. D'après Steven D.H and Samuel C.A., 1975.

Plusieurs mécanismes modulent le passage des substances à travers la barrière placentaire : - la diffusion, qui dépend de la perméabilité, de l'épaisseur du tissu à traverser, de la surface d'échange et du gradient de concentration entre les sangs fœtal et maternel ; le

système de contre-courants et de shunts sanguins permet d'obtenir pour certains métabolites un gradient de concentration plus élevé et constant.

- la vitesse d'approvisionnement et d'évacuation des métabolites de chaque côté du placenta, qui est dépendante du débit sanguin.
- la présence de mécanismes de transport spécifique de certaines substances.
- dans le cas de l'oxygène, la différence entre les affinités vis-à-vis de l'oxygène.

Le transfert des gaz n'est pas limité par la diffusion car ils sont très diffusibles, mais est régi principalement par le débit sanguin de part et d'autre du placenta. Par contre, beaucoup de métabolites sont beaucoup moins diffusibles et leur passage répond donc aux lois de la diffusion ou bien, comme c'est le cas pour le glucose, le fructose et les acides aminés, ont des transports spécifiques.

Des expériences de cathétérisation des vaisseaux ombilicaux et utérins ont été réalisées sur des ponettes en fin de gestation (plus de 225 jours de gestation) ; les cathéters, qui mesuraient entre 2 et 3 mètres, étaient placés d'une part dans l'aorte et la veine cave des ponettes via l'artère et la veine circonflexes iliaques ; un autre cathéter était mis en place dans la veine utérine principale après ouverture de la cavité abdominale par voie paramédiane gauche et exposition de l'utérus ; et les derniers étaient insérés dans la veine et dans une artère ombilicales après incision de l'utérus près de la bifurcation des cornes et isolement du cordon ombilical. Puis le placenta et l'utérus étaient suturés, tous les cathéters étaient ligaturés à la séreuse de l'utérus puis à la peau au niveau du flanc après avoir traversé la cavité abdominale à cet endroit. Des prélèvements sanguins puis le dosage de différents métabolites ont été effectués tous les jours (Comline R.S., Hall L.W., Lavelle R., Silver M., 1975 ; Taylor P.M., Silver M., Fowden A.L., 1992). Ces expériences ont permis de mesurer les différences de pression partielles en O₂ et en CO₂, de pH, d'affinité pour l'oxygène et de concentration de certains métabolites entre le sang maternel et le sang fœtal pendant la gestation.

En ce qui concerne le transfert des gaz, les expériences ont montré que les gradients de pression partielle étaient plus faible chez la jument que chez les ruminants, qui possèdent pourtant un placenta conjonctivo-chorial, et que la pression partielle d'oxygène dans la veine ombilicale était plus élevée chez la jument (50 à 54 mmHg) que chez la brebis (30 à 34 mmHg). Ces observations suggèrent que le placenta équin possède un mécanisme d'échange des gaz très efficace pour le transfert des gaz. Quand la teneur en oxygène du sang maternel

augmente, la pression partielle en oxygène de la veine ombilicale augmente aussi immédiatement. De même, une hypoxie artificielle de la mère a pour conséquence immédiate une baisse de la PO₂ dans la veine ombilicale. Ces résultats sont différents de ceux trouvés par exemple chez la brebis et chez la truie, chez qui la PO₂ de la veine ombilicale est moins sensible aux variations de PO₂ du sang maternel (Silver M., Comline R.S., 1975). Les échanges gazeux trans-placentaires sont très efficaces chez la jument et les pressions partielles s'équilibrent très vite de part et d'autre du placenta.

Ceci s'explique d'une part par la présence d'un contre-courant entre les sangs maternels et fœtaux, qui potentialise les échanges et qui n'existe pas chez les ruminants (Silver M., 1984), et d'autre part par une modification du chorion fœtal chez la jument à partir du 9^e mois de gestation : des digitations des vaisseaux capillaires s'engagent dans chacun des deux épithéliums, utérin mais surtout chorionique, ce qui induit une diminution de l'épaisseur de cette partie du placenta fœtal. Certains auteurs comparent alors cette structure au tissu alvéolaire du poumon. En effet, dans les deux cas, le sang capillaire est contenu dans un endothélium non-fenestré très mince, une couche intermédiaire formée par la fusion de la membrane basale de l'endothélium et de l'épithélium et un épithélium externe très fin, qui, dans le poumon, est en contact avec l'air et dans l'utérus, est intimement apposé à l'épithélium utérin (Steven D.H., Samuel C.A., 1975).

La mesure du flux sanguin au niveau de l'artère utérine et de l'artère ombilicale a mis en évidence une différence de flux entre l'utérus et l'ombilic plus grande chez la jument que chez la vache.

| Espèce | Nombre d'animaux | Flux sanguin (ml/kg/min) | |
|--------|------------------|-------------------------------------------------------------|--------------------------------|
| | | Utérin (par kg d'utérus et de tissu, y compris le fœtus) | Ombilical (par kg de fœtus) |
| Jument | 4 | 315 ± 14 | 171 ± 21 |
| Vache | 7 | 312 ± 20 | 232 ± 12 |

Tableau 6 : Flux sanguin ombilical et utérin chez des juments et des vaches en fin de gestation. D'après Silver M., Comline R.S., 1975.

Cette différence s'explique par une résistance plus élevée au retour veineux ombilical en raison de l'absence de ductus venosus chez le fœtus équin. Chez les autres espèces, plus de 50% du sang veineux ombilical évite le foie grâce au ductus venosus et rejoint directement la veine cave, mais chez le fœtus du cheval, tout le sang doit passer par les capillaires sinusoides du foie avant de rejoindre la veine cave, ce qui augmente considérablement la résistance vasculaire et ralentit le flux en amont (Silver M., Comline R.S., 1975).

L'espèce équine se différencie également des autres espèces par la faible affinité pour l'oxygène du sang fœtal. Or, il faut impérativement que le sang quittant le placenta soit fortement saturé en oxygène car une fois dans la circulation générale du fœtus, la saturation en oxygène décline progressivement, jusqu'à atteindre 50% dans l'artère ombilicale (Silver M., 1984). Dans de nombreuses espèces, le sang fœtal a une affinité plus forte que le sang maternel, si bien que le sang veineux ombilical devient rapidement saturé en O₂ à une faible PO₂. Cette affinité relativement élevée peut être due à un type spécifique d'hémoglobine fœtale comme c'est le cas chez les ruminants et l'Homme, ou bien à une concentration érythrocytaire élevée en diphosphoglycérate comme c'est le cas chez le porc. Chez le cheval, les hémoglobines fœtale et maternelle sont identiques, et l'affinité pour l'O₂ du sang du nouveau-né n'est que très légèrement supérieure à celle du sang maternel, différence qui s'explique par une inégalité de concentration érythrocytaire en 2,3-diphosphoglycérate entre les érythrocytes maternels et fœtaux. Ainsi, l'affinité du sang fœtal est à peine plus élevée que celle du sang maternel mais ceci ne nuit pas à la bonne oxygénation du fœtus puisque la PO₂ ombilicale est particulièrement élevée dans cette espèce (Silver M., Comline R.S., 1975) : la PO₂ du sang fœtal est pratiquement identique à la PO₂ du sang maternel, donc une affinité pour l'O₂ égale entre les deux sangs convient parfaitement.

Ainsi, la circulation microcotylédonaire propre au placenta des Equidés, la distance très courte entre les vaisseaux maternels et fœtaux et le flux sanguin utérin relativement élevé par rapport au flux sanguin ombilical dans cette espèce donnent un mécanisme d'échange des gaz où les gradients de PO₂ et PCO₂ de part et d'autre du placenta sont minimales. En contrepartie, le fœtus équin sera plus sensible à une hypoxie maternelle.

2.1.3. L'organogenèse.

2.1.3.1. La gastrulation.

La gastrulation se définit comme l'organisation de l'embryon en trois couches cellulaires : ectoderme, mésoderme et endoderme. La première étape de la gastrulation se met en route à partir du 10^e jour de gestation. Il s'en suit une succession de migrations, ségrégations et différenciations cellulaires et à J15, la gastrulation est complète, les différentes couches cellulaires sont identifiables et l'axe longitudinal de l'embryon est déterminé. A ce stade, l'embryon est ravitaillé via son placenta omphalo-chorial, c'est-à-dire le sac vitellin, et trouve ses nutriments dans les sécrétions utérines. Il est donc sensible à une éventuelle substance toxique présente dans l'utérus même si la surface d'échange est largement moins efficace que dans le cas du placenta définitif (Davies Morel M.C.G., 1999).

2.1.3.2. La neurulation.

A partir du 16^e jour se développent le système nerveux central d'une part, mais aussi l'appareil digestif et le cœur. A J18 la crête neurale est formée et l'intestin est en train de se fermer. A J23, tous les organes vitaux sont ébauchés (Davies Morel M.C.G., 1999).

2.1.3.3. La croissance et la différenciation des organes.

Après le 23^e jour de gestation, la croissance des organes est très active et leur différenciation s'affine. Au 40^e jour, tous les traits du futur poulain sont reconnaissables, les membres, la queue, les naseaux, les yeux, les oreilles, les régions du coude et du jarret, les paupières... La différenciation sexuelle et la mise en place des organes génitaux externes se font entre le 39^e et le 45^e jour de gestation (Davies Morel M.C.G., 1999).

Après ces 45 jours de gestation, l'organogenèse est quasiment terminée. L'essentiel des malformations congénitales graves du poulain est donc dû à une perturbation de la gestation à ce stade précoce. Cependant, certaines structures continuent à évoluer, comme le palais qui se ferme à J50 ou bien l'œil qui continue à évoluer, les substances tératogènes peuvent donc avoir des conséquences néfastes à un stade plus tardif.

| Jours de gestation | Evénements majeurs |
|---------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 | Zygote, 2 cellules |
| 4 | Morula, plus de 16 cellules |
| 9 | Ectoderme et endoderme identifiable, début de la gastrulation |
| 12 | Délamination des cellules épiblastiques ; ébauche de l'intestin |
| 14 | Mésoderme présent ; apparition de la ligne primitive et début de l'involution |
| 16 | Début de la neurulation, début de la formation de la cavité amniotique, vaisseaux sanguins dans le mésoderme |
| 18 | Artères et veine vitellines identifiables, le fœtus prend une forme caractéristique en C |
| 20 | Formation de l'allantoïde à partir de l'extension de l'intestin postérieur ; bourgeons des yeux et des oreilles |
| 21 | Amnios complet |
| 23 | Toutes les structures de bases sont identifiables mais à un stade d'ébauche |
| 40 | Formation des cupules endométriales ; oreilles, naseaux, paupières, membres formés |
| 45 | Développement des organes génitaux externes |
| 47 | Fermeture du palais |
| 63 | Fermeture des paupières puis développement fin de l'œil ; formation des sabots |
| 90 | Dégénérescence des cupules endométriales |
| 150 | Attachement complet des microcotylédons du placenta |
| 320-340 | Développement complet |

Tableau 7 : Résumé du développement foetal du poulain. D'après Davies Morel, 1999

A part dans les tous premiers jours de gestation, les relations foeto-maternelles mises en place tout au long de la gestation exposent le fœtus équin aux effets directs des drogues anesthésiques. L'évolution des structures successives développées, c'est-à-dire le placenta omphalo-chorial puis le placenta épithelio-chorial, laisse penser que les liens sont de plus en plus étroits à mesure que la gestation avance, et que le risque d'exposition foetale s'intensifie. Ses besoins ne cessant d'augmenter, le fœtus équin devient également de plus en plus dépendant des paramètres sanguins maternels, et notamment de la teneur sanguine en oxygène.

La période la plus critique pour le développement embryonnaire se situe dans les trois premiers mois de gestation. Pendant cet intervalle, toute agression exercée sur le fœtus aura des répercussions désastreuses sur le développement.

2.2. Etude des risques liés à l'action des anesthésiques sur le fœtus.

2.2.1. Passage placentaire des médicaments.

L'intérêt pour les effets mutagènes, cancérigènes et tératogènes des agents anesthésiques s'est accru lorsque l'on a constaté une augmentation du nombre d'avortements spontanés chez les femmes anesthésistes dans les années 1970 (Thurmon J.C., Tranquilli W.J., Benson G.J., 1996). S'en est suivi un grand nombre d'expériences sur différentes espèces, visant à évaluer le passage placentaire d'une part, et la tératogénicité d'autre part, des différentes molécules utilisées en anesthésie.

Tous les agents anesthésiques, sauf les curares et le guaifenesin, traversent le placenta par diffusion, mais la vitesse avec laquelle ils passent est variable. Beaucoup d'anesthésiques sont de petites molécules, non ionisées, très liposolubles et très diffusibles. Le nombre de molécules qui atteignent le fœtus est directement proportionnel à la concentration plasmatique maternelle et à la durée du contact. Une dose intraveineuse unique d'anesthésique administrée pour induire la jument entraînant un pic transitoire de la concentration plasmatique maternelle a un effet minime sur le fœtus. Par contre, une administration prolongée, indispensable pour l'entretien de l'anesthésie, a un effet certain sur le fœtus. Le taux de molécule liées à des protéines influence aussi le passage des anesthésiques à travers le placenta puisque seules les molécules libres sont susceptibles de traverser.

Le pKa de l'anesthésique module également ce passage : le plasma fœtal étant légèrement plus acide que le plasma maternel, le degré d'ionisation des composés peut changer une fois la barrière placentaire passée et empêcher leur retour dans la circulation maternelle. Par exemple, les opioïdes, qui sont des bases faibles, atteignent le fœtus en plus forte concentration grâce à l'ionisation : ces molécules qui traversent le placenta ne peuvent plus, une fois ionisées, retourner vers la mère. Ce phénomène est accentué lors d'acidose fœtale due à une hypoxie maternelle (Dailland P., 2003).

2.2.2. Evaluation du risque tératogène

Un médicament est dit tératogène lorsqu'il modifie le développement normal de l'embryogenèse conduisant à la mort de l'embryon ou à des malformations congénitales de gravité variable. L'induction de ce phénomène tératogène nécessite l'administration du médicament en cause, à une certaine dose, et surtout à un moment spécifique du développement embryonnaire. C'est pourquoi les trois mois de gestation pendant lesquels a lieu l'organogenèse représente la période la plus vulnérable (Dailland P., 2003).

Démontrer la tératogénicité d'une substance est extrêmement difficile. Les agents anesthésiques intraveineux ou par inhalation, dont le passage placentaire se fait très rapidement par diffusion passive du fait de leur grande liposolubilité, sont à l'origine de lésions embryologiques ou fœtales chez certaines espèces animales. Ces études animales se heurtent à de nombreux problèmes de méthodologie : dose, durée de l'exposition, élimination des facteurs surajoutés, taille des échantillons pour mettre en évidence un risque faible. En outre, la diversité des réponses d'une espèce à l'autre rend toute extrapolation à une espèce donnée très aléatoire. Par exemple, on sait que la thalidomide est sans danger pour le rat mais entraîne pourtant des malformations gravissimes chez l'homme et chez le lapin (Dailland P., 2003 ; Friedman J.M., 1988). L'exploitation de l'ensemble de ces observations chez le cheval est donc extrêmement délicate.

Les dommages qu'un médicament peut créer sur l'embryon sont très différents selon la période pendant laquelle ce médicament aura été administré. Après la fécondation et pendant la phase de segmentation de l'œuf, c'est-à-dire pendant les treize premiers jours de la gestation chez le cheval, les substances tératogènes provoquent la mort du blastocyste mais n'entraînent pas de malformation : c'est la loi du tout ou rien. A partir de la gastrulation, l'embryon passe par une phase de morphogenèse rapide, correspondant à la période comprise entre le 14^e et le 45^e jour, réglée par des mécanismes inducteurs précis et fort complexes, qui peuvent être facilement perturbés. A partir du troisième mois, commence la période fœtale, phase de maturation et de perfectionnement des organes édifiés lors de l'embryogenèse. Cependant deux organes restent sensibles : l'appareil génital externe masculin et féminin et le système nerveux central à partir du troisième mois et jusqu'à la mise-bas (Dailland P., 2003).

Des études épidémiologiques ont été réalisées pour investiguer les effets cliniques de l'anesthésie de femmes enceintes sur le déroulement de la suite de la gestation et sur les

anomalies éventuelles du bébé à la naissance. Ces études ont montré qu'une anesthésie dans le premier trimestre de la grossesse augmentait légèrement le risque d'avortement, mais que l'anesthésie pratiquée à partir du deuxième trimestre n'avait aucune conséquence au niveau de la mortalité fœtale ou de l'apparition de malformations (Taylor P.M., 1997).

2.2.3. Tératogénicité des agents anesthésiques.

2.2.3.1. Les médicaments utilisés lors de la prémédication.

Le **glycopyrrolate** étant une grosse molécule, il ne traverse pas le placenta, contrairement à l'**atropine**, et n'a donc pas d'effet direct sur le fœtus. D'autre part, ni l'atropine, ni les antihistaminiques n'ont d'effets tératogènes connus.

L'**acépromazine** ne paraît pas avoir d'effet sur le fœtus (Taylor P.M., Silver M., Fowden A.L., 1992).

Par contre, des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène pour certaines **benzodiazépines**. Elles entraînent une fréquence accrue de fentes labiales et palatines. D'autres malformations, telles les hernies inguinales, des anomalies de fermeture du tube neural avec spina-bifida et des malformations cardiaques, sont également rapportées. Il a été montré que le diazépam inhibait significativement la croissance des neurones corticaux *in vitro*. Ces risques malformatifs n'ont pas été confirmés à la suite d'études épidémiologiques. Quant au midazolam et au zolazépam, il n'a pas démontré d'effets embryotoxique ni tératogénique (Dailland P., 2003). Dans l'espèce équine, aucun effet tératogène ou embryotoxique n'a été rapporté malgré une utilisation courante des benzodiazépines et surtout du diazépam. Cependant, les benzodiazépines devraient être évitées pendant les premiers mois de gestation, et remplacées au moment de l'induction par le guaifenesin, qui lui ne traverse pas le placenta.

Les **morphinomimétiques** étant des bases faibles, ils diffusent de façon importante au travers de la barrière placentaire : la concentration plasmatique fœtale est très proche de la concentration plasmatique maternelle (Chauvin M, 1998). On sait que l'utilisation prolongée de morphiniques notamment chez les personnes toxicomanes entraîne une augmentation des retards de croissance *in utero*. En pathologie humaine, leur utilisation ponctuelle lors des

interventions chirurgicales pendant la gestation semble être dénuée d'effets tératogènes. Par contre, il a été montré que la morphine entraînait des malformations du cerveau et du squelette axial chez la souris et le hamster, alors que le fentanyl, le sufentanil et l'alfentanil n'ont montré aucun effet tératogène chez le rat (Dailland P., 2003). Le sufentanil est considéré comme celui qui traverse le moins la barrière placentaire et est donc pour certains auteurs l'opioïde de choix pour les animaux gravides (Taylor P.M., 1997).

Il n'existe aucune information sur la tératogénicité du butorphanol, plus fréquemment utilisé en anesthésie équine, ni sur la tératogénicité chez le cheval des drogues précédemment citées.

Les **anti-inflammatoires non stéroïdiens** avaient été utilisés dans les années 1970 en médecine humaine pour traiter les menaces d'accouchement prématuré, en raison de leurs propriétés tocolytiques. Cependant, ils traversent la barrière placentaire et sont, tous sauf l'aspirine, responsables chez l'homme de complications fœtales telles que la fermeture prématurée du canal artériel et, chez le nouveau-né, d'insuffisance rénale et d'allongement du temps de saignement. Leur utilisation a donc depuis été proscrite chez la femme enceinte, surtout au troisième trimestre de la grossesse mais les AINS sont encore largement utilisés par les obstétriciens (Derrier M., Mercatello A., 1997 ; Fardet L., Nizard J., Genereau T., 2002). Il n'existe pas de publications relatant l'effet tératogène des AINS chez la jument.

2.2.3.2. Les anesthésiques intraveineux

Il n'existe pas d'étude réellement ciblée sur les effets du **thiopental** lors de son administration pendant la gestation. Les effets tératogènes d'une dose unique de thiopental lors de l'induction anesthésique sont certes inconnus, mais les nombreuses années d'utilisation de ce produit sans problème, tant en anesthésie humaine qu'en anesthésie vétérinaire, sont un gage de sa sûreté d'emploi. L'**étomidate** et le **propofol** ont fait l'objet d'études animales qui n'ont pas montré d'effet tératogène (Dailland P., 2003). La **kétamine** est très largement employée chez de nombreuses espèces et aucun effet à long terme n'a été mis en évidence. Cependant, il a été démontré chez le fœtus humain que la kétamine altérerait l'appréciation ultérieure du goût et avait donc probablement un effet sur le développement cérébral (Taylor P.M., 1997). La kétamine a cependant été utilisée plusieurs fois sur des femelles gestantes, et notamment à forte dose sur des brebis, sans effets délétères notables (Taylor P.M., Silver M., Fowden A.L., 1992).

2.2.3.3. Les anesthésiques gazeux.

Le **protoxyde d'azote** entraîne une inactivation de la méthionine synthétase et, de ce fait, diminue le taux de thymidine disponible pour la synthèse de l'ADN. Les seules données expérimentales concernant la tératogénicité du N₂O concernent le rat : lorsque l'on expose des rates à une faible dose de protoxyde d'azote au neuvième jour de gestation pendant 12 heures, la fréquence de résorption fœtale et d'anomalies squelettiques ou des tissus mous s'accroît considérablement (Taylor P.M., 1997). En fait, cela fait des décennies que le N₂O est utilisé pour des anesthésies au cours de la grossesse chez la femme sans qu'aucun effet délétère pour le fœtus et le nouveau-né n'ait été décrit. Les résultats des études épidémiologiques qui ont été en effet conduites suggèrent qu'une exposition unique pour une anesthésie pendant la grossesse n'est pas tératogène (Dailland P., 2003 ; Benhamou D., 2001). Aucune information n'est disponible pour le cheval, le N₂O ne semble pas avoir dans cette espèce de tératogénicité reconnue.

Les études concernant les effets tératogènes de l'**halothane**, de l'**enflurane** et de l'**isoflurane** chez différentes espèces animales montrent des résultats assez divergents. Un point commun à la plupart d'entre elles est l'importance des concentrations utilisées et des durées d'administration, nettement supérieures à celles de la pratique courante. Les études utilisant des doses modérées (0,75 fois la concentration minimale alvéolaire) d'halogénés pendant plusieurs heures ne retrouvent aucun effet tératogène (Dailland P., 2003). Quelques auteurs se sont également intéressés à l'exposition chronique professionnelle des femmes travaillant dans des blocs opératoires, car dans les années 1970, on observait un nombre accru d'avortements et d'anomalies du développement embryonnaire dans cette population. Il avait alors été conclu que cette augmentation était due à une exposition chronique à de faibles concentrations d'anesthésiques (Thurmon J.C., Tranquilli W.J., Benson G.J., 1996). En fait, à ce jour aucune étude ne montre de corrélation certaine entre l'exposition professionnelle aux agents halogénés et un risque accru de malformations fœtales (Dailland P., 2003 ; Friedman J.M., 1988).

2.2.4. Effets directs des agents anesthésiques sur le fœtus.

Toutes les molécules anesthésiques, sauf les curares, traversent le placenta à différents degrés et peuvent plus ou moins affecter le fœtus. Globalement, les agents anesthésiques ont les mêmes effets secondaires sur le fœtus que sur un organisme adulte et l'ampleur de ces effets dépend seulement de la quantité de principe actif qui atteint le fœtus. En général, toutes les voies métaboliques du fœtus sont immatures et l'élimination des métabolites issus des anesthésiques dépend surtout de la vitesse de diffusion vers la circulation maternelle. Cette vitesse de diffusion vers la circulation maternelle est essentiellement liée au pKa de la molécule : le plasma fœtal étant légèrement plus acide que le plasma maternel, le degré d'ionisation des composés peut changer une fois la barrière placentaire passée et empêcher leur retour dans la circulation maternelle. Ainsi, les opioïdes, qui sont des bases faibles, ont un effet marqué et prolongé sur le fœtus en raison de l'ionisation des molécules qui traversent le placenta et qui ne peuvent plus retourner vers la mère. La façon la plus simple, mais aussi la plus documentée d'appréhender l'effet de l'anesthésie sur le fœtus est certainement d'observer le poulain sorti par césarienne, alors que les anesthésiques ne sont pas encore éliminés de son organisme. Ainsi, on constate lors des césariennes que c'est avec les barbituriques que la dépression respiratoire du poulain est la plus profonde et que ses chances de survie sont les plus faibles, alors qu'avec les anesthésiques volatiles, l'agent est rapidement éliminé par voie pulmonaire dès que le poulain commence à respirer et l'homéostasie s'établit plus rapidement (McDonell W.N., 1981).

On peut également appréhender l'effet d'un principe actif sur le fœtus grâce à un électrocardiogramme fœtal et à l'échographie transabdominale. Par exemple, après une administration de détomidine à 0,015 mg/kg IV à des juments à 7 mois de gestation, on observe une bradycardie maternelle 2 minutes après l'injection, alors que la fréquence cardiaque fœtale ne commence à décliner que seulement 5 minutes après l'injection ; la fréquence cardiaque fœtale passe de 109 batt/min avant l'injection, à 70 batt/min 10 minutes après, puis remonte doucement mais n'est toujours pas revenue à l'état initial 2 heures après l'injection. Par contre, contrairement à la mère, l'ECG fœtal ne montre pas de perturbation de la conduction (BAV2, bloc sinusal). L'échographie montre une absence presque totale d'activité fœtale pendant 60 minutes, puis un retour à la normale au bout de 90 minutes. Dans cette étude portant sur 11 juments gestantes, des administrations répétées toutes les 3

semaines jusqu'au terme de détomidine n'a pas affecté le déroulement de la gestation (Luukanen L., Katila T., Koskinen E., 1997).

Les anesthésiques peuvent avoir des effets plus spécifiques à la physiologie fœtale lorsqu'ils traversent le placenta. Par exemple, il a été montré chez la brebis que l'hypoxie fœtale induisait une décharge par la médulla surrénalienne d'adrénaline et de noradrénaline. Une des caractéristiques des surrénales du fœtus est leur fonction de chémorécepteur capable de détecter une hypoxie et de répondre en relarguant de l'adrénaline, avant même la mise en place d'une innervation efficace. Ce relarguage direct des surrénales est remplacé près du terme par une réponse à médiation nerveuse. D'autres espèces ont été étudiées à ce propos, dont l'espèce équine : chez le cheval, l'amine prédominante secrétée par les surrénales fœtales est la noradrénaline, alors qu'après la naissance, c'est l'adrénaline qui devient prépondérante. Cependant chez le cheval, et contrairement aux ruminants, la réponse directe de la médullo-surrénale à l'hypoxie persiste jusqu'à la naissance. Les anesthésiques, et particulièrement les barbituriques, freinent sans aucun doute ce type de réponses réflexes et pourraient avoir des effets sur la proportion des deux amines libérées (Silver M., 1984).

Ainsi, les agents anesthésiques passant pour la plupart la barrière placentaire, ils provoquent sur le fœtus les mêmes désagréments fonctionnels que sur l'organisme maternel, auxquels pourraient s'ajouter des complications plus spécifiques à la physiologie foetale. Cependant, le fœtus semble a priori tolérer ces effets car tous les agents anesthésiques, même les plus déprimeurs (les sédatifs, les barbituriques, le propofol, les anesthésiques fluorés), ont été utilisés sur des juments en gestation et, bien qu'ils engendrent une dépression cardiovasculaire et respiratoire sur le fœtus, ils n'ont aucune conséquence à long terme sur le poulain (Taylor P.M., 1997).

Lors de césarienne avec poulain vivant, les effets de l'anesthésique perdurent quelques temps après l'extraction, notamment la dépression respiratoire. Il est donc conseillé d'effectuer l'incision utérine, de sortir la tête du poulain par l'incision, de libérer l'oropharynx des liquides qui l'encombrent et de mettre en place une sonde orotrachéale. Le fœtus est alors extrait de l'utérus et le cordon ombilical clampé. Dès que le cordon est coupé, le poulain peut être ventilé si nécessaire. Ainsi la circulation utéroplacentaire et ombilicale est préservée jusqu'à ce que les voies aériennes du poulain soient sécurisées, et les risques d'hypoxie sont donc écartés. Si la respiration ne se met pas en place spontanément, elle peut être stimulée par l'administration intranasale de 2,5 mL de doxapram. En cas d'anesthésie gazeuse, l'isoflurane

présente un avantage par rapport à l'halothane : il est très peu soluble et est éliminé uniquement par voie pulmonaire contrairement à l'halothane, donc plus rapidement car ne fait pas intervenir la fonction hépatique encore immature du poulain. Enfin, les anesthésiques déprimant la thermorégulation, il est indispensable de sécher le poulain et de le réchauffer (Thurmon J.C., Tranquilli W.J., Benson G.J., 1996 ; Auer J.A., 1992 ; Hodgson D.S., Dunlop C.I., 1990).

2.3. Etude des risques liés à l'action des agents anesthésiques sur la tonicité utérine.

2.3.1. Innervation de l'utérus

L'innervation de l'appareil génital chez les Mammifères est assurée par le système nerveux autonome. Il est constitué de fibres nerveuses efférentes (quittant le névraxe) et afférentes (arrivant au névraxe) : les premières assurent une commande motrice viscérale tandis que les secondes transmettent l'information sensitive de la périphérie vers l'axe cérébro-spinal. Ces fibres courent dans un réseau complexe de nerfs et de ganglions reliant l'appareil génital à la moelle épinière ou au bulbe rachidien. Dans les organes, elles parcourent la paroi musculaire, sont présentes autour des vaisseaux sanguins et au voisinage de cellules sécrétrices (glandes endométriales). Les études *in vitro* et *in vivo* montrent que l'innervation participe au contrôle de la motricité génitale, du débit vasculaire et des sécrétions. Il existe une grande diversité de neuromédiateurs et de neuropeptides dans les fibres nerveuses, en associations variées selon qu'il s'agit d'efférences ou d'afférences. Les effets spécifiques et combinés de ces substances, souvent influencés par les stéroïdes sexuels, rendent difficile la compréhension physiologique des régulations nerveuses des fonctions génitales.

Il est important de connaître le mode d'action sur la musculature de l'utérus des différents neuromédiateurs, puisque les anesthésiques ont, pour certains, un effet inhibiteur ou au contraire agoniste de ces neuromédiateurs. Les principes actifs qui induisent des contractions utérines pourront conduire à un avortement.

2.3.2. Mode d'action des neuromédiateurs sur la musculature de l'utérus.

La couche musculaire de l'utérus contient de nombreux récepteurs inégalement répartis, dont les deux principaux sont les récepteurs cholinergiques et les récepteurs adrénergiques.

Les récepteurs cholinergiques sont situés surtout dans la couche circulaire du myomètre. L'activation de ces récepteurs par l'acétylcholine provoque de puissantes contractions des cellules musculaires non vasculaires dans tout le tractus.

Quant aux récepteurs adrénergiques, α_1 et β_2 , leur densité relative diffère entre les couches longitudinale et circulaire de la musculature de l'oviducte et de l'utérus et varient selon le statut physiologique. L'activation des récepteurs α_1 provoque une contraction tandis que celle des récepteurs β_2 s'accompagne d'un relâchement. En début de gestation, les récepteurs α -adrénergiques sont majoritaires, surtout dans le muscle circulaire, et on observe donc essentiellement des effets α à ce stade. Cette action s'estompe au fur et à mesure que la gestation s'installe, alors que les effets β s'accroissent sous l'influence de la progestérone pour favoriser le relâchement utérin. Enfin une dominance des récepteurs α réapparaît dans les dernières heures précédant la mise-bas, suite à la chute de la progestérone circulante, favorisant ainsi la reprise des contractions utérines annonçant la parturition.

Outre son action directe sur les cellules musculaires, la noradrénaline présente une action pré-synaptique capable de freiner la libération d'acétylcholine depuis les terminaisons des fibres parasympathiques. Ce mode d'action, très bien montré *in vitro* sur le cervix de la ratte, pourrait contribuer à réduire, voire à empêcher une réponse contractile de s'installer, pour faciliter le relâchement des organes.

Au cours de la gestation, dès l'implantation réalisée, une libération basale de noradrénaline par les fibres nerveuses sympathiques doit participer au maintien de la gestation (utérus quiescent) en raison de la prédominance de récepteurs β -adrénergiques dans le myomètre. Près du terme, la dominance des récepteurs de type α_1 est un facteur essentiel au déterminisme de la parturition (Thibault C., Levasseur M.C.).

Par contre, quelque soit le stade de gestation, l'activation des récepteurs adrénérgiques vasculaires entraîne une vasoconstriction et augmente donc la résistance vasculaire du lit utéro-placentaire. Ceci peut altérer profondément la perfusion placentaire lorsque cette vasoconstriction est associée à une hypotension maternelle.

2.3.3. Effet des principes actifs utilisés au cours de l'anesthésie sur la musculature de l'utérus.

La quiescence de l'utérus est indispensable au maintien de la gestation.

L'atropine, qui est un anticholinergique, l'acépromazine, le protoxyde d'azote et les anesthésiques halogénés provoquent une baisse de la motilité utérine, et préviennent donc la survenue d'une mise-bas prématurée (Dailland P, 2003 ; Perkins N.R., 1999 ; Deriaz H., Murat I., 1995).

L'ensemble des agents d'induction intraveineux, quant à eux, est sans effet sur l'utérus. Seule la kétamine augmente près du terme le tonus de base des contractions utérines, mais elle n'a pas d'effet sur la fréquence ni sur l'intensité des contractions, et n'a donc pas d'effet abortif. Par contre, à la dose couramment utilisée, la kétamine augmente considérablement la résistance vasculaire utérine et surtout en tout début de gestation, ce qui a pour conséquence de diminuer la perfusion placentaire. La kétamine n'est donc pas indiquée en début de gestation (Dailland P., 2003).

Les résultats des études expérimentales et épidémiologiques sur l'effet utéro-tonique des α_2 -agonistes divergent. Une expérience sur 4 juments non gestantes recevant de la détomidine, de la romifidine et de la xylazine a montré d'une part une augmentation de la pression intra-utérine quelque soit l' α_2 -agoniste et d'autre part que l'augmentation de pression intra-utérine était supérieure avec la xylazine qu'avec la détomidine ou la romifidine, mais les différences de pression n'étaient pas significatives. Les juments n'étaient pas gestantes et étaient utilisées à différents stades de leur cycle, les administrations ayant lieu à chaque fois à une semaine d'intervalle. Les récepteurs α et β -adrénérgiques n'avaient donc pas la même répartition pour toutes les mesures, et en aucune façon cette répartition ne reflétait celle d'une jument gestante. Cependant, les auteurs déconseillent de les administrer en cas de gestation (Schatzmann U., Josseck H, Stauffer J.L., Goossens L., 1994).

Une autre étude portant sur dix juments pleines à qui on a administré régulièrement de la détomidine pendant plusieurs mois a conclu à un seul avortement sur les dix juments, ce qui n'est pas significatif, le taux d'avortements spontanés chez la jument étant évalué entre 8 et 15% (Katila T, Oijala M., 1988). Des injections répétées de détomidine à 0,015 mg/kg sur 11 juments en fin de gestation n'ont pas eu de conséquences cliniques sur la suite de la gestation (Luukkanen L., Katila T., Koskinen E., 1997).

Enfin, une dernière étude effectuée sur 6 juments en fin de gestation consistant en la mesure de l'activité électrique de l'utérus après administration de différentes doses (20, 40 et 60 µg/kg) de détomidine. Chaque jument a reçu au total 11 administrations de détomidine et aucun avortement ni naissance prématurée n'a été constaté. Les auteurs ont observé une diminution de l'activité électrique de l'utérus pendant plus de 60 minutes pour les doses de 20 et 40 µg/kg et la dose de 60 µg/kg n'a eu aucun effet sur l'activité électrique, alors que la même étude réalisée chez la vache en fin de gestation a montré au contraire une augmentation de l'activité électrique utérine suite à ces administrations. Les auteurs en concluent donc que la détomidine n'a pas d'effet abortif chez la jument (Jedruch J., Gajewski Z., Kuussaari J., 1989).

Cliniquement, les α_2 -agonistes ont été administrés à plusieurs espèces à tous les stades de gestation et n'ont pas pu être définitivement associés avec une augmentation de l'incidence des complications obstétricales (Greene S.A., Thurmon J.C., 1988). Toutes ces études portant sur de faibles effectifs, elles prouvent seulement que les α_2 -agonistes n'ont pas un effet abortif systématique. A plus grande ampleur, aucun des deux centres de pharmacovigilance vétérinaire français, recueillant les informations d'éventuels effets indésirables de préparations vétérinaires depuis 1976, n'a été saisi pour avortement ou naissance prématurée suite à l'administration d'un α_2 -agoniste à une jument.

Il existe pourtant vraisemblablement des anecdotes rapportant des naissances prématurées ou des avortements suite à leur utilisation, surtout chez les bovins, et pour cette raison les laboratoires recommandent de ne pas les administrer dans le dernier mois de gestation. Le praticien agit alors hors AMM lorsqu'il administre un α_2 -agoniste à une jument dans le dernier mois de gestation. D'autre part, outre leur effet abortif discutable, les α_2 -agonistes sont connus pour réduire le flux sanguin utérin.

L'adrénaline est active surtout sur les récepteurs α_1 et α_2 ; elle ne provoque pas de contractions utérines sauf en tout début et en toute fin de gestation lorsque les récepteurs α sont présents sur la musculature de l'utérus, mais elle est active sur les récepteurs vasculaires

entraînant une vasoconstriction du territoire utérin. Il faut donc à tout prix limiter le stress de la jument et surtout apporter une analgésie suffisante pour éviter une libération de catécholamines endogènes. Par contre, la dobutamine, qui est un sympathomimétique catécholaminergique de synthèse, a une action essentiellement β_1 et β_2 et quasiment pas α . Elle n'induit donc ni contractions utérines ni vasoconstriction du lit utéro-placentaire (Gueugniaud P.Y., Macabeo C., Ruiz J., Zeghari M., 2001).

Il a été montré que chez des juments non gestantes, l'administration d'anti-inflammatoires non stéroïdiens comme la phénylbutazone entraînait une diminution de la motilité utérine. Mais les effets d'un traitement prolongé aux AINS sur des juments gestantes restent inconnus (White, Moore, 1998).

En cas de doute, il serait intéressant de pouvoir disposer de tocographes utérins, qui mesurent l'intensité des contractions utérines par l'intermédiaire de capteurs externes, comme il existe déjà depuis longtemps en pathologie humaine. Aucun article ne renseigne sur l'existence de tels appareils adaptés à la jument.

Afin de prévenir une augmentation du tonus utérin, de nombreux praticiens administrent systématiquement aux juments pleines hospitalisées des progestatifs. En théorie, ceci permet de maintenir l'utérus sous imprégnation progestéronique et donc d'éviter des modifications de la répartition des différents récepteurs. Un tel traitement peut s'avérer utile lorsque l'état général de la jument est altéré et que l'on est à moins de 90 jours de gestation. La durée optimale du traitement est difficile à établir et l'efficacité même du traitement est inconnue. En général, le traitement, souvent de l'altrénogest par voie orale, est administré jusqu'au retour dans un environnement familial. Si les concentrations plasmatiques en progestagènes sont normales, ce traitement est inutile, mais reste quand même très largement utilisé en raison des effets bénéfiques supposés sur l'utérus (White N.A., Moore J.N., 1998). De toute façon, ces effets, s'ils existent, ne peuvent s'établir que dans le cas d'un traitement à relativement long terme.

Au cours de l'anesthésie, il existe d'autres moyens de prévenir ou de faire cesser des contractions utérines. Le clenbutérol, par exemple, est un agoniste des récepteurs β -adrénergiques, qui induit une relaxation utérine chez les juments gestantes et il a été suggéré de l'employer lorsque la gestation est menacée. Cependant, bien que le clenbutérol fasse partie de la classe des tocolytiques, son administration à des juments gestantes en colique n'a pas diminué le nombre d'avortements (White N.A., Moore J.N., 1998). En anesthésie humaine, on utilise le salbutamol qui est également un β_2 -mimétique, et qui induit un relâchement des fibres lisses utérines (Benhamou D., 2001).

Lors de césarienne, il est préférable que la motilité utérine soit peu altérée et que les contractions reprennent le plus tôt possibles afin d'éviter l'apparition d'une métrite. Il est alors préconisé d'administrer à la jument de l'ocytocine pour accentuer les contractions. Tous les anesthésiques halogénés abolissent l'activité et le tonus utérins, et d'autre part inhibent la réponse aux ocytociques. Il est donc conseillé d'attendre que l'anesthésique soit éliminé en grande partie avant d'effectuer l'injection d'ocytocine ou bien d'en augmenter la dose (jusqu'à 50 à 80 UI) mais au risque de voir apparaître des signes de colique (Steib A., Bauer C., 1998).

Ainsi, la plupart des agents anesthésiques n'augmentent pas la tonicité utérine et leur utilisation n'est pas directement associée à un nombre accru d'avortements. De même, la dobutamine, largement utilisée en anesthésie équine, est sans effet sur l'utérus. Par contre, les catécholamines endogènes libérées en cas de stress ou de douleur peuvent, plus que les anesthésiques eux-mêmes, induire une vasoconstriction utérine.

2.4. Etude des risques encourus par le fœtus liés aux effets de l'anesthésie sur l'organisme maternel.

2.4.1. Risques induits par les effets cardio-respiratoires de l'anesthésie sur la jument.

2.4.1.1. Conséquences sur le fœtus d'une dépression cardio-respiratoire de la jument.

Aucune information n'est disponible sur la sensibilité de l'embryon à ces effets avant la mise en place du placenta, c'est-à-dire avant le 100^e jour de gestation chez la jument. Jusqu'à ce stade, l'embryon puise ses nutriments dans le lait utérin, mais aucune donnée ne renseigne sur les besoins de l'embryon en oxygène : prélève-t-il l'oxygène à partir de l'oxygène dissous dans les sécrétions utérines, ou bien réalise-t-il, jusqu'à ce que le placenta soit fonctionnel, un métabolisme anaérobie ? Ce manque d'information est d'autant plus regrettable que c'est dans ces premiers mois de gestation que s'effectue l'organogenèse et donc que l'embryon est le plus sensible à une carence quelconque. Nous verrons donc

l'impact des modifications cardiovasculaires liées à l'anesthésie essentiellement sur le fœtus, c'est-à-dire à partir d'environ 4 mois de gestation.

Pour le fœtus, la principale exigence est l'apport de suffisamment d'oxygène pour satisfaire ses besoins. Or, ces apports sont modulés par le fonctionnement des systèmes cardiovasculaire et respiratoire maternels, qui sont de loin les plus perturbés lors de l'anesthésie. De plus, cette fonction cardio-respiratoire est déjà largement modifiée par l'état de gestation comme il a été vu précédemment : le volume plasmatique total est accru mais sans augmentation de synthèse d'hémoglobine, d'où une anémie de dilution ; le débit cardiaque est augmenté, la résistance vasculaire périphérique diminuée ; la capacité résiduelle fonctionnelle est réduite suite à la compression des poumons par l'utérus gravide.

2.4.1.1.1. Répercussions sur la perfusion utérine.

En fin de gestation, la vascularisation utérine se trouve en vasodilatation maximale avec peu ou pas de possibilité de dilatation supplémentaire. Le débit utéroplacentaire ne peut donc plus s'autoréguler et est directement proportionnel à la pression artérielle utérine et inversement proportionnel à la résistance vasculaire utérine et à la pression veineuse utérine.

| Diminution de la pression artérielle utérine | Augmentation de la pression veineuse utérine | Augmentation des résistances vasculaires utérines |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> - Compression aortocave - Hypovolémie - Hémorragie - Bloc sympathique - Drogues hypotensives | <ul style="list-style-type: none"> - Contraction utérine - Hypertonie utérine (ocytocine) - Hypertonie des muscles squelettiques (convulsions) | <ul style="list-style-type: none"> - Hypertension artérielle - Vasoconstricteurs endogènes : catécholamines (stress, douleur) - Vasopressine (réponse à l'hypovolémie) - Vasoconstricteurs exogènes (adrénaline, phényléphrine) |

Tableau 8 : Facteurs affectant le débit sanguin utéroplacentaire. D'après Dailland P., 2003.

Ainsi, une hypovolémie, une compression aortocave, une hypotension iatrogène, les contractions utérines, les vasoconstricteurs endogènes et exogènes ou une hypertension artérielle, affectent le débit utéroplacentaire (Dailland P., 2003).

Ce flux sanguin se répartit entre le placenta (70 à 90%) et le myomètre (10 à 30%) (Edouard D, 1995). La réduction de la perfusion utérine peut avoir de graves répercussions sur le fœtus étant donné qu'elle assure l'apport de nutriments et d'oxygène au fœtus (Taylor P.M., 1997). Plus que l'intensité de la chute de débit utéro-placentaire, c'est la durée de l'hypoperfusion qui constitue le principal facteur de gravité.

L'étude de Silver et Comline en 1975, a permis de comparer la différence de flux utérin chez des juments conscientes et des juments anesthésiées à l'halothane, et de même chez des vaches.

| Espèce | | Nombre d'animaux | Flux sanguin (ml/kg /min) | |
|---------|--------------|------------------|-------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|
| | | | Utérin (Par kg d'utérus et de tissu et de tissu, y compris le fœtus) | Ombilical (par kg de fœtus) |
| Juments | Conscientes | 4 | 315 ± 14 | 171 ± 21 |
| | Anesthésiées | 6 | 295 ± 22 | 113 ± 6 |
| Vaches | Conscientes | 7 | 312 ± 20 | 232 ± 12 |
| | Anesthésiées | 3 | 290 | 184 |

Tableau 9 : Flux sanguins ombilical et utérin chez des juments et des vaches conscientes et anesthésiées. D'après Silver M. et Comline R.S., 1975.

Le flux sanguin est exprimé ici en terme de débit sanguin rapporté au poids de l'utérus plus celui du fœtus pour le flux utérin, ou seulement au poids du fœtus pour le flux ombilical. Le flux sanguin ombilical est par nature plus faible chez les équins que chez les bovins, en raison d'une résistance vasculaire ombilicale supérieure chez le cheval. Lors de l'anesthésie, on observe une importante chute du flux sanguin ombilical chez les juments : par rapport aux juments conscientes, le flux sanguin ombilical des juments anesthésiées chute de 34%, alors que chez les vaches, cette baisse n'est que de 20%. Le flux utérin ombilical est donc fortement modifié chez les juments lors de l'anesthésie, ce qui prédisposerait le fœtus équin à une mauvaise oxygénation (Silver M., Comline R.S., 1975) : en effet, une diminution du flux sanguin utérin, quelle qu'en soit la cause, réduit la perfusion placentaire et conduit à une détresse fœtale. Cette réduction du flux sanguin lors de l'anesthésie s'explique par la baisse du débit cardiaque ou par l'apparition d'une hypotension, fréquentes en anesthésie, surtout chez le cheval.

Il est donc primordial au cours de l'anesthésie de la jument de maintenir une pression artérielle élevée, pour assurer la perfusion utérine comme on l'a vu mais aussi pour éviter l'apparition de myopathies post-anesthésiques ; Taylor et Silver sont parvenu à prévenir une éventuelle hypotension sur leurs ponettes gravides en perfusant abondamment avec des solutés isotoniques. Ils n'ont pas employé dans leur protocole anesthésique d'inotropes tels que la dobutamine, malgré leur utilisation régulière en anesthésie équine, car leurs effets sur l'utérus gravide n'étaient d'après eux pas connus (Taylor P.M., Silver M., Fowden A.L., 1992). Santchi et al l'ont utilisé lors de chirurgies de colique de juments gestantes : 36 poulains sur 45 sont nés en parfaite santé malgré l'administration de dobutamine, qui ne semble donc pas présenter de danger pour le fœtus ; cependant, la dose de dobutamine administrée n'est pas indiquée et d'autre part, l'emploi de dobutamine n'a pas empêché l'apparition d'hypotension (pression de l'artère faciale inférieure à 70 mmHg) au cours de ces anesthésies (Santchi E.M., Slone D.E., Gronwall R., Juzwiak J.S., Moll H.D., 1991).

L'hypotension peut être évitée en perfusant et au besoin en administrant des substances cardio-vasoactives. La thérapeutique liquidienne doit être mise en place le plus tôt possible et si l'état de la jument le permet, il est conseiller de la réhydrater avant l'induction. Il est possible de poser un second cathéter jugulaire pour augmenter le débit de perfusion. Les agents cardio-vasoactifs utilisés pour traiter les défaillances cardio-circulatoires agissent soit en augmentant le volume d'éjection systolique, soit en renforçant les résistances vasculaires ; quelque soit leur mode d'action, ils permettent de rétablir une pression artérielle systémique compatible avec une perfusion tissulaire satisfaisante. Les médicaments cardio-vasoactifs sont classés selon leur mode d'action en inodilatateurs si leur action principale est l'amélioration de la performance ventriculaire, et en inoconstricteurs si leur action principale est une augmentation des résistances vasculaires périphériques. Dans le groupe des inoconstricteurs, on trouve essentiellement l'adrénaline, la noradrénaline et la dopamine. Toutes ces molécules ont un effet α -agoniste puissant et provoque une vasoconstriction périphérique qui peut altérer la perfusion du lit utéro-placentaire. Lorsqu'il s'agit d'une jument en gestation, il faut donc leur préférer les agents du groupe des inodilatateurs, tels que la dobutamine, la dopexamine et l'éphédrine, qui ont surtout une action β -agoniste (Gueuniaud P.Y., Macabeo C., Ruiz J., Zeghari M., 2001). L'éphédrine est la plus utilisée chez la femme enceinte. Il a été montré chez la brebis qu'elle préservait le flux sanguin utérin. La réponse aux thérapeutiques vasopressives est diminuée en cas de gestation, c'est pourquoi chez la femme, il est

recommandé d'en augmenter les posologies (Edouard D., 1995 ; Hodgson D.S., Dunlop C.I., 1990). Bien que les effets de la dopamine et de la dobutamine sur la résistance vasculaire utérine ne sont pas connus chez la jument, il est tout de même recommandé de les administrer qu'à des doses modérées (inférieures à 5 µg/kg/min IV), en raison de leur effet sur le débit cardiaque (Hodgson D.S., Dunlop C.I., 1990).

| | $\alpha 1$ | $\alpha 2$ | $\beta 1$ | $\beta 2$ |
|---------------|------------|------------|-----------|-----------|
| Adrénaline | +++ | +++ | ++ | +++ |
| Noradrénaline | +++ | +++ | ++ | + |
| Dopamine | ++ | ++ | ++ | + |
| Dobutamine | + | 0 | +++ | ++ |
| Dopexamine | 0 | 0 | + | +++ |

Tableau 10 : Récapitulatif des effets des catécholamines sur les récepteurs adrénergiques. D'après Gueugniaud et al, 2001.

Enfin, il est montré qu'en cas d'alcalose maternelle due à une hypocapnie (fréquente lors de ventilation contrôlée), le débit utéroplacentaire est diminué.

2.4.1.1.2. Répercussions sur le transfert des gaz à travers le placenta.

Il a été vu précédemment que le transfert des gaz à travers le placenta était très efficace chez la jument, que le sang fœtal n'avait pas plus d'affinité pour l'oxygène que n'en a le sang maternel, et que le degré d'oxygénation du fœtus était très étroitement liée à la teneur en O₂ du sang utérin. Ainsi, une hypoxie maternelle entraîne immédiatement une diminution de la teneur en oxygène dans la veine ombilicale (Silver M., Comline R.S., 1975), et cette hypoxie fœtale peut affecter le développement et la croissance fœtale (Silver M, 1984 ; Edouard D., 1995) ou même aboutir à un avortement.

Santchi et al ont étudié rétrospectivement le devenir des poulains de 45 juments gravides ayant été opérées de coliques en fonction du stade de gestation, de la durée de l'anesthésie, et de l'apparition pendant l'anesthésie d'une hypoxie (PaO₂ régulièrement inférieure à 80 mmHg) ou d'une hypotension (pression artérielle inférieure à 70 mmHg pendant la majeure partie de l'anesthésie). Les résultats montrent que le taux de poulains

vivants (36 poulains vivants sur 45 juments gravides, soit un taux de 80%) est indépendant du stade de gestation et de la durée de l'anesthésie. A priori, l'hypoxie ou l'hypotension ne semblent pas influencer la survie du fœtus : sur les 9 juments qui ont avorté, 4 étaient hypoxiques, 2 étaient hypotendues et les 3 autres n'ont montré aucune hypoxie et aucune hypotension ; parmi les 36 autres juments qui ont mis bas un poulain viable, 8 étaient hypoxiques et hypotendues, 5 étaient seulement hypoxiques et 11 étaient seulement hypotendues.

| | Juments ayant avorté (9) | | Juments ayant mis bas un poulain viable (36) | |
|------------------------|--------------------------|-------------|----------------------------------------------|-------------|
| | Nombre | Pourcentage | Nombre | Pourcentage |
| Hypoxie | 4 | 44,4% | 5 | 13,9% |
| Hypotension | 2 | 22,2% | 11 | 30,6% |
| Hypoxie et hypotension | 0 | 0% | 8 | 22,2% |
| Total | 6 | 66,6% | 24 | 66,7% |

Tableau 11 : Nombre de cas d'hypoxie et/ou d'hypotension lors d'anesthésie parmi les juments qui ont avorté et celles qui ont mis bas un poulain viable. D'après Santchi et al, 1991.

On constate la même proportion de dépressions cardiorespiratoires dans les deux groupes de juments. Par contre, si on ne considère que les juments en fin de gestation (plus de 270 jours de gestation), il existe un lien entre la survenue d'une hypoxie et le risque d'avortement.

| Stade de gestation (en nombre de jours) | Hypoxie | Hypotension | Durée de l'anesthésie (en minutes) | Survie du poulain |
|--------------------------------------------|---------|-------------|---------------------------------------|----------------------|
| 272 | – | + | 150 | + |
| 285 | – | – | 80 | + |
| 299 | + | – | 120 | – |
| 310 | + | – | 160 | – |
| 316 | + | + | 140 | – |
| 325 | – | – | 80 | + |
| 330 | + | + | 180 | – |
| 336 | – | – | 70 | + |

Tableau 12 : Taux de survie du fœtus en fonction de l'apparition d'une hypoxie, d'une hypotension et de la durée de l'anesthésie chez des juments en fin de gestation. D'après Santchi et al, 1991.

Les 4 juments en fin de gestation qui ont avorté ont été hypoxiques pendant l'anesthésie. D'autre part, chez ces 4 juments, l'anesthésie a duré plus de 2 heures ; une hypoxie prolongée en fin de gestation compromet donc sérieusement la survie du fœtus (Santchi E.M., Slone D.E., Gronwall R., Juzwiak, J.S., Moll H.D., 1991). La même étude rétrospective effectuée en Allemagne par Boening et al en 1993 confirme ces résultats. 34 juments ont été opérées de colique et 7 ont avorté ; sur ces 7, 3 étaient hypoxiques pendant l'anesthésie et étaient à plus de 300 jours de gestation (Boening K.J., Leendertse I.P., 1993).

L'hypoxie doit donc absolument être évitée ; pour cela, il paraît indispensable de placer la jument sous oxygène. Dans l'expérience de Taylor et al, les juments gravides ont été placées sous ventilation assistée avec un taux d'oxygène inhalé allant de 20 à 100%, ce qui a permis de maintenir une PaO₂ entre 100 et 150 mmHg et aucune hypoxie ni acidose n'ont été constatées (Taylor P.M., Silver M., Fowden A.L., 1992).

L'altération du transfert des gaz pendant l'anesthésie, peut créer également une hypercapnie fœtale plus ou moins importante. Il s'en suit alors une acidose fœtale, non seulement d'origine respiratoire, mais aussi métabolique, puisque la concentration plasmatique de l'acide lactique est élevée. Au contraire, chez la mère, l'augmentation de la lactatémie ne se traduit pas par une baisse du pH plasmatique, ce qui indique que cette acidose est compensée. L'acidose fœtale perdure longtemps après le réveil, ce qui montre que les lactates passent très mal la barrière placentaire, ils s'accumulent chez le fœtus qui a du mal à s'en débarrasser (Taylor P.M., Silver M., Fowden A.L., 1992). L'acidose fœtale a également

pour effet d'exercer un trapping ionique qui a pour conséquence une accumulation sur le versant fœtal des produits basiques, tels que les opioïdes ou les anesthésiques locaux, avec un risque de toxicité accru (Benhamou D., 2001).

2.4.1.2. Ampleur des conséquences des effets de l'anesthésie de la mère sur le fœtus en fonction de l'agent anesthésique utilisé.

Le sang veineux ombilical est le sang qui vient de circuler dans le placenta et qui est donc le plus chargée en oxygène et le moins chargé en dioxyde de carbone. La pression partielle en O₂ de ce sang veineux représente le degré d'oxygénation du fœtus. D'après les mesures de Taylor et de Hall, il existe des différences significatives de teneur en O₂ du sang ombilical veineux en fonction de l'agent anesthésique.

| Anesthésiques | Sang veineux ombilical | | | Sang artériel ombilical | | |
|---------------|------------------------|---------------------------|----------------------------|-------------------------|---------------------------|----------------------------|
| | pH | PO ₂ (mmHg) | PCO ₂ (mmHg) | pH | PO ₂ (mmHg) | PCO ₂ (mmHg) |
| Halothane | 7,32 ± 0,01 | 36 ± 3 | 50 ± 1 | 7,25 ± 0,01 | 21 ± 2 | 61 ± 2 |
| GKD | 7,34 ± 0,01 | 45 ± 2 | 50 ± 2 | 7,29 ± 0,01 | 28 ± 1 | 62 ± 3 |
| Propofol | 7,35 ± 0,01 | 51 ± 2 | 52 ± 1 | 7,29 ± 0,01 | 26 ± 1 | 65 ± 2 |

Tableau 13 : Mesure de pression des gaz sanguins des veines et artères ombilicales de ponettes gravides, anesthésiées avec de l'halothane, avec une perfusion de guaifenesin-kétamine-détomidine ou avec une perfusion de propofol (Hall, Clarke, 1991 ; Taylor P.M., Silver M., 1992).

D'après cette étude, l'halothane procure la moins bonne oxygénation fœtale, alors que les anesthésiques injectables en perfusion offrent une meilleure oxygénation du fœtus. En fait, l'oxygénation du fœtus est intimement liée chez la jument au débit utéroplacentaire, qui lui-même est lié à la pression artérielle. Donc plus l'hypotension engendrée par l'anesthésie est grande, moins l'oxygénation fœtale est efficace. C'est pourquoi les anesthésiques halogénés, les barbituriques, les α₂-agonistes et l'acépromazine sont les agents anesthésiques dont les effets sur l'organisme maternel ont le plus de répercussions sur l'oxygénation fœtale.

2.4.2. Conséquences pour le fœtus de la qualité du réveil de la jument.

Le réveil est particulièrement périlleux chez le cheval, et encore plus quand il s'agit d'une jument gestante. Le premier élément est le risque de survenue d'une hypoxie fœtale. Les effets secondaires des anesthésiques, notamment les dépressions cardiovasculaire et respiratoire, perdurent tant que la jument n'est pas complètement réveillée. Il faut donc continuer à surveiller la jument et à l'oxygéner le plus longtemps possible, pour toutes les raisons évoquées plus haut. En théorie, le réveil doit être le plus rapide possible de façon à ce que le retour à une homéostasie maternelle physiologique soit le plus précoce possible, mais chez le cheval, il est très important que le réveil soit très calme et que l'animal ne tente de se lever que lorsqu'il est bien réveillé. L'utilisation d'un sédatif au moment du réveil peut alors être utile si le comportement de la jument le justifie, mais le fœtus est alors exposé à un risque d'hypoperfusion dû aux effets cardiovasodépresseurs des drogues.

Nous avons également vu que plus la gestation avance, plus la paroi utérine s'amincit et est susceptible de se déchirer. Le relever d'une jument gestante doit donc impérativement être assisté par du personnel compétent, par exemple par l'intermédiaire de longues fixées au licol et à la queue.

2.4.3. Conséquences pour le fœtus des effets du stress de la jument.

Le stress associé à une intervention chirurgicale a plusieurs causes, qui sont pour l'essentiel l'anxiété, la douleur et le jeûne. Il faut donc autant que possible éviter la survenue de ces trois éléments.

La conséquence du stress est une décharge de catécholamines qui a de nombreuses répercussions sur l'organisme. D'une part les catécholamines entraînent une vasoconstriction des viscères abdominaux dont l'utérus et ont donc un effet direct sur le débit sanguin utéroplacentaire. D'autre part, ces catécholamines provoquent la libération d'autres facteurs, parmi lesquels le cortisol et l'insuline, mais également les prostaglandines, responsables de la lutéolyse et donc néfastes en cas de gestation, et pouvant même provoquer des avortements surtout en début de gestation. En effet, une étude rétrospective a été effectuée sur 115 juments en colique nécessitant soin chirurgical ou médical ; dans tous les cas, un jeûne plus ou moins

long a été constaté. Les 14 juments qui ont avorté avaient subi un jeûne entre 10 et 74 heures mais 10 d'entre elles avaient subi un jeûne supérieur à 30 heures. Or en cas de gestation l'importante demande en glucose du fœtus est satisfaite par la réduction au minimum de l'utilisation du glucose par l'organisme maternel, et un jeûne de plus de 30 heures provoque une hypoglycémie induite par une décharge d'insuline, une hyperlipémie et une production accrue de prostaglandines utérines (Boening K.J., Leendertse I.P., 1993). Certains auteurs recommandent donc d'administrer des anti-inflammatoires non stéroïdiens qui inhibent la formation de prostaglandines (Taylor P.M., Silver M., Fowden A.L., 1992). Cependant, les AINS doivent être utilisées avec précaution sur les femelles gestantes en raison de leur effet tératogène (Fardet L., Nizard J., Genereau T., 2002).

Enfin, les catécholamines induisent également une hyperventilation pouvant être à l'origine d'une hypocapnie et donc d'une alcalose, qui engendre une vasoconstriction utérine et altère donc la perfusion placentaire (Dailland P., 2003).

Le stress de la jument a donc des effets indirects sur le fœtus par l'intermédiaire d'une baisse de la perfusion placentaire ou de la présence de facteurs lutéolytiques. Par contre, il est difficile de juger du degré de stress du fœtus lui-même lors de l'anesthésie. Aucune modification de la cortisolémie fœtale n'est détectable alors que chez la mère, la cortisolémie s'accroît considérablement. Ceci montre, d'une part que le fœtus n'augmente pas sa synthèse de cortisol pendant l'anesthésie, et d'autre part que le placenta est imperméable à ce stéroïde. En fait, des mesures ont montré que la concentration d'ACTH s'élevait considérablement dans le plasma fœtal pendant la chirurgie, mais sans stimuler aucune production de cortisol puisque la maturation de l'axe hypophysio-surrénalien est très tardive chez le fœtus équin (Taylor P.M., Silver M., Fowden A.L., 1992).

2.4.4. Conséquences pour le fœtus des variations de température corporelle de la jument lors de l'anesthésie.

Les variations de température de l'organisme maternel pendant la gestation peuvent causer des anomalies du développement du fœtus. Par exemple, une hyperthermie de 2 ou 3 degrés Celsius pendant une partie de la journée au cours de la gestation chez la brebis entraîne l'apparition de micro encéphales et des retards de croissance (Roberts S.J., 1986). Or, une

anesthésie générale déprime la fonction de thermorégulation, il faut donc prendre des précautions en cas de gestation pour garantir au mieux le bon développement du fœtus.

Pendant l'anesthésie, la thermorégulation est inhibée et une hypothermie apparaît. Tout d'abord, les anesthésiques, et surtout les halogénés, dépriment profondément les mécanismes de régulation thermique situés dans l'hypothalamus pour l'essentiel, et modifient les seuils d'apparition des réponses, au froid comme au chaud, les éloignant de 37,5°C. D'autre part, les mécanismes effecteurs permettant de rétablir la température physiologique lors d'une variation, tels que le frissonnement, la vasoconstriction ou la vasodilatation cutanées ou la sudation, sont aussi altérés par l'anesthésie. En général, les anesthésiques induisent une vasodilatation qui entraîne une redistribution de chaleur du centre de l'organisme vers la périphérie (Lienhart A., Just B., 1995).

Cependant, en plus des effets directs des anesthésiques sur la thermorégulation, d'autres facteurs expliquent la déperdition excessive de chaleur par l'organisme anesthésié. Le premier de ces facteurs est l'immobilité car en temps normal, au repos, les muscles squelettiques représentent 20% de l'énergie calorique apportée par l'ensemble du métabolisme de base, et sous anesthésie générale, le frissonnement n'est pas possible. De plus, les pertes de chaleur sont considérables, par voie cutanée ou lorsque l'abdomen est largement ouvert. La perfusion de liquides froids et l'inhalation de gaz froids et secs sont également des facteurs importants intervenants dans l'apparition de l'hypothermie.

Au réveil, la réponse thermorégulatrice associe frisson, vasoconstriction et hyper sécrétion de catécholamines. Tout ceci augmente la consommation d'oxygène et s'accompagne d'une hypoxie, d'une augmentation de débit cardiaque et de ventilation, d'une tachycardie et d'une hypertension artérielle (Lienhart A., Just B., 1995).

Les chevaux adultes sont peu sujets à l'hypothermie pendant l'anesthésie en raison de leur masse corporelle, néanmoins une légère hypothermie peut survenir lors de chirurgie abdominale ou de longue durée. Pour minimiser l'hypothermie, il faut limiter les pertes, anesthésier dans un milieu tempéré et sans courant d'air, réchauffer les fluides de perfusion, humidifier les viscères abdominaux avec des fluides chauds en cas de chirurgie abdominale, puis avant le réveil sécher la peau de l'animal et le couvrir avec une couverture (Lienhart A., Deriaz H., 1995).

3. PROPOSITION D'UN PROTOCOLE POUR L'ANESTHESIE D'UNE JUMENT EN GESTATION.

Il n'existe sans doute pas de protocole idéal pour l'anesthésie d'une jument gestante. L'élément primordial dans le choix de ce protocole est de minimiser l'action dépressive des fonctions cardiovasculaire et respiratoire, tout en assurant une induction et un réveil calmes, et en veillant à ce que l'analgésie soit suffisante pour éviter les effets néfastes de la douleur et du stress. De nombreux protocoles cités dans la littérature, parfois très différents les uns par rapport aux autres, se sont révélés être dans la pratique très satisfaisants sur de tels animaux. En prenant en considération les effets des drogues anesthésiques étudiées précédemment et d'après les connaissances actuelles en anesthésie équine, nous avons établi un protocole anesthésique adapté aux caractéristiques physiologiques d'une jument en gestation.

Tout d'abord, rappelons que le cheval est une espèce difficile à anesthésier, pour lequel les complications sont fréquentes et souvent sérieuses. Contrairement aux autres espèces d'animaux domestiques, des dispositions importantes sont donc d'emblée mises en place, quelque soit l'état général ou le statut physiologique du cheval à anesthésier. Ainsi, pour toute anesthésie d'une durée supérieure à 30 ou 40 minutes, une anesthésie gazeuse est effectuée, et un monitoring minimal réalisé. C'est pour cette raison que les recommandations en cas de gestation sont peu différentes du cas général chez le cheval.

En ce qui concerne la **prémédication**, indispensable pour assurer une induction sans heurt, le choix est relativement restreint puisque seuls les phénotiazines et les α_2 -agonistes procurent une sédation adéquate. Ces deux familles provoquent une dépression cardio-respiratoire marquée, mais les α_2 -agonistes ont l'avantage par rapport à l'acépromazine d'être de courte durée d'action. L'inconvénient des α_2 -agonistes est l'incertitude qui persiste en ce qui concerne leur effet sur l'utérus, surtout pour la xylazine, et il est délicat de conseiller leur utilisation sans étude préalable démontrant leur innocuité. Cependant la plupart des protocoles proposés incluent l'administration d' α_2 -agonistes (De Nève C., Blais D., 1996). Pour limiter les effets dépressifs de ces derniers en réduisant leur posologie, il nous paraît nécessaire de les associer au butorphanol, dans le but de combiner l'effet sédatif des α_2 -agonistes à l'effet analgésique du butorphanol. Une administration de **10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de détomidine associée à 0,01**

mg/kg de butorphanol est un bon compromis pour la prémédication d'une jument en gestation, tant qu'il n'a pas été démontré que la détomidine ait d'effet abortif.

L'agent d'**induction** le mieux approprié est sans doute la **kétamine**, à 2 mg/kg associée à du **diazépam** à 0,03 mg/kg ; l'innocuité fœtale du diazépam n'étant pas définitivement établie, celui-ci peut être remplacé en début de gestation par du **guaifénésin** à 80 mg/kg. Ces associations, outre leur faible coût, ont l'avantage d'avoir largement été utilisées chez le cheval, de procurer une induction de bonne qualité, et surtout d'avoir pour effet de rétablir les paramètres cardiorespiratoires à un niveau satisfaisant (Hodgson D.S., Dunlop C.I., 1990).

L'**entretien** doit être effectué à l'**halothane** ou à l'**isoflurane**, ce dernier n'ayant pas montré de supériorité significative, sauf en cas de césarienne. En cas d'intervention de courte durée (moins de 40 minutes), il est également possible d'employer une perfusion d'un mélange type « **triple drip** » constitué d'un α_2 -agoniste, de kétamine et de guaifénésin. Le « triple drip » est constitué d'une solution de 500 mL de dextrose 5% dans laquelle on met 500 g de guaifénésin, 1 g de kétamine et au choix 500 mg de xylazine, 10 mg de détomidine ou 40 mg de romifidine. Quelque soit l'agent d'entretien retenu, il est impératif d'**oxygéner** la jument par l'intermédiaire d'une intubation oro-trachéale.

Enfin d'autres techniques, telles que l'utilisation de curares ou l'anesthésie balancée devraient présenter un intérêt particulier pour l'anesthésie de juments en gestation car elles permettraient de réduire la profondeur de l'anesthésie, mais elles restent encore très peu utilisées à l'heure actuelle en pratique vétérinaire.

4. MONITORAGE DE L'ANESTHÉSIE DE LA JUMENT EN GESTATION.

4.1. Monitoring des paramètres maternels.

Afin de pouvoir surveiller les paramètres vitaux maternels, il est essentiel de disposer de données de bases sur l'animal vigile. C'est ce qu'apporte l'examen préanesthésique. Une auscultation minimale est indispensable, même en cas d'urgence. Il permet en outre à l'anesthésiste de détecter une fonction défaillante et d'orienter plus précisément le monitoring sur cette fonction. Il ne faut également pas oublier lors de cet examen de peser la jument si c'est possible afin d'ajuster au plus près les posologies.

Durant toute intervention chirurgicale chez une femelle gestante, la possibilité de survenue d'une souffrance fœtale aiguë doit rester présente dans l'esprit de l'anesthésiste. La souffrance fœtale aiguë est la traduction clinique de l'hypoxie fœtale. Les éléments dont dépend l'oxygénation fœtale sont la PaO₂ maternelle et le débit de perfusion placentaire. Ce sont des altérations de ces paramètres maternels qui doivent être redoutés car ce sont eux, plus que le type d'agent anesthésique utilisé, qui sont à l'origine de complications fœtales graves. Le monitoring peropératoire de la jument en gestation doit par conséquent permettre le dépistage de l'hypoxie, de l'hypotension artérielle et des variations éventuelles de la PaCO₂ maternelle. Les paramètres maternels à surveiller sont donc la profondeur de l'anesthésie, l'activité cardiaque et respiratoire, la pression artérielle moyenne, la PaO₂, et la PaCO₂. En cas d'intervention longue ou de chirurgie abdominale, il est préférable de surveiller également la température.

Pour une jument gestante, l'anesthésie doit être la plus légère possible pour minimiser les effets secondaires sur la jument et son fœtus, mais suffisamment profonde pour permettre le geste chirurgical. On évalue la **profondeur de l'anesthésie** par l'examen des signes oculaires : le réflexe palpébral diminue dès les premiers stades anesthésiques, par contre le réflexe cornéen se maintient plus longtemps. Le globe oculaire bascule de la position centrale à la position rostro-ventrale lorsque l'anesthésie passe du stade léger à modéré, puis repasse à une position centrale pour une anesthésie plus profonde. Le nystagmus apparaît lors

d'anesthésie très légère. Il faut se méfier des effets de certains anesthésiques : tous ces éléments se vérifient en cas d'anesthésie gazeuse, par contre, la kétamine ne provoque pas de basculement du globe et maintient un réflexe palpébrale marqué. La relaxation musculaire n'est pas un bon paramètre pour évaluer la profondeur de l'anesthésie chez le cheval car elle est difficile à évaluer et très dépendante du protocole anesthésique utilisé. De même, la fréquence cardiaque est un mauvais indicateur de la profondeur de l'anesthésie chez le cheval. Par contre, une variation soudaine de la fréquence doit être immédiatement investiguée : une bradycardie peut être due à une stimulation vagale liée aux manipulations du chirurgien, et une tachycardie est souvent le résultat d'une administration trop importante d'agents inotropes (Auer J.A., 1992). Ainsi, dans l'idéal l'anesthésiste doit garder la jument dans un plan où il n'y a pas de nystagmus, où le réflexe palpébral a disparu mais le réflexe cornéen doit persister.

L'**électrocardiogramme** (ECG) permet de surveiller l'activité cardiaque, la fréquence cardiaque, le rythme et de détecter des anomalies telles que des blocs ou des fibrillations. En fait, l'ECG peut apparaître normal même lorsque la fonction mécanique du cœur est totalement inadéquate. L'ECG ne peut donc pas être utilisé seul comme indicateur de la condition du cheval anesthésié (Auer J.A., 1992).

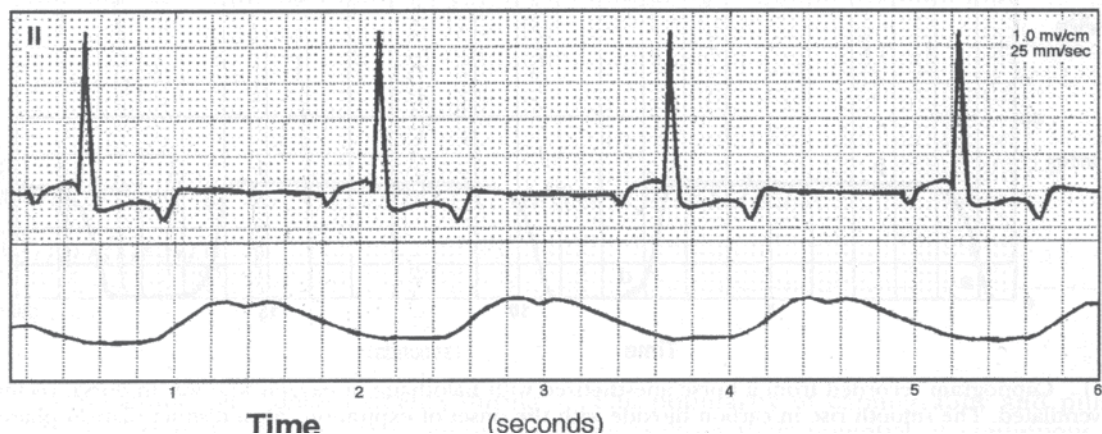
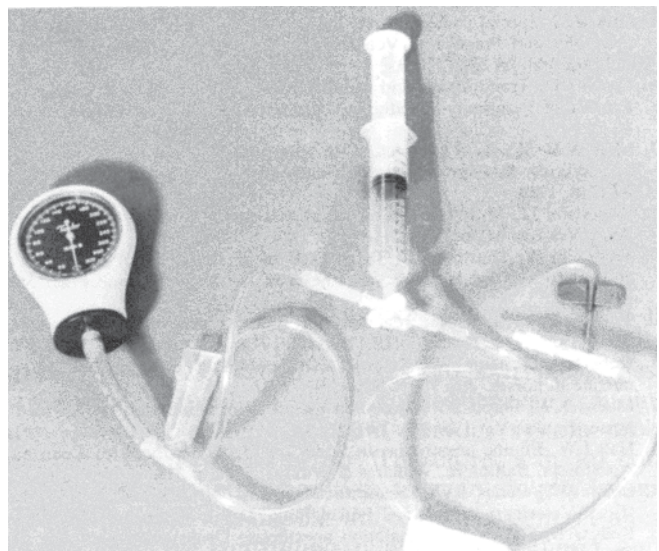
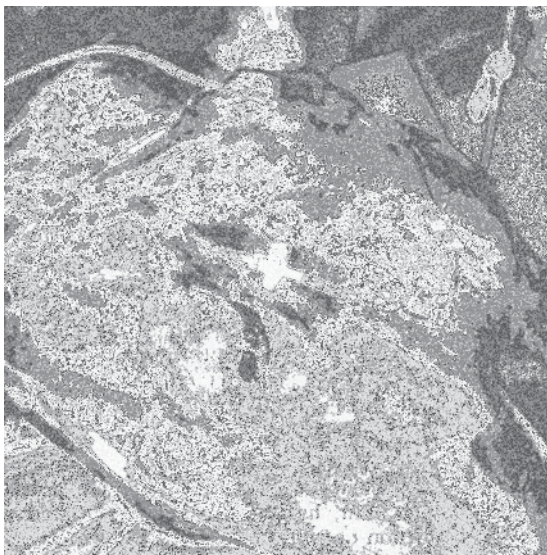


Photo 5 : Electrocardiogramme et pléthysmogramme simultanés normaux issus d'un oxymètre de pouls dont la sonde est placée sur la langue du cheval anesthésié à l'halothane en décubitus dorsal. D'après White N.A., Moore J.N., 1998.

Il existe plusieurs méthodes pour mesurer la **pression artérielle**. Il est tout d'abord possible de palper le pouls à différents endroits, comme l'artère faciale ou les artères digitales. Le pouls doit être frappé et l'artère doit pouvoir rouler entre les doigts. Cependant, cette méthode, outre le fait qu'elle soit très subjective, ne donne une idée que de la différence entre la pression diastolique et la pression systolique et non pas de la pression artérielle moyenne, dont dépend pourtant la qualité de la perfusion tissulaire. Le pouls peut ainsi apparaître satisfaisant même lors d'hypotension significative (Auer J.A., 1992).

La méthode la plus fiable et la plus précise consiste en la cathétérisation d'une artère périphérique, l'artère faciale le plus souvent, puis la mesure est ensuite effectuée à l'aide d'un simple manomètre anéroïde, ou bien d'un convertisseur de pression et d'un oscilloscope. D'autres méthodes, non invasives, peuvent être utilisées, telles que le Doppler et le brassard, mais ces méthodes sont moins précises. La pression artérielle diminue avec la profondeur de l'anesthésie. La pression artérielle moyenne ne doit pas descendre en dessous de 75 mmHg pour une jument en gestation, et il est même préférable de la maintenir au dessus de 80 mmHg (Muir W.W., Hubbell J.A.E., 1992). En effet, l'hypotension chez la jument en gestation entraîne une baisse du débit sanguin utérin. Il faut donc en éviter l'apparition en perfusant et en administrant au besoin des substances cardiovasoactives (Hodgson D.S., Dunlop C.I., 1990).



Photos 6 et 7 : Mesure directe de la pression artérielle grâce à un cathéter placé dans l'artère faciale transverse (à gauche) et système combinant un manomètre anéroïde et un cathéter artériel (à droite). D'après Auer J.A., 1992.

Les **gaz artériels** peuvent être analysés à condition de disposer de l'équipement adéquat. Le prélèvement doit être effectué dans des conditions anaérobies et analysés immédiatement car les pressions partielles changent rapidement dans l'échantillon. Cette méthode permet de surveiller précisément la PaO₂ et la PaCO₂. En temps normal, la PaO₂ d'un cheval respirant l'air ambiant est de 95 mmHg ; lors de l'anesthésie, si le cheval est sous oxygène, la PaO₂ est largement supérieure à cette valeur (entre 100 et 380 mmHg), par contre, si le cheval n'est pas oxygéné, il faut veiller à ce que la PaO₂ ne passe pas en dessous de 75 mmHg, et d'autant plus chez une jument gestante, chez qui la PaO₂ est physiologiquement augmentée. L'hyperoxie a été suspectée de provoquer chez la femme enceinte des fibroplasies rétroplacentaire et des fermetures prématurées du canal artériel, mais les publications les plus récentes démentent cet effet.

La mesure de la PaCO₂ est très importante, surtout si le cheval est fortement oxygéné, car la PaO₂ est alors très élevée mais ne reflète plus l'efficacité des échanges gazeux pulmonaires. En cas de dépression respiratoire, la PaO₂ reste élevée mais le CO₂ n'est plus évacué et s'accumule. La PaCO₂ est donc un bon moyen de détecter une dépression respiratoire. Elle doit être maintenue aux environs de 30-40 mmHg, l'hypocapnie étant aussi néfaste pour le fœtus que l'hypercapnie ; en effet, une alcalose maternelle respiratoire ou métabolique provoque une chute du débit sanguin utérin par un effet de vasoconstriction, et l'hypercapnie maternelle, quant à elle, peut entraîner, si elle est profonde, une acidose fœtale avec risque de dépression myocardique (Taylor P.M., Clarke K.W., 1991).

La mesure des gaz sanguins est la méthode idéale, mais demande un équipement spécifique et ne donne que données ponctuelles. L'oxygénation artérielle peut être appréhendée indirectement par la mesure de la **saturation en oxygène du sang**. Cette mesure non invasive se fait grâce à un oxymètre de pouls. La sonde de l'oxymètre doit être placée sur une zone non pigmentée, souvent la langue, les lèvres ou le septum nasal. Le principe repose sur l'absorption de la lumière par l'hémoglobine des érythrocytes circulants. L'oxyhémoglobine et l'hémoglobine réduite ont des capacités d'absorption différentes, leurs concentrations relatives peuvent être déterminées par spectrophotométrie. La sonde fait passer à travers le tissu deux faisceaux lumineux de longueur d'onde différente, et la concentration de chaque forme d'hémoglobine est déduite du degré d'absorption de ces rayons. La saturation (SaO₂) doit se maintenir au dessus de 90% lors d'une anesthésie. Si la saturation descend en dessous de 90%, c'est que le débit d'oxygène est trop bas ou que la dépression

respiratoire, en général corrélée à la profondeur de l'anesthésie, est trop importante (Taylor P.M., Clarke K.W., 1991). Cependant, la langue du cheval est parfois trop épaisse et le septum nasal peut s'œdématiser au bout d'un certain temps, ce qui rend la lecture difficile.

La mesure de la SaO₂ permet d'effectuer le plethysmogramme, qui est la représentation numérique de la saturation en oxygène du sang pulsé : une diminution de l'amplitude de la courbe de pléthysmographie indique une altération de la perfusion tissulaire due à la baisse du débit cardiaque, à une hypovolémie, à une hypotension ou à une vasoconstriction (White N.A., Moore J.N., 1998).

Cependant, l'oxymétrie de pouls n'est pas, contrairement à la capnographie, adaptée pour reconnaître sans délai et de façon fiable un défaut ou une absence de ventilation du patient car il faut plusieurs minutes, en fonction du degré d'oxygénation préalable, pour qu'une hypoxie se manifeste (Roewer N., Thiel H., 2001).

La PaCO₂ peut également être évaluée indirectement grâce au capnographe. La **pression télé-expiratoire de dioxyde de carbone** (PECO₂) est mesurée, et on considère qu'elle est le reflet de la pression partielle artérielle en CO₂. Ceci n'est exact que si les échanges gazeux sont efficaces. Si la PECO₂ est élevée, cela signifie que les échanges gazeux sont satisfaisants mais que la respiration est inadéquate pour excréter tout le CO₂ produit. Par contre, si la PECO₂ est basse, cela indique soit que le respirateur impose une respiration trop rapide, ou soit que les échanges gazeux se font mal parce que le débit cardiaque est faible la perfusion pulmonaire déficiente ; dans ce dernier cas la PaCO₂ est élevée et n'est pas corrélée à la PECO₂. La PECO₂ doit donc être confrontée à d'autres paramètres, comme la pression artérielle, pour pouvoir être interprétée. Comme la PaCO₂, la PECO₂ doit dans l'idéal être maintenue aux environs de 30-40 mmHg (Taylor P.M., Clarke K.W., 1991). Cependant l'utilisation d'une ventilation en pression positive altère la fonction cardiovasculaire et il est parfois préférable de tolérer une hypercapnie à 60-70 mmHg plutôt que d'augmenter le débit d'oxygène et au final de réduire la perfusion tissulaire (Thurmon J.C., 1990).

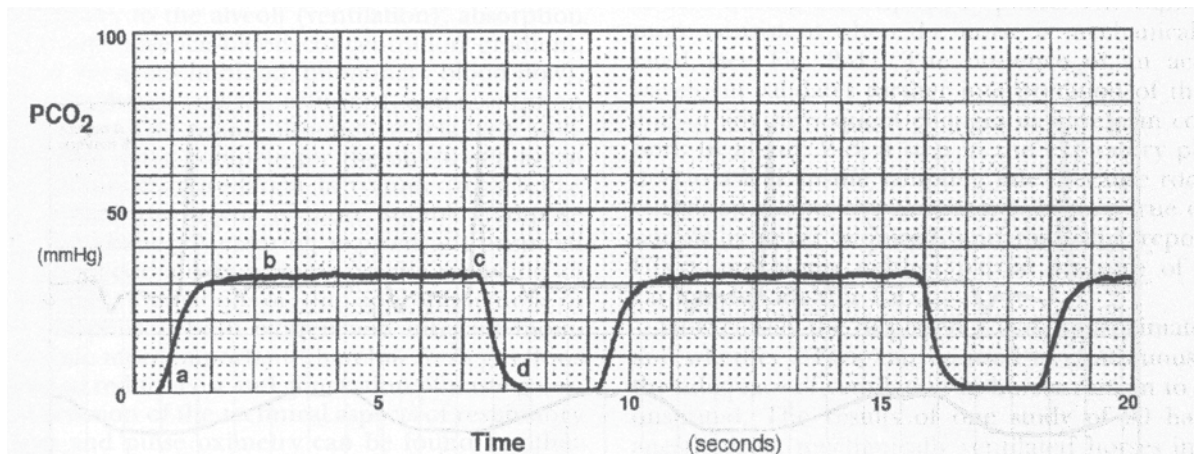


Photo 8 : Capnogramme enregistré sur un cheval placé en décubitus dorsal, anesthésié à l’halothane, oxygéné et sous respiration assistée. Le capnogramme est normal : l’augmentation de la PCO₂ au début de l’expiration (a) doit être régulière et sans à-coups, le plateau (b) doit être constant et la PCO₂ doit s’annuler au moment de l’inspiration (d). La PCO₂ expiratoire est mesurée à 32 mmHg, ce qui signifie que le cheval est hyperventilé, mais en raison de la discordance ventilation alvéolaire/perfusion pulmonaire, la pression partielle artérielle est probablement supérieure à cette valeur. D’après White N.A., Moore J.N., 1998.

4.2. Monitoring des paramètres fœtaux.

Pour dépister les signes de mauvaise tolérance du fœtus, il est intéressant de disposer d’une surveillance peropératoire du **rythme cardiaque fœtal**, en sachant néanmoins que celui-ci n’est véritablement interprétable qu’à partir d’un certain stade, qui est de 26 semaines chez la femme mais qui n’est pas documenté chez la jument. Avant cette date, on peut retrouver sur le rythme cardiaque fœtal des anomalies évocatrices de souffrance fœtale aiguë sans véritable réalité clinique (Dailland P, 2003). La fréquence cardiaque normale d’un fœtus va de 70 à 100 battements par minutes mais évolue avec l’âge de la gestation. Si elle est supérieure à 104 ou inférieure à 55 battements par minutes en fin de gestation, la survie du fœtus est fortement compromise. Le rythme cardiaque fœtal se visualise par échographie transabdominale ou par électrocardiographie fœtale (Silver M., 1984).

L’électrocardiographie fœtale a été largement étudiée chez la jument. L’ECG s’effectue grâce à un système bipolaire, l’électrode du « bras gauche » est placée sur la ligne blanche à la verticale du milieu des lombes, et celle de la « jambe gauche » est placée sur la

ligne blanche, 15 à 20 cm en avant de la mamelle. On obtient alors des tracés sur lesquels se superposent l'activité électrique maternelle et fœtale (Parkes R.D., Colles C.M., 1977 ; Colles C.M., Parkes R.D., 1978).

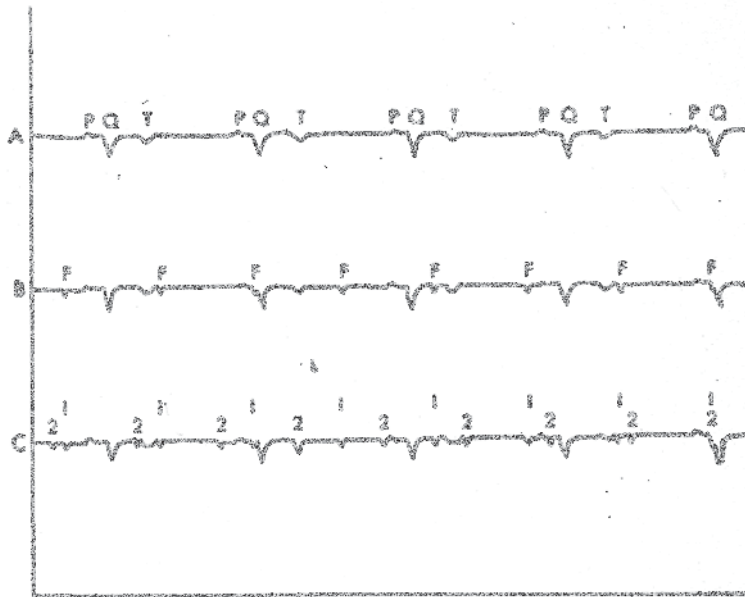


Photo 9 : Représentation du tracé pour une jument non gestante (A), pour une jument portant un fœtus (B), et enfin pour une jument portant des jumeaux (C). Les complexes QRS fœtaux se superposent aux QRS maternels. D'après Parkes et al, 1977. P : onde P maternelle ; Q : complexe QRS maternel ; T : onde T maternelle ; F : Complexe QRS du fœtus unique ; 1 : complexe QRS d'un des jumeaux ; 2 : complexe QRS de l'autre jumeau.

Le rythme cardiaque est le premier paramètre fœtal à avoir été observé en tant qu'élément représentatif de la bonne santé fœtale. Plus tard, on s'est intéressé à la respiration du fœtus. Le fœtus effectue des mouvements respiratoires périodiques, dont la fréquence augmente en cas d'hypercapnie et qui cessent en cas d'hypoxie. L'échographie permet en pathologie humaine de surveiller ces mouvements respiratoires, qui sont des paramètres aussi représentatifs de la bonne santé du fœtus que les paramètres cardiovasculaires tels que le rythme cardiaque fœtal (Silver M., 1984).

Enfin, plus récemment a été mis en place un profil biophysique du fœtus équin, comme cela avait déjà été fait en humaine. Ce profil n'a été établi pour l'instant que pour les juments en fin de gestation, c'est-à-dire après 298 jours de gestation. Il consiste en la notation de 0 à 2 de six paramètres obtenus par échographie transabdominale grâce à une sonde de 2,5 MHz. Ces paramètres sont la fréquence cardiaque fœtale, le diamètre aortique, l'activité

fœtale, l'épaisseur de l'utéroplacenta, le contact utéroplacentaire et l'épaisseur maximale de fluide fœtal. La fréquence cardiaque doit être comprise entre 57 et 104 battements par minute ; le diamètre aortique est comparé au diamètre aortique théorique calculé à partir du poids de la jument (diamètre aortique prévisible en mm = $0,00912 \times$ poids de la jument en kg + 5,664) ; l'ensemble placenta-utérus doit avoir une épaisseur supérieure à 7 mm ; il doit n'y avoir aucune absence de contact entre l'utérus et le placenta ; l'épaisseur d'allantoïde doit se situer entre 47 et 221 mm, et celle de l'amnios entre 8 et 149 mm et il ne doit pas y avoir de débris échogènes dans les fluides foetaux. Cette évaluation permet de savoir si le fœtus a souffert, s'il a subi une hypoxie ou une asphyxie, et permet de prévoir les chances de survie du fœtus puis du poulain. Si un fœtus a un score $\leq 8/12$, son avenir est incontestablement compromis ; par contre, un meilleur score ne garantit pas une issue positive, bien que les fœtus ayant un score de 12/12 aient plus de chance de naître sans problèmes et en bonne santé (Reef V.B., Vaala W.E., Worth L.T., Sertich P.L., Spencer P.A., 1996 ; Pipers F., 1988). L'établissement de ce profil peut être intéressant pour l'anesthésie de jument à plus de 298 jours de gestation, si possible avant l'anesthésie et surtout après, afin de savoir si le fœtus a souffert pendant la chirurgie ou même pour détecter le plus tôt possible une mort fœtale. En cas de mauvais score, il faut envisager une césarienne ou une parturition provoquée, ou bien l'administration de progestérone, de tocolytiques, d'antibiotiques à large spectre ou de DMSO.

L'échographie transrectale est également utilisée sur les juments à terme pour visualiser le segment caudal de l'utérus. Le cœur du fœtus ne peut pas être observé par cet abord à ce stade. L'échographie transrectale peut être utilisée pour déterminer l'épaisseur de l'utérus et du placenta et l'attachement du placenta au niveau du col, qui est la zone la plus touchée par les placentites, et qui se caractérise dans ce cas par l'observation de liquide entre l'allanto-chorion et l'endomètre utérin (Silver M., 1984). Cette échographie transrectale devra être effectuée de préférence lors de l'examen préopératoire, lorsque la jument est debout. En effet, l'existence d'une placentite compromet sérieusement les chances de survie du fœtus et il est préférable d'en pendre connaissance avant l'anesthésie.

CONCLUSION

De nombreux éléments sont donc à prendre en considération pour l'anesthésie d'une femelle gestante. Ces éléments conduisent les médecins anesthésistes à mettre en œuvre des moyens spécifiques pour anesthésier une femme enceinte. En théorie, ces moyens spécifiques devraient également être appliqués à la jument en gestation, d'autant plus que le cheval est une espèce qui tolère mal l'anesthésie. Pourtant, on s'aperçoit qu'en pratique, les protocoles mis en place pour les juments ne sont quasiment pas différents de ceux appliqués aux autres chevaux. Et il faut reconnaître que les conséquences de tels actes ne semblent pas compromettre significativement l'avenir du fœtus et de sa mère, bien que les études précises sur le sujet font défaut. Il n'a jamais pu être montré chez le cheval d'effets abortifs ou tératogènes des agents préanesthésiques ou anesthésiques aux doses courantes, notamment les α_2 -agonistes et l'halothane, qui ont pourtant souvent faits l'objet de controverses. L'anesthésie d'une jument en gestation ne doit donc pas être considérée comme une menace majeure pour la survie de ces deux patients, et doit être pratiquée sans hésitation en cas de nécessité.

Néanmoins, nous avons vu que le principe essentiel pour garantir la sécurité de la jument et de son fœtus, est, plus que de choisir le bon agent anesthésique, de prévenir les causes de stress de la jument, de réduire au maximum le temps d'anesthésie et de maintenir les paramètres cardiovasculaires et respiratoires à un niveau satisfaisant. Idéalement, la réalisation d'une anesthésie générale sur une jument en gestation nécessite donc tout d'abord de disposer de locaux adaptés au couchage des chevaux, de mettre rapidement en place une anesthésie gazeuse, d'utiliser un respirateur, de perfuser la jument, de surveiller les fonctions cardiorespiratoires (la fréquence et le rythme cardiaques mais surtout la pression artérielle et si possible la saturation en oxygène et la pression en dioxyde de carbone de l'air expiré), et enfin d'ajuster ces paramètres en modulant la profondeur de l'anesthésie et le débit de perfusion, et en administrant des agents inotropes si nécessaires.

D'un point de vue législatif, le praticien engage sa responsabilité contractuelle et a une obligation de moyens, ce qui implique de mettre en œuvre toutes les données scientifiques et techniques qui sont à sa disposition. La technique anesthésique utilisée est laissée au libre choix du praticien qui est seul juge et « homme de l'art ». Il n'existe aucune liste officiellement définie du matériel indispensable dans une salle de chirurgie. Le recours à une anesthésie gazeuse ne peut être considérée comme obligatoire, par contre, il paraît indispensable que le chirurgien soit assisté d'une personne pour la réalisation du suivi

anesthésique. Quelque soit la technique retenue, l'essentiel est d'informer convenablement le propriétaire des risques liés à l'anesthésie de sa jument en fonction des moyens mis en œuvre et d'obtenir son consentement éclairé. Enfin, pour répondre à toute demande du propriétaire ou des assurances, il est fortement conseillé de rassembler sur un rapport d'anesthésie le protocole anesthésique utilisé, ainsi que les heures, doses et voies d'administration des produits utilisés (Scicluna C., 1995).

BIBLIOGRAPHIE

1. AIDA H., MIZUNO Y., HOBO S., YOSHIDA K., FUJINAGA T. : Cardiovascular and pulmonary effects of sevoflurane anesthesia in horses. *Vet Surg*, 1996 ; 25 : 164-170.
2. ALLEN W.R. : Fetomaternal interactions and influences during equine pregnancy. *Reproduction*, 2001 Apr ; 121(4) : 513-527.
3. AUER J.A. : *Equine surgery*. Ed Saunders, 1992.
4. BARONE R. : *Anatomie comparée des Mammifères domestiques*. Tome troisième, fascicule II, 1978 ; 560-582.
5. BARVAIS L. : Anesthésiques intraveineux. In *Anesthésie réanimation chirurgicale*, K. Samii, 1995 ; Ed Flammarion Médecine-Sciences : 151-162.
6. BENSON G.J., THURMON J.C. : Intravenous anesthesia. *Vet Clin North Am Eq Pract*, 1990 ; 6(3) : 513-528.
7. BETTSCHART-WOLFENSBERGER R., BOWEN M.I., FREEMAN S.L., FELLER R., BETTSCHART R.W., NOLAN A., CLARKE K.W. : Cardiopulmonary effects of prolonged anesthesia via propofol-medetomidine infusion in ponies. *Am J Vet Res*, 2001 Sep ; 62(9) : 1428-1435.
8. BOENING K.J., LEENDERTSE I.P. : Review of 115 cases of colic in the pregnant mare. *Equine Vet J*, 1993 ; 25(6) : 518-521.
9. BROWNING A.P., COLLINS J.A. : Sedation of horses with romifidine and butorphanol. *Vet Rec* 1994 ; 134 : 90-91.
10. CHAUVIN M. : Pharmacologie des morphiniques et des antagonistes de la morphine. In *Pharmacologie en anesthésiologie*, P. Scherpereel et M. Lamy, 1998 ; Ed Pradel : 189-214.
11. COLLES C.M., PARKES R.D. : Foetal electrocardiography in the mare. *Equine Vet J*, 1978 ; 10(1) : 32-37.
12. COMLINE R.S. , HALL L.W. , LAVELLE R. , SILVER M. : The use of intravascular catheters for long-term studies on the mare and fetus. *J Reprod Fert, Suppl* 23, 1975 ; 583-588.
13. DAILLAND P., BELKACEM H., BERL M., DUBOIS L., LAMOUR O. : Prise en charge de l'anesthésie au cours de la grossesse. Implications anesthésiques. In *Anesthésie obstétricale*, 2003 ; Ed Arnette : 82-86.
14. DAUNT D.A. , STEFFEY E.P. , PASCOE J.R. , WILLITS N. , DAELS P.F. : Actions of isoflurane and halothane in pregnant mares. *J Am Vet Med Assoc*, 1992 Nov 1 ; 201(9) : 1367-1374.
15. DAVIES MOREL M.C.G.: *Equine Reproductive Physiology, Breeding and Stud Management*. Chapitre 5 : Anatomy and Physiology of Pregnancy in the Mare, 1999 ; 60-85.
16. DE NEVE C., BLAIS D. : L'anesthésie de la jument en fin de gestation. *Prat Vet Equine*, 1996 ; vol 28, n°3 : 195-200.
17. DERIAZ H., MURAT I. : Agents halogénés et protoxyde d'azote. In *Anesthésie réanimation chirurgicale*, K. Samii, 1995 ; Ed Flammarion Médecine-Sciences : 203-212.
18. DERIVAUX J., ECTORS F. : *Physiopathologie de la gestation et obstétrique vétérinaire*. 1980 ; 53-54.

19. DERRIER M., MERCATELLO A. : Perioperative use of non steroidal anti-inflammatory drugs. Clinical relevance and limits. *Annales françaises d'anesthésie et de réanimation*, 1997 ; 16 : 498-520.
20. DESBROSSE F., SCICLUNA C. : Tranquillisation debout chez le cheval. *Prat Vet Equine*, 1991 ; vol 23, n°2 : 33-52.
21. DU CAILAR J., KIENLEN J. : Neuroleptiques, benzodiazépines et antagonistes. In *Anesthésie réanimation chirurgicale*, K. Samii, 1995 ; Ed Flammarion Médecine-Sciences : 191-202.
22. DUREUIL B., DE LARMINAT V. : Système respiratoire. In *Anesthésie réanimation chirurgicale*, K. Samii, 1995 ; Ed Flammarion Médecine-Sciences : 17-30.
23. EDOUARD D. : Physiologie de la femme enceinte. In *Anesthésie réanimation chirurgicale*, K. Samii, 1995 ; Ed Flammarion Médecine-Sciences : 113-121.
24. FARDET L., NIZARD J., GENEREAU T. : Non selective and selective NSAID drugs, administration in pregnancy and breast feeding. *Presse Med*, 2002 ; 31(31) : 1461.
25. FRIEDMAN J.M. : Teratogen update : anesthetic agents. *Teratology*, 1988 ; 37(1) : 69-77.
26. GINTHER O.J. : *Reproductive Biology of the Mare*. 2e edition, 1992 ; 317-318.
27. GREENE S.A., THURMON J.C. : Xylazine – a review of its pharmacology and use in veterinary medicine. *J Vet Pharmacol Therap*, 1988 ; 11 : 295-313.
28. GUAY P. : La dystocie chez la jument et la référence dans un milieu hospitalier. *Prat Vet Equine*, 1994 ; 26(3) : 213-217.
29. GUEUGNIAUD P.Y., MACABEO C., RUIZ J., ZEGHARI M. : Catécholamines dans les états de choc. In *Médecine d'urgence*, 43^e Congrès national d'anesthésie et de réanimation, 2001 : 49-60.
30. HALL L.W., CLARKE K.W. : *Veterinary Anaesthesia*. Ed Saunders, 1991 : 355-358.
31. HALL L.W., CLARKE K.W., TRIM C.M. : *Veterinary anaesthesia*. Ed Saunders, 2001.
32. HILDEBRAND S.V. : Neuromuscular Blocking Agents in Equine Anesthesia. *Vet Clin North Am Eq Pract*, 1990 ; 6 : 587-606.
33. HILDEBRAND S.V. , HILL T. , VIVRETTE S. : Anesthesia in the near gravid mare. In : *Proceedings of the 16th Annual Meeting, American College of Veterinary Anesthesiologists*, San Francisco. 1991 : 35.
34. HODGSON D.S., DUNLOP C.I. : General anesthesia for horses with specific problems. *Vet Clin North Am Eq Pract*, 1990 ; 6(3) : 628-631.
35. HUBBELL J.A.E. : Oxygen supplementation and ventilatory assist devices. In *Equine Anesthesia*, 1991.
36. IDVALL J., AHLGREN I., ARONSEN F., STENBERG P. : Ketamine infusions : pharmacokinetics and clinical effects. *Br J Anaesth*, 1979 ; 51 : 1167-1173.
37. JEDRUCH J., GAJEWSKI Z., KUUSSAARI J. : The effect of detomidine hydrochloride on the electrical activity of uterus in pregnant mare. *Acta Vet Scand*, 1989 ; 30 : 307-311.
38. KALPRAVIDH M., LUMB W.V., WRIGHT M., HEATH R.B. : Effects of butorphanol, flunixin, levorphanol, morphine and xylazine in ponies. *Am J Vet Res*, 1984 ; 45(2) : 217-224.

39. KATILA T., OIJALA M. : The effect of detomidine on the maintenance of equine pregnancy and foetal development : ten cases. *Equine Vet J*, 1988 ; 20 : 323-326.
40. LACHATRE S.D. : Le placenta et les annexes fœtales des principales espèces domestiques. Thèse ENVT n° 6608, 1994 ; 21-36.
41. LIENHART A., DERIAZ H. : Monitoring de la température et lutte contre l'hypothermie. In *Anesthésie réanimation chirurgicale*, K. Samii, 1995 ; Ed Flammarion Médecine-Sciences : 414-419.
42. LIENHART A., JUST B. : Thermorégulation. In *Anesthésie réanimation chirurgicale*, K. Samii, 1995 ; Ed Flammarion Médecine-Sciences : 72-76.
43. LUUKKANEN L., KATILA T., KOSKINEN E. : Some effects of multiple administrations of detomidine during the last trimester of equine pregnancy. *Equine Vet J*, 1997 ; 29(5) : 400-403.
44. MARIEB E.M. : Anatomie et physiologie humaines. 4^e édition, 1999. 822-823.
45. MARTINEZ E.A. : Neuromuscular blocking agents. *Vet Clin North Am Eq Pract*, 2002 : 18 : 181-188.
46. McDONELL W.N. : General Anesthesia for equine gastrointestinal and obstetric procedures. *Vet Clin North Am Large Anim Pract*, 1981 May ; 3(1) : 163-194.
47. MITCHELL B., LITTLEJOHN A. : The effect of anesthesia and posture on the exchange of respiratory gases and on the heart rate. *Equine Vet J*, 1974 ; 6 : 177-178.
48. MUIR W.W. , HUBBELL J.A.E. : Monitoring and emergency therapy. In *Equine anesthesia*. 1991.
49. NIGEL R.P. : Equine Reproductive Pharmacology. *Vet Clin North Am Equine Practice*, 1999 Dec ; 15(3) : 687-704.
50. ORLIANGES E., SCICLUNA C. : Le butorphanol : principales propriétés et indications. *Prat Vet Equine*, 1998 ; vol 30, n°118 : 45-49.
51. PALAHNIUK R.J., SHNIDER S.M., EGER E.I. : Pregnancy decrease the requirement for inhaled anesthetic agents. *Anesth*, 1974 ; 41 : 82-83.
52. PARKES R.D., COLLES C.M. : Fetal electrocardiography in the mare as a practical aid to diagnosing singleton and twin pregnancy. *Vet Rec*, 1977 ; 100 : 25-26.
53. PIPERS F. : Monitoring cardiac development : a window to foetal wellbeing. *Equine Vet J*, 1988 ; 20(4) : 234-235.
54. REEF V.B., VAALA W.E., WORTH L.T., SERTICH P.L., SPENCER P.A. : Ultrasonic assessment of fetal well-being during late gestation : development of an equine biophysical profile. *Equine Vet J*, 1996 ; 28 : 200-208.
55. ROBERTS S.J. : Veterinary obstetrics and genital diseases, 1986 ; chp 3 : Gestation period, teratology : 51-68.
56. ROBERTSON J.T., MUIR W.W., SAMS R. : Cardiopulmonary effects of butorphanol tartrate in horses. *Am J Vet Res*, 1981 ; 42(1) : 41-45.
57. ROEWER N., THIEL H. : Atlas de poche d'anesthésie. Ed Flammarion. 2001.
58. SANTSCHI E.M., SLONE D.E., GRONWALL R. : Types of colic and frequency of post colic abortion in pregnant mares : 105 cases (1984-1989). *J Am Vet Med Assoc*, 1991 ; 199(3) : 374-377.

59. SCHATZMANN U. , KOEHLI M. , DUDAN F. , ROHR W. , JONES R.S. : Effect of postural changes on certain circulatory and respiratory values in the horse. *Am J Vet Res*, 1982 Jun ; 43 : 1003-1005.
60. SCHATZMANN U., JOSSECK H., STAUFFER J-L, GOOSSENS L. : Effects of α_2 -agonists on intrauterine pressure and sedation in horse. *J Am Vet Med Assoc*, 1994 ; 41 : 523-529.
61. SCICLUNA C. : Responsabilité civile professionnelle en anesthésie équine. *Rec Med Vet*, 1995 ; 171(10/11) : 785-792.
62. SELLON D.C., MONROE V.L., ROBERTS M.C., PAPICH M.G. : Pharmacokinetics and adverse effects of butorphanol administered by single intravenous injection or continuous intravenous infusion in horses. *Am J Vet Res*, 2001 ; 62(2) : 183-189.
63. SILVER M. , COMLINE R.S. : Transfer of gases and metabolites in the equine placenta : a comparison with other species. *J Reprod Fert, Suppl* 23 (1975), 589-594.
64. SILVER M. : Some aspects of equine placental exchange and foetal physiology. *Equine Vet J*, 1984 ; 227-233.
65. STEFFEY E.P., DUNLOP C.I., FARVER T.B. : Cardiovascular and respiratory measurements in awake and isoflurane-anesthetized horse. *Am J Vet Res*, 1987 ; 48 : 7-12.
66. STEFFEY E.P., HOWLAND D. : Cardiovascular effects of halothane in the horse. *Am J Vet Res*, 1978 ; 39, 611-615.
67. STEIB A., BAUER C. : Les anesthésiques halogénés. In : *Pharmacologie en anesthésiologie*, P. Scherpereel et M. Lamy, 1998 ; Ed Pradel : 77-96.
68. STEVEN D.H. , SAMUEL C.A. : Anatomy of the placental barrier in the mare. *J Reprod Fert, Suppl* 23, 1975 ; 579-582.
69. SZOKE M.O., BLAIS D., CUVELLIEZ S.G., LAVOIE J.P. : Effects of buprenorphine on cardiovascular and pulmonary function in clinically normal horses and horses with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Vet Res*, 1998 ; 59(10) : 1287-1291.
70. TAYLOR P.M. , BENETT R.C. , BREARLEY J.C. , LUNA S.P.L. , JOHNSON C.B. : Comparison of detomidine and romifidine as premedicants before ketamine and halothane anesthesia in horses undergoing elective surgery. *Am J Vet Res*, 2001 Mar ; vol 62, n°3 : 359-363.
71. TAYLOR P.M. , CLARKE K.W. : *Handbook of equine anaesthesia*. 1999, Ed Saunders.
72. TAYLOR P.M. , SILVER M. , FOWDEN A.L. : Intravenous catheterisation of foetus and mare in late pregnancy : management and respiratory, circulatory and metabolic effects. *Equine Vet J*, 1992 Sep ; 24(5) : 391-396.
73. TAYLOR P.M. : Anaesthesia for pregnant animals. *Equine Vet J Suppl*, 1997 Jun ; (24) : 1-6.
74. TAYLOR P.M., LUNA S.P.L., BREARLEY J.C., YOUNG S.S., JOHNSON C.B. : Physiological effects of total intravenous surgical anesthesia using detomidine-guaifenesin-ketamine in horses. *J Vet Anaesth*, 1992 ; 19, 24-31.
75. THIBAUT C., LEVASSEUR M.C. : *La reproduction chez les Mammifères et l'Homme*. 2001 ; chp 20 : Innervation de l'appareil génital : organisation anatomique, nature et fonctions : 425-449.

76. THURMON J.C. : General clinical considerations for anesthesia of the horse. *Vet Clin North Am Eq Pract*, 1990 ; 6(3) : 485-494.
77. THURMON J.C., TRANQUILLI W.J., BENSON G.J. : Lumb and Jone's veterinary anesthesia. 3e édition, 1996.
78. TRONCY E., BUSSIERES G., DOUCET M. : L'analgésie péri-opératoire chez le cheval : gestion des douleurs gastro-intestinale et orthopédique. *Prat Vet Equine*, 2003 ; 35 : 140.
79. WAGNER A.E., MUIR W.W., HINCHCLIFF K.W. : Cardiovascular effects of xylazine and detomidine in horses. *Am J Vet Res*, 1991 ; 52, 651-657.
80. WHITE N.A., MOORE J.N. : Current techniques in equine surgery and lameness. 2e édition, 1998.
81. WILSON D.V. : Anesthesia and sedation for late-term mares. *Vet Clin North Am Equine Pract*, 1994 Apr ; 10(1) : 219-236.