

DE L'UTILITE DU BUTORPHANOL DANS LA GESTION DE L'ANALGESIE LORS DE CESARIENNE CHEZ LA BREBIS

THESE
pour obtenir le grade de
DOCTEUR VETERINAIRE

DIPLOME D'ETAT

*présentée et soutenue publiquement en 2008
devant l'Université Paul-Sabatier de Toulouse*

par

Florian, Paul Enard

Né le 09 avril 1984 à Angoulême (Charente, 16)

Directeur de thèse : M. le Docteur Patrick Verwaerde

JURY

PRESIDENT :
M. Christian VIRENQUE Professeur à l'université Paul Sabatier de Toulouse

ASSESEURS :
M. Patrick VERWAERDE Maître de conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
M. Xavier BERTHELOT Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

MEMBRE INVITE :
M. Xavier NOUVEL AERC à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

**Ministère de l'Agriculture et de la Pêche
ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE**

Directeur : M. A. MILON

Directeurs honoraires M. G. VAN HAVERBEKE.
M. P. DESNOYERS

Professeurs honoraires :

M. L. FALIU	M. J. CHANTAL	M. BODIN ROZAT DE MENDRES NEGRE
M. C. LABIE	M. JF. GUELF	
M. C. PAVAU	M. ECKHOUTTE	
M. F. LESCURE	M. D. GRIESS	
M. A. RICO	M. CABANIE	
M. A. CAZIEUX	M. DARRE	
Mme V. BURGAT	M. HENROTEAUX	

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M. BRAUN Jean-Pierre, *Physique et Chimie biologiques et médicales*
M. DORCHIES Philippe, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*
M. EUZEBY Jean, *Pathologie générale, Microbiologie, Immunologie*
M. TOUTAIN Pierre-Louis, *Physiologie et Thérapeutique*

PROFESSEURS 1^o CLASSE

M. AUTEFAGE André, *Pathologie chirurgicale*
Mme CLAUW Martine, *Pharmacie-Toxicologie*
M. CORPET Denis, *Science de l'Aliment et Technologies dans les Industries agro-alimentaires*
M. DELVERDIER Maxence, *Anatomie Pathologique*
M. ENJALBERT Francis, *Alimentation*
M. FRANC Michel, *Parasitologie et Maladies parasitaires*
M. MARTINEAU Guy, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*
M. PETIT Claude, *Pharmacie et Toxicologie*
M. REGNIER Alain, *Physiopathologie oculaire*
M. SAUTET Jean, *Anatomie*
M. SCHELCHER François, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*

PROFESSEURS 2^o CLASSE

Mme BENARD Geneviève, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*
M. BERTHELOT Xavier, *Pathologie de la Reproduction*
M. BOUSQUET-MELOU Alain, *Physiologie et Thérapeutique*
M. CONCORDET Didier, *Mathématiques, Statistique, Modélisation*
M. DUCOS Alain, *Zootchnie*
M. DUCOS DE LAHITTE Jacques, *Parasitologie et Maladies parasitaires*
Mme GAYRARD-TROY Véronique, *Physiologie de la Réproduction, Endocrinologie*
M. GUERRE Philippe, *Pharmacie et Toxicologie*
Mme HAGEN-PICARD Nicole, *Pathologie de la Reproduction*
M. LEFEBVRE Hervé, *Physiologie et Thérapeutique*
M. LIGNEREUX Yves, *Anatomie*
M. PICAVET Dominique, *Pathologie infectieuse*
M. SANS Pierre, *Productions animales*
Mme TRUMEL Catherine, *Pathologie médicale des Equidés et Carnivores*

INGENIEUR DE RECHERCHE

M. TAMZALI Youssef, *Responsable Clinique Equine*

PROFESSEURS CERTIFIES DE L'ENSEIGNEMENT AGRICOLE

Mme MICHAUD Françoise, *Professeur d'Anglais*
M SEVERAC Benoît, *Professeur d'Anglais*

MAITRES DE CONFERENCES HORS CLASSE

M. JOUGLAR Jean-Yves, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*

MAITRES DE CONFERENCES (classe normale)

M. ASIMUS Erik, *Pathologie chirurgicale*
M. BAILLY Jean-Denis, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*
Mme BENNIS-BRET Lydie, *Physique et Chimie biologiques et médicales*
M. BERGONIER Dominique, *Pathologie de la Reproduction*
M. BERTAGNOLI Stéphane, *Pathologie infectieuse*
Mme BOUCLAINVILLE-CAMUS Christelle, *Biologie cellulaire et moléculaire*
Mlle BOULLIER Séverine, *Immunologie générale et médicale*
Mme BOURGES-ABELLA Nathalie, *Histologie, Anatomie pathologique*
M. BRUGERE Hubert, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*
Mlle CADIERGUES Marie-Christine, *Dermatologie*
M. CORBIERE Fabien, *Pathologie des ruminants*
Mlle DIQUELOU Armelle, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*
M. DOSSIN Olivier, (DISPONIBILITE) *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*
M. FOUCRAS Gilles, *Pathologie du Bétail*
M. GUERIN Jean-Luc, *Elevage et Santé avicoles et cunicoles*
M. JACQUIET Philippe, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*
M. JAEG Jean-Philippe, *Pharmacie et Toxicologie*
Mlle LACROUX Caroline, *Anatomie Pathologique des animaux de rente*
M. LYAZRHI Faouzi, *Statistiques biologiques et Mathématiques*
M. MATHON Didier, *Pathologie chirurgicale*
M MEYER Gilles, *Pathologie des ruminants.*
Mme MEYNAUD-COLLARD Patricia, *Pathologie Chirurgicale*
M. MOGICATO Giovanni, *Anatomie, Imagerie médicale*
M. MONNEREAU Laurent, *Anatomie, Embryologie*
Mlle PALIERNE Sophie, *Chirurgie des animaux de compagnie*
Mme PRIYMENKO Nathalie, *Alimentation*
Mme LETRON-RAYMOND Isabelle, *Anatomie pathologique*
Mme TROGELER-MEYNADIER Annabelle, *Alimentation*
M. VOLMER Romain, *Microbiologie et Infectiologie*
M. VERWAERDE Patrick, *Anesthésie, Réanimation*

MAITRES DE CONFERENCES CONTRACTUEL

Mlle BUCK-ROUCH, *Médecine interne des animaux de compagnie*
M. CASSARD Hervé, *Pathologie du bétail*
M. DOUET Jean-Yves, *Ophtalmologie*
M. SEGUELA Jérôme, *Médecine interne des animaux de compagnie*
M. VERSET Michaël, *Chirurgie des animaux de compagnie*

ASSISTANTS D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE CONTRACTUELS

Mlle BIBBAL Delphine, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*
M. CONCHOU Fabrice, *Imagerie médicale*
M. GIN Thomas, *Production et pathologie porcine*
M. LIENARD Emmanuel, *Parasitologie et maladies parasitaires*
M. NOUVEL Laurent, *Pathologie de la reproduction*
M. RABOISSON Didier, *Productions animales*
Mlle TREVENNEC Karen, *Epidémiologie, gestion de la santé des élevages avicoles et porcins*

REMERCIEMENTS

A notre jury de thèse :

A Monsieur le Professeur Christian VIRENQUE

Professeur des Universités
Praticien hospitalier
Anesthésiologie

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse.

Hommages respectueux.

A Monsieur le Docteur Patrick VERWAERDE

Maître de conférences de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
Anesthésie, Réanimation

Qui nous a fait l'honneur et le plaisir d'accepter la direction de cette thèse. Pour son investissement dévoué dans l'enseignement et la formation des étudiants vétérinaires.

Sincères reconnaissances.

A Monsieur le Professeur Xavier BERTHELOT

Professeur de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
Pathologie de la Reproduction

Qui nous a fait l'honneur d'accepter de participer à notre jury de thèse.

Hommages respectueux.

A Monsieur le Docteur Xavier NOUVEL

Assistant d'Enseignement et de Recherche Contractuel à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
Pathologie de la Reproduction

Qui nous a fait l'honneur de participer à notre jury de thèse. Pour sa contribution à l'élaboration et à la réalisation de ce travail.

Sincères remerciements.

Remerciements exceptionnels :

A Monsieur le Professeur François Garnier

Professeur de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon
Département des Animaux de Compagnie.
Plateau technique BEMT.

Ainsi qu'aux membres du laboratoire d'Analyses Médicales – Endocrinologie de l'ENVL.

Pour la validation des dosages de cortisol sur prélèvement sanguin sur EDTA chez l'espèce ovine, à l'aide de l'automate Immulite 2000, et pour la gracieuse réalisation des dosages.

Qu'ils trouvent ici l'expression de notre sincère gratitude.

A Monsieur Faouzi LYAZRHI

Maître de conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
Statistiques biologiques et mathématiques

Pour la réalisation des analyses statistiques de cette étude.

Sincères remerciements.

A mes parents, Francis et Francine,

Pour tout leur amour, pour l'éducation qu'ils m'ont donnée, et pour le courage qu'ils ont eu à élever leurs trois turbulents garçons, qui grâce à eux volent (presque) de leurs propres ailes désormais.

A mon frère jumeau Aimeric,

Pour toutes ces années de fausse rivalité, qui se sont aujourd'hui, je l'espère, transformées en complicité fraternelle. Ne perds jamais espoir, mon frère.

A mon frère aîné Gaël,

Qui a toujours été un modèle pour moi. Pour son humanité.

A ma grand-mère Liliane,

Pour sa générosité et son entrain.

A mon grand-père Henri,

Pour son histoire.

A tout le reste de ma famille,

Que je ne cite pas en détails ici, mais qui compte pour moi, comme une famille peut compter pour tout être humain sur cette terre.

A tous mes amis de lycée :

Romain, Rodolphe, François, Charles, Léa, Guillaume, Charlotte, Matthieu, Jeanne, Arnaud, Niniche, Jérémie, etc., que je suis toujours ravi de revoir chaque nouvelle année au traditionnel réveillon. Mes plus belles années sont avec vous.

A tous mes amis de promo :

FX, Thomas, Bibi, Pierre, Alex, Vanessa, Nathaniel, Jeanne, Marion, Vincent, Laura, Odile et tout mon groupe de T1Pro. Vous êtes ma seconde famille, j'espère garder un lien avec vous tous afin de ne pas me sentir orphelin.

A mes poulots de Week-End :

Cyrielle, Audrey, Maxime, Claire, Pauline, Déborah, Lionel, et aussi Marion. Nous vous avons tracé le chemin, vous n'avez plus qu'à le suivre !

A tous les enseignants que j'ai croisés dans ma scolarité, de la maternelle à l'ENVT,

Sans qui je ne serais pas là où j'en suis aujourd'hui. Une petite dédicace particulière à M. Delin, professeur de lettres au lycée Guez de Balzac, et à M. Lescure, professeur de physique-chimie au lycée Michel Montaigne, à qui je dois plus qu'aux autres.

A toutes les filles que j'ai aimées, avant,

Et à celle que j'aimerai pour la vie, par anticipation...

A tous ceux que j'ai oubliés,

Mais qui n'en sont pas moins importants pour moi.

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS	4
INTRODUCTION	11
PREMIERE PARTIE : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE DE LA DOULEUR ET DU BUTORPHANOL CHEZ LES RUMINANTS	12
I - Bases anatomiques et physiologiques de la douleur : un aperçu	12
A/ Définition de la douleur.....	12
B/ Les nocicepteurs et les fibres afférentes.....	12
C/ Les voies de transmission vers le système nerveux central.....	12
D/ Classification de la douleur	14
1. Selon sa localisation tissulaire.....	14
2. Selon son évolution.....	15
II - Circonstances et manifestations de la douleur chez les ruminants	15
III - Pratiques analgésiques actuelles chez les ruminants	17
IV - Les causes de négligence de la douleur en pratique vétérinaire rurale	18
V - Arguments en faveur de la gestion de la douleur chez les ruminants	19
A/ Effets néfastes de la douleur.....	19
B/ Considérations éthiques.....	19
C/ Cas particulier des ruminants élevés dans un système non productif	20
D/ Disponibilité actuelle de substances analgésiques	20
VI - Opioides et ruminants	21
VII - Le butorphanol	22
A/ Pharmacodynamie et pharmacocinétique.....	22
B/ Le butorphanol : spécialités disponibles et indications	23
DEUXIEME PARTIE : PROBLEMATIQUE	26
I - Question posée	26
II - Objectifs	26
A/ Objectif principal.....	26
B/ Objectifs secondaires.....	27
TROISIEME PARTIE : MATERIEL ET METHODE	28
I - Animaux	28
II - Groupes randomisés comparés	28
III - Suivi clinique	28
IV - Protocole anesthésique	29
V - Protocole opératoire	29
VI - Critères d'évaluation	30
A/ Critères cliniques :.....	30
1. Fréquences cardiaques et respiratoires et températures rectales	30
2. Evaluation subjective de la douleur : échelle visuelle analogique (EVA)	30
3. Réponse à un stimulus nociceptif :	33
B/ Cinétiques de cortisol plasmatique.....	33
QUATRIEME PARTIE : RESULTATS	34
I - Outils statistiques	34
II - Scores de douleur selon les EVA	35
A/ En per-opératoire.....	35
B/ En post-opératoire	36
III - Suivi des variables cliniques mesurées	36
A/ En per-opératoire.....	36
B/ En post-opératoire	38

IV - Cinétiques de cortisol plasmatique	39
A/ Statistiques descriptives	39
B/ Statistiques analytiques	41
CINQUIEME PARTIE : DISCUSSION	42
I - Déroulement général de l'étude	42
II - Pertinence des critères utilisés	42
A/ Scores de douleur par EVA	43
B/ Fréquences cardiaques et respiratoires	44
C/ Cortisolémie	44
III - Pertinence de la dose administrée	45
IV - Interprétation des résultats obtenus	45
A/ Scores de douleur par EVA	45
1. <i>Augmentation des scores per-opératoires par l'administration de butorphanol.</i>	45
2. <i>Equivalence du butorphanol et du placebo sur les scores post-opératoires.</i>	46
B/ Variables cliniques	46
C/ Cinétiques de cortisolémie	47
V - Aspect financier sur le terrain	47
CONCLUSION	49
REFERENCES	51

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 - Représentation schématique des structures périphériques impliquées dans une douleur aiguë	13
Figure 2 - Représentation schématique des voies de la douleur.....	14
Figure 3 - Formule semi-développée du tartrate de butorphanol	22
Figure 4 - Formule semi-développée de la morphine.....	22
Figure 5 - Echelle visuelle analogique (EVA)	31
Figure 6 - Scores EVA moyens en per-opératoire (Pré), pendant la césarienne (45min, 90min et 135min), et en post-opératoire immédiat (Fin)	35
Figure 7 - Scores Eva moyens pendant la période d'observation post-opératoire.....	36
Figure 8 - Fréquences cardiaques moyennes en per-opératoire (T0), pendant la césarienne (T1, T2, T3), et en post-opératoire immédiat (T4).....	37
Figure 9 - Fréquences respiratoires moyennes en per-opératoire (T0), pendant la césarienne (T1, T2, T3), et en post-opératoire immédiat (T4).....	37
Figure 10 - Températures rectales moyennes en per-opératoire (T0), pendant la césarienne (T1, T2, T3), et en post-opératoire immédiat (T4).....	38
Figure 11 - Fréquences cardiaques moyennes pendant la période d'observation post-opératoire	38
Figure 12 - Fréquences respiratoires moyennes pendant la période d'observation post-opératoire.....	39
Figure 13 - Températures rectales moyennes pendant la période d'observation post-opératoire	39
Figure 14 - Cinétiques moyennes de cortisolémie, en fonction du temps.....	40

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1- Variables mesurées en pré-opératoire (T0), en per-opératoire (T1, T2, T3) et en post-opératoire immédiat (T4)	34
Tableau 2 - Variables mesurées pendant la période d'observation en post-opératoire	34
Tableau 3 - Valeurs des cortisolémies plasmatiques, en fonction du temps.	40
Tableau 4 - Valeurs des AUC des cinétiques de cortisolémie.	41

LISTE DES ABREVIATIONS UTILISEES

ACVA : *American College of Veterinary Anesthesiologist*
AFSSA : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments
AMM : autorisation de mise sur le marché
AUC : *Area Under the Curve* (Aire sous la courbe)
EVA : échelle visuelle analogique
FC : fréquence cardiaque
FR : fréquence respiratoire
GMQ : gain moyen quotidien
IASP : *International Association for the Study of Pain*
IV : intraveineux
NRS : *numerical rating scale*
RCP : résumé des caractéristiques du produit

INTRODUCTION

Dans l'actuel contexte européen de protection du bien-être animal, initié en 1976 par la *Convention européenne sur la protection des animaux dans les élevages* (Conseil de l'Europe, 1976), la récente apparition du butorphanol sur le marché français du médicament vétérinaire offre aux praticiens une nouvelle possibilité de gérer l'analgésie lors d'interventions chirurgicales chez les ruminants, hors autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le moment.

Selon notre expérience, dans la pratique vétérinaire dite rurale (on entend par là la médecine et la chirurgie des ruminants), la douleur per-opératoire reste actuellement sous-estimée, et donc mal prise en charge. Ainsi en terme de gestion pharmacologique, elle demeure fréquemment négligée, parfois gérée par des protocoles d'anesthésie locale efficaces mais pas toujours suffisants, ou par des techniques d'anesthésie loco-régionale (infiltration péridurale). Une valence analgésique systémique n'est que rarement mise en œuvre. La douleur post-opératoire est, elle, parfois gérée par l'administration d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), préférentiellement en chirurgie orthopédique.

L'objectif principal de la présente thèse vétérinaire est d'étudier l'intérêt et les effets de l'utilisation du tartrate de butorphanol à 25 mg *in toto* par voie intraveineuse, lors de césarienne chez la brebis, afin de proposer un schéma d'utilisation de ce morphinique dans le cadre de telles interventions.

Dans une première partie bibliographique, nous exposons les enjeux de la gestion de la douleur chirurgicale chez les ruminants, ainsi que les possibilités actuellement disponibles pour le faire. Plus particulièrement, nous y faisons une présentation du tartrate de butorphanol, un dérivé morphinique de synthèse. Les parties suivantes consistent en une description du protocole de l'essai clinique réalisé, puis en un exposé et une discussion des résultats obtenus.

PREMIERE PARTIE : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE DE LA DOULEUR ET DU BUTORPHANOL CHEZ LES RUMINANTS

I - Bases anatomiques et physiologiques de la douleur : un aperçu

(librement inspiré de Holbrook et Moore, 1996 ; Radostits et coll., 2007)

A/ Définition de la douleur

En 1979, l'IASP (*International Association for the Study of Pain*) a défini la douleur comme « une expérience sensorielle aversive causée par une atteinte réelle ou potentielle qui provoque des réactions motrices et végétatives protectrices, conduit à l'apprentissage d'un comportement d'évitement et peut modifier le comportement spécifique de l'espèce y compris le comportement social » (Underwood, 2002 ; Maynard, 2002 ; ACVA, 1998).

B/ Les nocicepteurs et les fibres afférentes

La douleur prend son origine dans la perception de stimuli algogènes par les nocicepteurs, que sont les terminaisons nerveuses libres des fibres A δ et C (figure 1). Ceux-ci sont présents dans les couches superficielles de la peau, dans les surfaces articulaires, les muscles, le périoste, la pulpe dentaire, les viscères. Les fibres A δ , myélinisées et de large diamètre, seraient impliquées dans une douleur aiguë et très localisée ; les fibres C, non myélinisées et de faible diamètre interviendraient dans une douleur sourde, plus diffuse.

Les nocicepteurs ont des seuils d'activation bien plus élevés que les récepteurs sensitifs classiques. Il est considéré que le seuil d'activation de ces récepteurs est assez similaire entre les espèces, alors que le seuil de tolérance serait lui très variable, à l'origine de réponses motrices et végétatives plus ou moins intenses selon les espèces.

C/ Les voies de transmission vers le système nerveux central

Ces fibres afférentes A δ et C, dans les nerfs sensitifs, gagnent la corne dorsale de la moelle épinière (figure 1). Puis, après une modulation par des neurones intermédiaires dans la substance grise, les axones décussent vers le faisceau spino-thalamique de la colonne ventrolatérale contralatérale, dans la substance blanche (figure 2). Les neurones de ce faisceau

spino-thalamique gagnent ensuite l'encéphale, où ils s'achèvent dans le thalamus et le cortex cérébral. Ces centres nerveux sont alors responsables de la prise de conscience et de la localisation de la douleur (Gogny et Bareille, 2008). Un autre faisceau parallèle, spino-réticulaire, gagne la formation réticulée et le système limbique. Le système limbique est responsable de la mémorisation de la douleur et de sa cause. Ce dernier phénomène est à l'origine des comportements d'évitement vis-à-vis du processus douloureux.

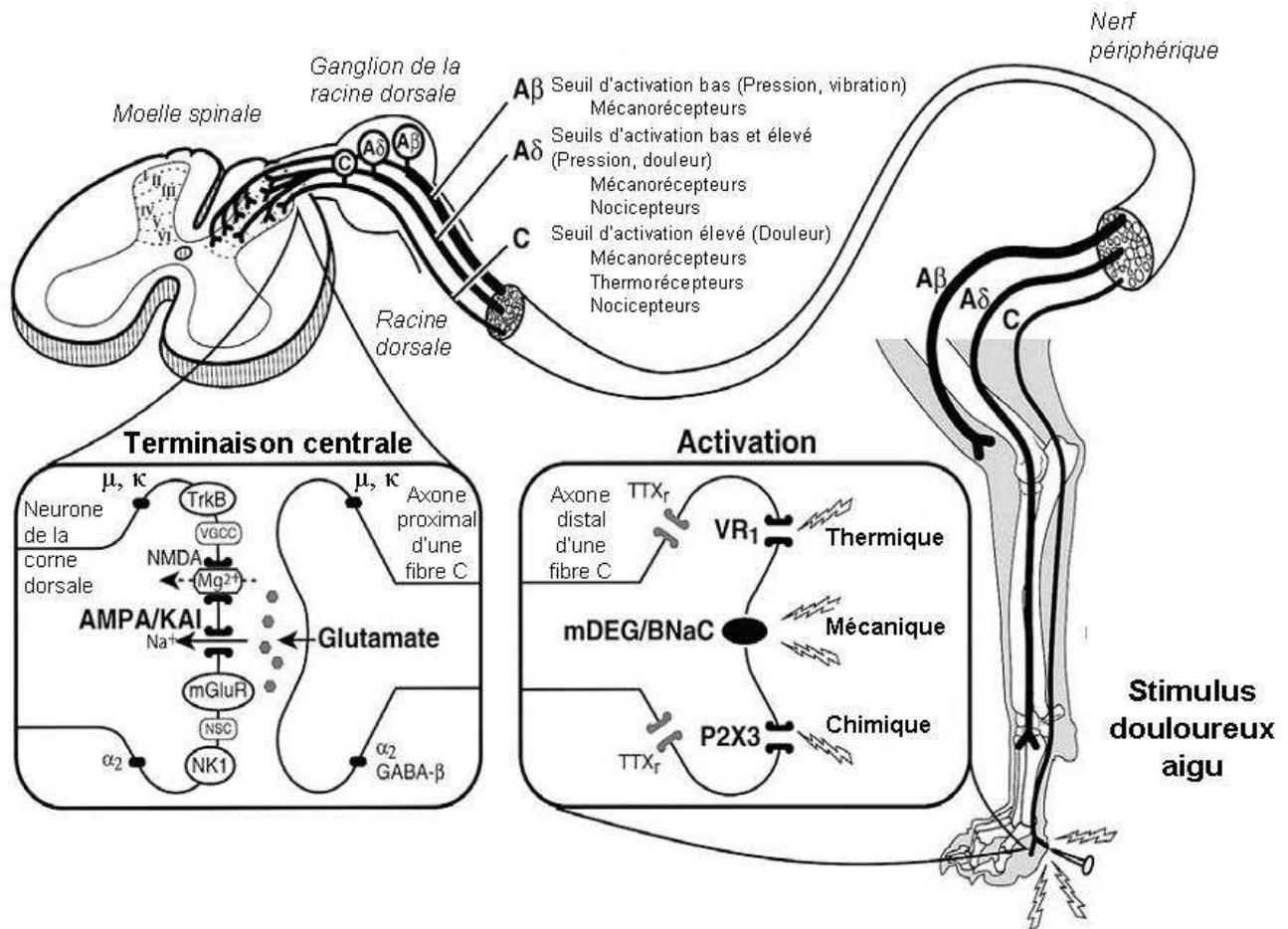


Figure 1 - Représentation schématique des structures périphériques impliquées dans une douleur aiguë
(librement traduit et adapté de Muir et Woolf, 2001)

Les stimuli douloureux sont perçus par les nocicepteurs et transmis à la corne dorsale de la moelle spinale par les fibres A δ et C. Le glutamate qu'elles libèrent active les récepteurs des neurones de la corne dorsale qui génèrent une réponse réflexe et une douleur transitoire. A β , A δ et C = Fibres nerveuses sensibles. VR₁ = Récepteur vanilloïde (récepteur thermique). mDEG/BNaC = Dégénérine/Canal sodique épithélial (récepteur mécanique). P2X3 = Récepteur aux purines (récepteur chimique). TTXr = Canal sodique résistant à la tétrodoxine. μ = Récepteur morphinique Mu. κ = Récepteur morphinique Kappa. α_2 = Récepteur Alpha-2. GABA- β = Récepteur à l'acide gamma amino-butérique β . TrkB = Récepteur à la tyrosine kinase B. VGCC = Canal calcique voltage-sensible. NMDA = Récepteur au N-méthyl-D-aspartate. AMPA/KAI = Récepteurs à l'acide α -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazoleproprionique et au kaïnate. mGluR = Récepteur métabotrope au glutamate. NSC = Canal cationique non spécifique. NK₁ = Récepteur à la neurokinine 1.

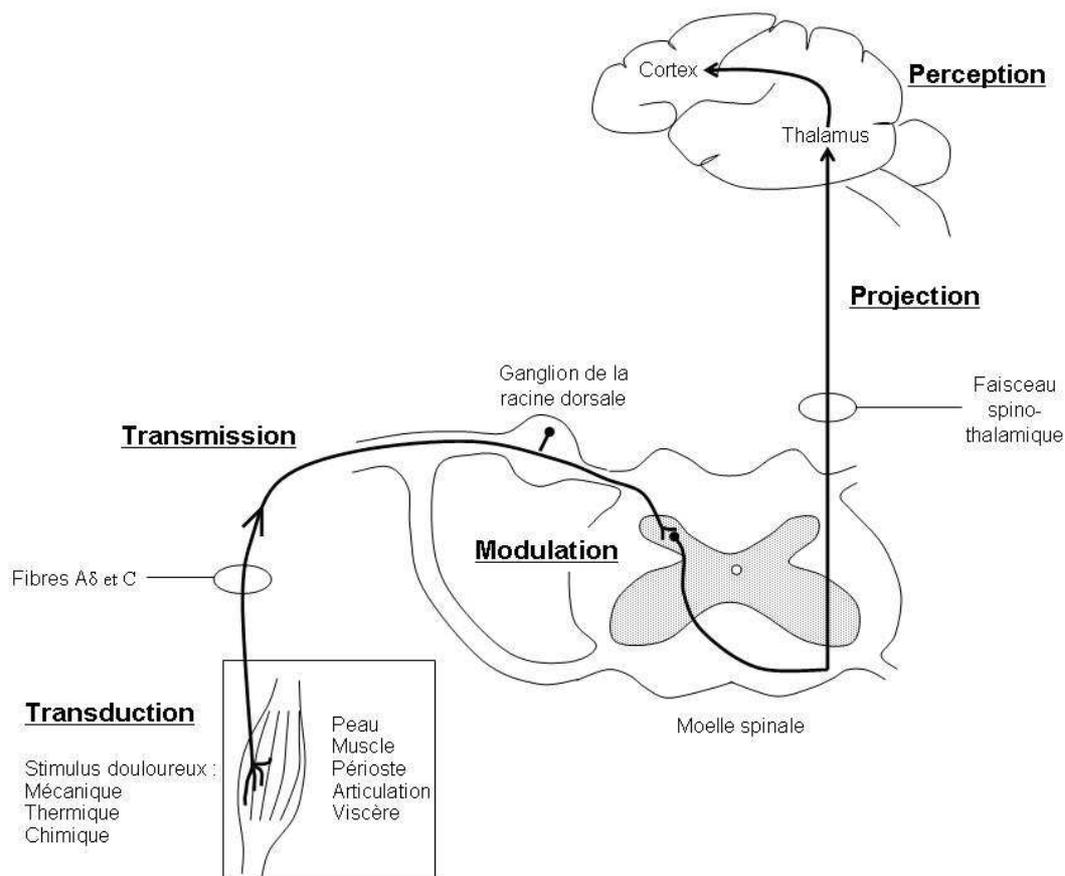


Figure 2 - Représentation schématique des voies de la douleur

Elles comprennent la transduction du stimulus en influx nerveux par les nocicepteurs, la transmission par les fibres Aδ ou C, la modulation au sein de la corne dorsale, la projection vers l'encéphale via les faisceaux spino-thalamiques et la perception. Ce schéma n'illustre pas le contrôle inhibiteur du cerveau sur la corne dorsale.

D/ Classification de la douleur

1. Selon sa localisation tissulaire

On distingue classiquement trois types de douleur : superficielle, profonde et viscérale :

- la douleur superficielle est celle perçue à l'occasion d'un dommage cutané ou sous-cutané ;
- la douleur profonde ou musculo-squelettique est celle perçue à l'occasion d'un dommage sur les muscles, les os ou les articulations ;
- la douleur viscérale, comme son nom l'indique, est perçue à l'occasion de dommages sur les viscères. Contrairement aux autres douleurs, un stimulus localisé et court (telle que l'incision de la paroi d'un viscère) n'est généralement pas à l'origine d'un signal douloureux. Par contre des dommages plus diffus, tels qu'une ischémie pariétale, une tension pariétale, une tension des mésos ou des ligaments suspenseurs, sont très algogènes. Des crampes abdominales

cycliques constituent un schéma classiquement utilisé pour décrire une douleur viscérale, et témoigner de la contraction des muscles lisses engendrée par les dommages. Contrairement aux douleurs superficielles et profondes, la perception de la douleur viscérale est en général mal localisée.

2. *Selon son évolution*

On distingue douleur aiguë et douleur chronique :

- la douleur aiguë comprend des douleurs instantanées, ou prolongées jusqu'à quelques jours. Sa nature, plus que son intensité, est directement liée aux dommages tissulaires, qui constituent le stimulus algogène.
- la douleur chronique correspond à des douleurs prolongées de plusieurs semaines à plusieurs mois. Elle est à la fois liée au facteur causal et à la réaction inflammatoire locale, mais aussi à divers mécanismes complexes responsables de modification du support cellulaire impliqué dans la nociception.

II - Circonstances et manifestations de la douleur chez les ruminants

Si par le passé on a pu douter de l'existence de la douleur chez les animaux de rente, l'ensemble de la communauté scientifique s'entend désormais pour la reconnaître. Les anesthésistes vétérinaires considèrent actuellement que si une procédure est douloureuse pour un être humain, alors elle l'est aussi pour un animal, même si toutefois il existe une variabilité dans l'intensité de la sensation douloureuse perçue et dans la tolérance (ACVA, 1998).

Les principales circonstances cliniques au cours desquelles les ruminants expriment de la douleur sont les suivantes (Underwood, 2002) :

- boiteries, mammites
- maladies systémiques
- dystocies
- interventions « chirurgicales » : castration, écornage, amputation de queue, césarienne, etc.

Cependant, les ruminants sont généralement peu expressifs vis-à-vis de la douleur. D'un point de vue évolutionniste, cela peut être interprété comme une protection contre les prédateurs, qui s'attaquent plus volontiers aux animaux mal en point (Underwood, 2002 ; Livingston, 1994).

Les manifestations comportementales classiquement reconnues chez la brebis comme évocatrices de douleur sont (Kent et Molony, 2004) :

- des grincements de dents (bruxisme) ;
- une position anormale : décubitus prolongé, position dite d'auto-auscultation ;
- du piétinement, des coups, de l'agressivité, voire de l'automutilation ;
- un isolement par rapport au troupeau ;
- une hypovigilance ou au contraire une hypervigilance avec de l'appréhension, de la crainte ;
- une diminution de l'ingestion.

De façon plus subjective, l'observateur pourra trouver la brebis « triste », et son faciès anormal. Des vocalises peuvent aussi être émises, mais elles restent rares chez la brebis. Les vocalisations s'avèrent plus fréquentes chez les bovins.

Enfin, lors de douleur d'origine inflammatoire, une hyperesthésie est fréquemment décrite. Cette hyperesthésie s'explique par deux phénomènes physiopathologiques distincts (Fitzpatrick, 2006 ; Livingston, 1994 ; Gogny et Bareille, 2008) :

- l'hyperalgésie périphérique : la libération de médiateurs inflammatoires (substance P, bradykinine, etc.) par les tissus lésés sensibilise les nocicepteurs périphériques, lesquels acquièrent un seuil d'activation plus bas, à l'origine d'une hyperalgésie périphérique ;
- l'hyperalgésie centrale : la stimulation répétée des fibres C entraîne une augmentation progressive de l'activité des neurones de la corne dorsale de la moelle épinière, à l'origine d'une hyperalgésie centrale.

Des manifestations végétatives, induites par la douleur, s'avèrent plus objectives pour diagnostiquer un état algique chez l'animal : élévations de fréquence cardiaque, de fréquence respiratoire, de pression artérielle, de température, de cortisolémie (Underwood, 2002 ; Kent et Molony, 2004). Une mydriase peut aussi être observée. Cependant, même si ces dernières manifestations apparaissent objectives (c'est-à-dire non observateur-dépendantes), elles n'en sont pas moins non spécifiques, car leur lien de cause à effet avec la douleur n'est jamais certain.

Selon certains auteurs, la réduction des performances zootechniques constituerait également un indicateur de douleur chez les animaux de rente, ainsi qu'un argument en faveur de sa gestion (Bath, 1998). En impliquant l'axe corticotrope, via des afférences à destinée hypothalamique, la douleur favorise le catabolisme au détriment de l'anabolisme.

L'impact de la douleur sur les résultats zootechniques a été bien démontré lors d'affections locomotrices chez la vache laitière. Les animaux atteints de boiterie présentent en

effet une réduction de l'ingestion, de l'indice corporel, de la production laitière et de la fertilité (Margerisson et coll., 2006). Toutefois, la relation entre une douleur chirurgicale aiguë et une chute de production n'a pas à ce jour été clairement établie chez l'animal de rente. Ainsi, une étude menée chez le veau (Faulkner, 1992) n'a pas mis en évidence d'amélioration du GMQ et/ou de l'ingestion lors de la réalisation d'une castration avec un protocole d'analgésie (Butorphanol + Xylazine), par rapport à un placebo. De même, une étude consacrée à l'écornage de veaux n'a pas mis en évidence de différences d'ingestion ou de GMQ entre les groupes subissant l'intervention avec ou sans anesthésie locale et/ou sédation, alors que d'autres signes témoignent significativement de l'existence de phénomène de nociception (comportement, fréquence cardiaque, cortisolémie) (Grøndahl et coll., 1999). Enfin, une autre étude n'a pas établi de différences d'ingestion ou de production laitière à l'occasion de l'amputation de la queue réalisée avec ou sans anesthésie péridurale (Tom et coll., 2002).

Remarquons que ces trois études concernent des douleurs somatiques et non viscérales. En effet, il n'existe pas vraiment de modèle expérimental de douleur viscérale telle que peut l'induire une césarienne. Une revue de la littérature scientifique, réalisée à l'occasion de ce travail, n'a pas permis d'identifier de preuve expérimentale que la gestion de la douleur chirurgicale est à l'origine d'une amélioration de la production. A ce jour, l'existence ou non d'une relation entre une douleur viscérale d'origine chirurgicale et les performances zootechniques reste à déterminer. Dans nos lectures, la chute des performances associée à la douleur est principalement expliquée par une inhibition chronique de la prise alimentaire (Gogny et Bareille, 2008). En effet, il est unanimement admis que la perception de la douleur a des répercussions sur l'hémodynamique, la respiration et les fonctions endocrines. Ces modifications sont à l'origine d'une ischémie et d'une hypoxie tissulaire, d'un état de choc, d'arythmies cardiaques sévères, d'insuffisance rénale, etc. (Otto et Short, 1998). Lorsque de tels états sont atteints et se maintiennent, il est inconcevable que l'animal puisse s'alimenter et produire correctement.

III - Pratiques analgésiques actuelles chez les ruminants

Ce paragraphe a pour finalité de détailler les pratiques d'analgésie actuelles réalisées chez les ruminants par les vétérinaires. Nous nous appuyons ici essentiellement sur une enquête européenne menée entre 2005 et 2006, qui concerne plus particulièrement les bovins.

Nous n'aborderons ici que les résultats consacrés à un contexte chirurgical (Guatteo et coll., 2008). Ainsi en France, 1,5% des vétérinaires déclarent n'utiliser aucune substance analgésique lors de césarienne, et 1,8% lors d'amputation d'onglon. Ces résultats apparaissent plus élevés que les moyennes européennes. En matière de substances à visée antalgique pure, l'étude ne s'attache qu'aux AINS, car l'utilisation des morphiniques reste marginale. En France, les AINS sont utilisés par 15,8% des vétérinaires après une césarienne, et par 56% d'entre eux après une amputation d'onglon. D'autres substances possédant une activité analgésique en plus de leur propriété anesthésique ou sédative sont en outre utilisées : les anesthésiques locaux sont administrés par 95,4% et 68,5% des praticiens, respectivement lors de césarienne et d'amputation d'onglon ; de même les α 2-agonistes s'avèrent utilisés par 54,7% et 70% des confrères lors de césarienne et d'amputation d'onglon.

Cette étude permet de constater qu'un nombre encore important de vétérinaires ne prend pas en charge la douleur lors d'interventions chirurgicales réalisées chez les bovins. Ce constat doit être encore plus vrai chez les brebis, du fait de la moindre valeur économique des individus dans cette espèce.

Cependant cette étude, par ailleurs très bien menée, ne permet pas de savoir dans quelle mesure ces spécialités sont associées entre elles. Cette limite est d'autant plus regrettable que les AINS, les anesthésiques locaux ou les α 2-agonistes s'avèrent généralement insuffisants pour assurer individuellement une valence analgésique adaptée à une intervention comme une laparotomie ou une amputation.

IV - Les causes de négligence de la douleur en pratique vétérinaire rurale

Elles sont nombreuses, parfois conceptuelles, et variables selon le type d'élevage, les régions, les individus, les éleveurs et les vétérinaires. En voici une liste non exhaustive, qui concerne plus spécifiquement les interventions obstétricales chez la brebis (Scott, 2005 ; Bourne, 2005) :

- l'inexpressivité des ruminants vis-à-vis de la douleur ou l'ignorance des signes de douleur ;
- la valeur économique des animaux, ne justifiant pas une majoration du coût des interventions pour l'analgésie ;
- le caractère souvent transitoire de la douleur ;
- une certaine tradition qui va parfois jusqu'à nier la douleur chez ces animaux ;

- la technicité d'une anesthésie péridurale pour les laparotomies, et l'iattrogénie potentielle d'un décubitus prolongé dans le cadre plus précis de l'obstétrique (mauvaise prise de colostrum, défaut d'adoption) ;
- un certain manque d'information dans la littérature à propos des analgésiques chez les animaux de rente, en matière d'efficacité, d'effets indésirables ou de toxicité pour l'animal et le consommateur (manque qui actuellement commence à être comblé) ;
- la rapidité de la plupart des interventions ;
- la barrière légale empêchant l'utilisation de morphine dans le cadre d'une pratique rurale hors du cabinet.

V - Arguments en faveur de la gestion de la douleur chez les ruminants

A/ Effets néfastes de la douleur

Le premier argument susceptible d'être entendu des éleveurs est l'apport zootechnique et économique qu'est capable d'apporter une valence analgésique. Comme nous l'avons déjà évoqué, la douleur engendre une augmentation du catabolisme ainsi qu'une diminution de l'ingestion, à l'origine d'une possible diminution des performances zootechniques.

Les vétérinaires sont eux plus conscients des inconvénients sur la santé *sensu stricto* de l'animal, et doivent sensibiliser les éleveurs. En effet, la douleur retarde la guérison et prolonge le décubitus. Elle augmente donc le risque de complications post-opératoires, notamment infectieuses (Radostits et coll., 2007). Les complications infectieuses peuvent être favorisées par l'immunodépression associée à l'hypercortisolémie induite par la douleur (Gogny et Bareille, 2008). D'autre part, la douleur peut engendrer une mauvaise ventilation, à l'origine d'une possible acidose respiratoire, laquelle majore les risques de dysrythmie. De plus, le risque de passage à la chronicité impose qu'une douleur aiguë soit traitée sans délai, car les conséquences morbides de la douleur chronique s'avèrent plus importantes que la douleur aiguë chez les animaux de rente.

Enfin, une analgésie préventive pré-opératoire semble intéressante dans la mesure où elle limiterait le phénomène d'hyperalgésie centrale évoqué plus haut (Radostits et coll., 2007).

B/ Considérations éthiques

Les autres arguments en faveur de la gestion de la douleur chez les ruminants sont aussi d'ordre éthique. En élevage ces considérations éthiques rencontrent des barrières économiques, toutefois ces dernières tendent à être remises en cause par la pression des consommateurs, souvent exigeants en matière de bien-être animal. Par contre rien ne justifie de les ignorer dans le cadre de l'expérimentation et de l'enseignement, si ce n'est une interférence de tel principe actif avec le protocole expérimental. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), une laparotomie, donc une césarienne, provoque une douleur chirurgicale de palier II, voire III s'il y a des complications ou si l'intervention est longue (Maynard, 2002). Même si ces recommandations concernent plus l'homme et par extension les carnivores domestiques, l'OMS préconise l'utilisation des morphiniques pour la réalisation de telles interventions. Ethiquement, toute laparotomie chez les ruminants devrait donc être associée à un protocole d'analgésie d'efficacité démontrée.

C/ Cas particulier des ruminants élevés dans un système non productif

De façon anecdotique mais peut-être de plus en plus fréquente, surtout concernant la chèvre, il apparaît incontournable de mettre en place un protocole d'analgésie pour une intervention chirurgicale chez un ruminant élevé comme animal de compagnie, de parc zoologique ou de ferme touristique. Dans ce cadre précis, le vétérinaire devra pouvoir proposer au propriétaire d'améliorer les conditions de vie de l'animal. Ainsi, il devra avoir à sa disposition des informations concernant des spécialités disponibles et efficaces même si elles ne disposent pas d'AMM pour ces espèces.

D/ Disponibilité actuelle de substances analgésiques

L'apparition sur le marché du médicament vétérinaire de principes actifs de type morphinique rend obsolète l'argument de l'indisponibilité. Ainsi, le butorphanol n'est pas comme la morphine classé parmi les stupéfiants et peut donc, conformément au principe de la cascade thérapeutique, être légalement utilisé dans le cadre d'une pratique rurale. Par contre, l'aspect financier reste une barrière à son utilisation, que les vétérinaires et les éleveurs n'envisageront de lever que si la preuve de l'efficacité de son utilisation est apportée par des études bien menées.

VI - Opioides et ruminants

(d'après Dunlop et Hoyt., 1997 ; George, 2003 ; Carroll et Hartsfield, 1996)

Les classes thérapeutiques d'analgésiques utilisables chez les animaux de rente comprennent les opioïdes, les α 2-agonistes, les anti-inflammatoires non stéroïdiens et les anesthésiques locaux. Nous ne nous intéresserons ici qu'aux opioïdes. Le cas particulier du butorphanol sera traité de façon détaillée dans le paragraphe suivant.

Les récepteurs opiacés dans le système nerveux central comprennent quatre classes : μ , δ , κ et σ (figure 1). Les opioïdes possèdent selon leur nature une action agoniste ou antagoniste sur l'un et/ou l'autre de ces récepteurs. En se fixant sur ces récepteurs, les morphiniques induisent une inhibition de l'adénylate-cyclase, à l'origine de la fermeture de canaux calciques membranaires et de l'ouverture de canaux potassiques membranaires. Cette inhibition entraîne une hyperpolarisation de la membrane des neurones, bloquant la transmission des potentiels d'action nociceptifs le long des voies ascendantes de la douleur.

Les effets classiquement décrits de l'activation de chacune de ces classes de récepteurs sont les suivants (Otto et Short, 1998 ; Branson et coll., 1995) :

- récepteurs μ : analgésie supraspinale, hypothermie, euphorie, myosis, bradycardie, dépression respiratoire, dépendance physique
- récepteurs κ : analgésie spinale et supraspinale, sédation, dysphorie, myosis
- récepteurs σ et δ : excitation, hyperkinésie, mydriase

Pour des raisons encore mal comprises, sans doute plus pharmacocinétiques que pharmacodynamiques, l'efficacité analgésique de la morphine, un μ -agoniste strict, apparaît très limitée chez les ruminants. L'utilisation de la morphine chez les ruminants est ainsi généralement déconseillée (Branson et coll., 1995).

Le fentanyl, un μ -agoniste strict plus affiné que la morphine, semble plus efficace chez les ovins, mais possède une durée d'action courte (20 minutes). Il est utilisable à des doses comprises entre 5 et 10 μ g/kg par voie intraveineuse, ou par patch cutané.

La buprenorphine, un agoniste/antagoniste mixte avec des affinités μ et κ , est également utilisable, à des doses allant de 1 à 10 μ g/kg par voie intraveineuse. Avec la buprenorphine, l'analgésie obtenue dure jusqu'à 240 minutes, mais son installation est longue (45 minutes).

Chez les ruminants, les effets indésirables imputables aux morphiniques sont essentiellement une inhibition de la motricité digestive, notamment ruminale. La réduction du

péristaltisme résulte d'un effet relaxant des morphiniques sur les muscles lisses du tractus digestif et les sphincters, qui empêche la séquence contraction/relaxation des complexes moteurs migrants intestinaux (Davis, 1993). Cette inhibition du transit est observée à de très faibles doses de morphine, qui n'ont pas d'effets antalgiques. Aucun effet émétique tel que celui observé chez les carnivores n'est rapporté chez les ruminants. Les morphiniques sont en plus à divers degrés dépresseurs cardio-respiratoires, mais ces effets chez les ruminants sont peu décrits dans la littérature, et ne semblent pas être à l'origine de contre-indications.

VII - Le butorphanol

A/ Pharmacodynamie et pharmacocinétique

Le tartrate de butorphanol (17-cyclobutylmethyl-3,14-dihydroxymorphinan tartrate) est un opioïde de synthèse, dérivé de la morphine, à action centrale (figures 3 et 4).

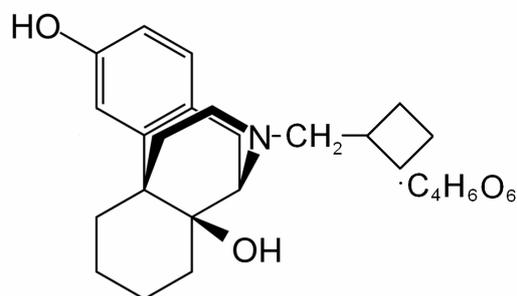


Figure 3 - Formule semi-développée du tartrate de butorphanol

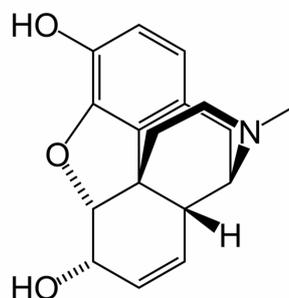


Figure 4 - Formule semi-développée de la morphine

Son action est agoniste-antagoniste mixte des récepteurs morphiniques du système nerveux central (Plumb, 1994). Le butorphanol possède une action agoniste sur les récepteurs

κ à l'origine de l'analgésie et de la sédation, ainsi que d'une dépendance chez l'homme et le rat, cependant bien moindre que la morphine (Commiskey et coll., 2005). Il possède une action antagoniste sur les récepteurs μ , impliqués dans la dépression cardio-respiratoire classiquement générée par la morphine. L'action du butorphanol est principalement centrale, localisée sur le système limbique sous-cortical et spinal (Plumb, 1994).

Une étude a montré que, contrairement à la morphine, le butorphanol administré aux doses prévues par les AMM chez le cheval et les carnivores domestiques ($\leq 0.2\text{mg/kg}$) n'est pas à l'origine d'une dépression respiratoire chez le mouton (Waterman et coll., 1991). Une autre étude précise qu'une administration intraveineuse de 2 mg de butorphanol à une brebis gravide n'est pas à l'origine d'une dépression cardiovasculaire ni chez la brebis, ni chez le fœtus, bien que la concentration plasmatique en butorphanol s'équilibre rapidement chez les deux organismes (Maduska et coll., 1980). Le butorphanol apparaît donc d'ors et déjà comme un médicament intéressant en obstétrique ovine.

D'un point de vue pharmacocinétique, aucune donnée obtenue chez la brebis n'est disponible. Chez la vache (Court et coll., 1992) et la chèvre (Caroll et coll., 2001), après une administration intraveineuse, le butorphanol présente respectivement un volume de distribution de 4,18 l/kg et 1,27 l/kg, une clairance de 34,6 ml/kg/min et 9,6 ml/kg/min et un temps de demi-vie plasmatique de 1,37 h et 1,87 h. Sans pour autant faire d'extrapolation hasardeuse à la brebis, il est possible que ces paramètres pharmacocinétiques soient chez les ovins du même ordre de grandeur. Comme conséquence de ces valeurs, il est conseillé de renouveler les administrations toutes les 4 heures afin de maintenir une concentration plasmatique de butorphanol efficace pour l'analgésie (George, 2003).

Chez la vache laitière, le butorphanol peut être détecté dans le lait jusqu'à 36h post-injection (Court et coll., 1992). En l'absence de données supplémentaires, l'arrêté ministériel du 16 octobre 2002 fixe un temps d'attente forfaitaire de livraison du lait de 7 jours et de la viande de 28 jours (Levionnois, 2008).

Il n'est pas rapporté de différence de métabolisme et d'élimination du butorphanol par rapport à la morphine, laquelle subit une glucurono-conjugaison hépatique et est ensuite excrétée par voie urinaire (Branson et coll., 1995).

B/ Le butorphanol : spécialités disponibles et indications

Actuellement, le butorphanol est utilisé en médecine humaine aux Etats-Unis et au Canada sous forme de spray intranasal (Stadol ND et génériques) dans la gestion notamment des migraines, ainsi que par voie intraveineuse lors des accouchements.

En médecine vétérinaire, deux spécialités existent en France :

- le Torbugesic ND (laboratoire Fort Dodge), disposant d'une AMM pour l'espèce équine, avec comme indication la « réduction des douleurs abdominales associées aux coliques digestives » (AFSSA, 2006), est fréquemment utilisé dans des protocoles de sédation (généralement associé à un $\alpha 2$ -agoniste)

- le Dolorex ND (laboratoire Intervet), disposant d'une AMM pour les espèces équine et canine, avec comme indications (AFSSA, 2007) :

« Chez les chevaux :

- Soulagement de la douleur associée à des coliques d'origine gastro-intestinale.
- Sédation en association avec certains agonistes des récepteurs $\alpha 2$ -adrénergiques

Chez les chiens :

- Soulagement des douleurs viscérales modérées.
- Sédation en association avec certains agonistes des récepteurs $\alpha 2$ -adrénergiques »

En Amérique du Nord existe aussi le Torbutrol ND (laboratoire Fort Dodge), avec, dans le cadre d'inflammation des voies aériennes supérieures, une indication anti-tussive chez le chien,. Il est également utilisé pour ses propriétés anti-émétiques avant injection de cisplatine (Plumb, 1994).

Le butorphanol ne dispose pas d'AMM pour les ruminants, mais il peut être utilisé dans le cadre de la « cascade de prescription », puisque la pharmacopée vétérinaire française ne comprend pas d'autre analgésique central de type opioïde pour ces espèces. En effet, selon l'article L5143-4 du Code de la Santé Publique, « *dans le cas où aucun médicament vétérinaire approprié bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché, d'une autorisation temporaire d'utilisation ou d'un enregistrement n'est disponible, le vétérinaire peut prescrire (...) un médicament vétérinaire autorisé pour des animaux d'une autre espèce dans la même indication thérapeutique* ». De plus, l'administration de butorphanol est possible en pratique rurale puisque, contrairement à la morphine, il est inscrit dans l'une des trois annexes (annexes II) du règlement « LMR » (CEE) n°2377/90 du conseil du 26 juin 1990 qui fixe les limites maximales des résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments d'origine animale (Rialland et coll., 2008b).

Cependant, avant de recommander l'utilisation d'un opioïde comme le butorphanol pour réaliser chez la brebis une analgésie adaptée aux douleurs induites par une chirurgie viscérale, il importe d'apporter la preuve de son efficacité clinique dans cette espèce.

DEUXIEME PARTIE : PROBLEMATIQUE

I - Question posée

Par rapport à un placebo, l'administration de 25 mg *in toto* de Butorphanol par voie intraveineuse améliore-t-elle l'analgésie per et post-opératoire lors d'une césarienne chez la brebis ?

II - Objectifs

A/ Objectif principal

Dans le cadre de travaux pratiques d'obstétrique réalisés à l'ENVT en 2006, nous avons étudié l'intérêt clinique de l'utilisation du butorphanol lors de césariennes chez des brebis. A notre connaissance, à ce jour une telle étude n'a jamais été réalisée dans cette espèce et dans ce contexte clinique : l'essentiel des publications porte sur l'analgésie per-opératoire et post-opératoire lors d'interventions telles que la castration de veaux, l'écornage de veaux ou l'amputation de queue chez les bovins ou les ovins.

L'objectif de cette étude est d'évaluer l'efficacité de l'administration de 25 mg de Butorphanol par voie intraveineuse (soit entre 0,45 mg/kg et 0,55 mg/kg selon le poids des individus) chez la brebis au cours d'une césarienne réalisée par voie paramédiane, par comparaison avec un soluté isotonique de chlorure de sodium.

Par rapport aux classifications de la douleur proposées en première partie, cette étude concerne une douleur d'origine chirurgicale, de localisation multiple, à la fois superficielle (incision et suture cutanées), profonde (incision et suture de la musculature abdominale) et viscérale (traction sur le ligament large, incision et suture de la paroi utérine). La douleur provoquée est typiquement d'évolution aiguë.

L'intérêt d'étudier les effets du butorphanol lors de césarienne apparaît majeur, car la chirurgie de la césarienne a été classée (chez les bovins, mais on peut extrapoler aux ovins) parmi les interventions chirurgicales les plus douloureuses, juste après l'amputation d'onglon,

avec un score de 7 sur 10 pour les vétérinaires français, et un score de 9 sur 10 pour un panel de vétérinaires européens (Guatteo et coll., 2008).

B/ Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires de cette étude résident dans l'analyse des effets d'une administration de butorphanol sur les paramètres cliniques (fréquences cardiaques et respiratoires, températures rectales) et la récupération post-opératoire des brebis, en recherchant notamment des signes d'hyperesthésie.

Nous avons également réalisé une courte étude financière, présentée en fin de discussion, évaluant le coût actuel du butorphanol par rapport aux tarifs de césarienne généralement constatés dans des régions d'élevage ovin. Le but était d'estimer la faisabilité économique d'un tel traitement.

TROISIEME PARTIE : MATERIEL ET METHODE

I - Animaux

Parmi un effectif total de 43 individus, 34 brebis de race tarasconnaise en fin de gestation, entre 2 et 6 ans et de 45 à 65 kg, sont incluses dans cette étude. Elles mettent bas par césarienne lors de travaux pratiques d'obstétrique, réalisés par des étudiants vétérinaires en troisième année de second cycle. Le critère d'inclusion dans l'étude est la confirmation de la gestation par échographie trois jours auparavant. Les critères de non-inclusion sont un agnelage avant la séance de travaux pratiques, une réaction positive à l'épreuve à l'antigène tamponné (sérologie brucellique) ou un mauvais état de santé avant l'opération. Les critères d'exclusion sont l'utilisation d'un traitement supplémentaire non prévu par le protocole, et la réalisation de la césarienne dans un cadre non-conforme au protocole.

Les animaux sont livrés par lots de 7 à 10 individus, 3 jours avant l'intervention. Ils sont placés ensemble dans un box de 25 m² et nourris à volonté avec du foin et de l'eau, ainsi qu'une ration journalière de granulés d'aliment concentré. Ils sont mis à jeun 24h avant l'opération. Après les césariennes, les brebis sont placées en box individuels de 1 m² et nourris de la même façon jusqu'à leur euthanasie 3 à 6 jours plus tard.

Juste avant la chirurgie, les animaux sont tondus sur le flanc gauche. Pour des raisons pédagogiques une seconde échographie du tractus utérin est réalisée, puis un cathéter est placé dans une de leur veine jugulaire.

II - Groupes randomisés comparés

Les animaux sont répartis au hasard en deux groupes parallèles de 17 individus chacun, répartis sur les cinq séances de travaux pratiques :

- A. Groupe de comparaison : placebo (soluté isotonique de chlorure de sodium)
- B. Groupe expérimental : tartrate de butorphanol (25 mg *in toto* IV)

III - Suivi clinique

Un suivi clinique des animaux est réalisé avant, pendant et après la césarienne. Il comprend la mesure de la température rectale, des fréquences cardiaques, respiratoires et ruminales.

IV - Protocole anesthésique

- Mise à jeun de 24 h, afin d'éviter les régurgitations (Caroll et Hartsfield, 1996) ;
- Sédation : Acépromazine (CalmivetND), 2 ml SC (soit 10 mg *in toto* SC), une heure avant le début de l'intervention ;
- Anesthésie locale : Chlorhydrate de Lidocaïne (LurocaïneND 2%), 10 ml en infiltration traçante (1 ml par points) autour de la future incision de laparotomie paramédiane, 15 minutes avant l'incision cutanée ;
- Antibio-prévention : Cefquinome (CobactanND), 50 mg SC, après positionnement de l'animal sur la table d'opération, puis une fois par jour le matin à compter du lendemain ;
- Analgésie : placebo (sérum physiologique IV) ou tartrate de butorphanol 25 mg IV selon le groupe, administrée 30 minutes avant le début de l'intervention, puis toutes les 4 heures pendant 12 heures (3 injections au total).

V - Protocole opératoire

La technique opératoire, par laparotomie paramédiane, est conforme aux exigences du cadre pédagogique de ces césariennes ainsi qu'aux descriptions chirurgicales disponibles dans la littérature (Thorne et Jackson, 2000). Elle comprend les temps suivants :

- Contention : brebis en décubitus latéral droit, attachée sur une table métallique en trois points (membres antérieurs réunis, membres postérieurs réunis et tête).
- Nettoyage de la région opératoire avec une solution savonneuse iodée, rinçage à l'eau et désinfection avec une solution à 60% d'alcool. Séquence nettoyage et désinfection répétée au moins trois fois avant l'anesthésie locale, puis aspersion d'une solution iodée.
- Incision cutanée, musculaire et péritonéale de laparotomie paramédiane gauche.
- Extériorisation, ponction puis incision de la corne utérine.
- Extraction du ou des agneaux. Euthanasie immédiate des agneaux.
- Sutures utérines : un surjet simple et un surjet enfouissant. Remise en place de l'utérus.

- Sutures musculaire et cutanée.
- Pulvérisation d'une suspension antiseptique d'aluminium (AlumisolND).

Les brebis sont ensuite placées dans un box individuel. Du foin et de l'eau leur sont alors distribués.

Etant donné le contexte pédagogique, les durées d'intervention (en moyenne 140 minutes) ont été supérieures à celles que mettent les vétérinaires expérimentés sur le terrain (moins de 30 minutes). Cependant, cela a permis à l'observateur de réaliser plusieurs mesures et prises de sang successives.

VI - Critères d'évaluation

A/ Critères cliniques :

1. Fréquences cardiaques et respiratoires et températures rectales

Elles ont été mesurées à :

- T0 : brebis attachées sur la table, 15 minutes après l'injection d'acépromazine, juste avant l'injection du butorphanol ou du placebo ;
- T1 : début de l'intervention chirurgicale, 15 minutes après la réalisation de l'infiltration à la lidocaïne ;
- T2 : 30 minutes après le début de l'intervention ;
- T3 : 60 minutes après le début de l'intervention ;
- T4 : intervention achevée, brebis au box, en moyenne 150 minutes après le début de l'intervention.

Elles ont ensuite été mesurées le soir de la césarienne, puis une fois quotidiennement jusqu'à l'euthanasie. Toutes ces mesures ont été réalisées par les étudiants membres de l'équipe chirurgicale (une équipe différente pour chaque animal).

Les fréquences ruminales n'ont pas été relevées, car les contractions devenaient toutes inaudibles ou nulles après l'injection d'acépromazine et l'installation sur la table.

2. Evaluation subjective de la douleur : échelle visuelle analogique (EVA)

L'échelle visuelle analogique ou EVA (*Visual Analogic Scale* ou VAS en anglais) est une règle verticale à deux faces : le recto représente un gradient de douleur, avec à l'extrémité inférieure l'inscription « absence de douleur » et à l'extrémité supérieure l'inscription « douleur maximale » ; le verso porte une graduation de 0 à 100 mm. L'observateur place un curseur sur le gradient du recto en fonction de sa perception de la douleur, et lit la graduation correspondante sur le verso, qui lui donne un score de douleur, entre 0 et 100.

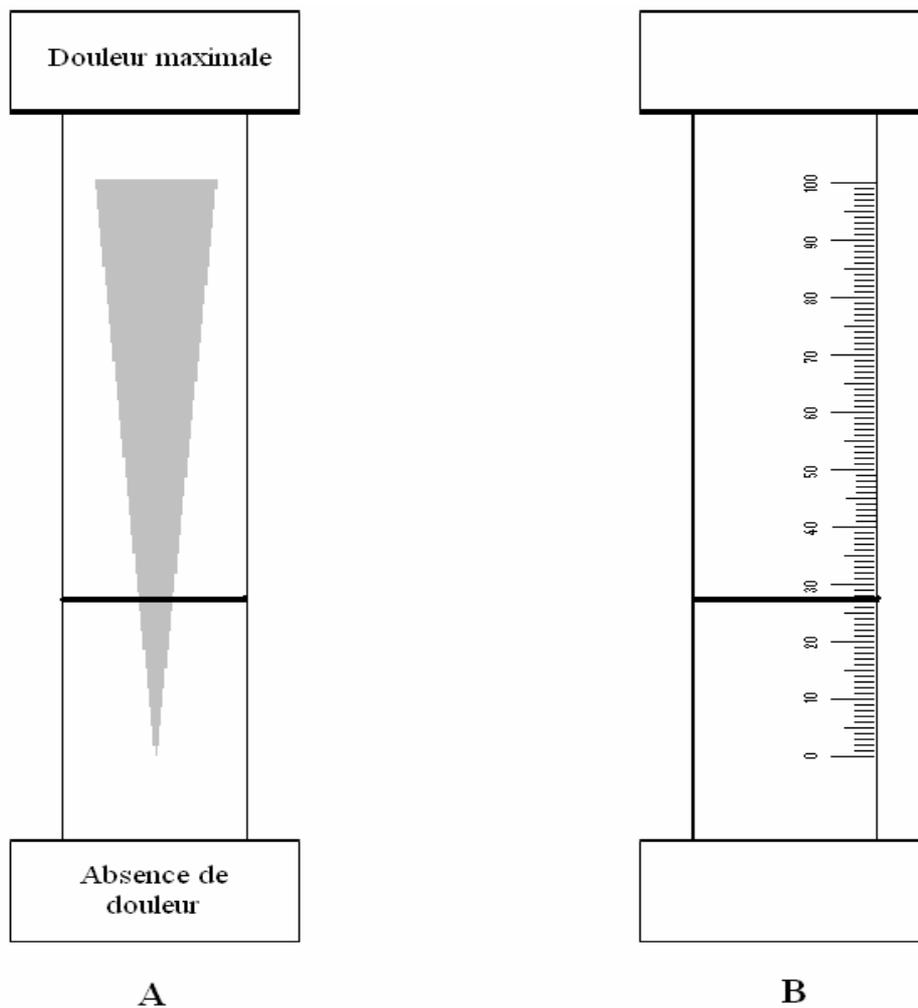


Figure 5 - Echelle visuelle analogique (EVA)
A – Recto de l'échelle. B – Verso de l'échelle. Ici le score de douleur obtenu est de 27.

Les scores de douleur ainsi obtenus ont été relevés aux temps suivants en peropératoire :

- T0 : avant toute injection, avant le positionnement sur la table ;
- T1 : T0+45min, en début d'intervention, à l'incision cutanée ;

- T2 : T0+90min, en cours de manipulation de l'utérus (selon les individus et l'avancement de la chirurgie : extériorisation de la corne, extraction de l'agneau, ou suture de la corne) ;
- T2 : T0+135min, suture de la paroi (selon les individus et l'avancement de la chirurgie : suture musculaire ou cutanée) ;
- Fin : chirurgie achevée, juste avant la descente de la table.

Ils ont ensuite été relevés le soir de la césarienne, puis une fois par jour jusqu'à l'euthanasie.

Tous ces scores ont été attribués par un seul et unique observateur, placé en aveugle par rapport au traitement analgésique (butorphanol ou placebo). L'observateur avait auparavant assisté à plusieurs césariennes dans les mêmes conditions, afin de se sensibiliser aux manifestations de douleur exprimées par les brebis opérées. Pour chaque score, une période d'observation attentive de 1 minute environ a été accordée aux brebis.

Les signes observés et interprétés par l'observateur comme des manifestations de douleur ont été les suivants en per-opératoire :

- tentative d'échappement à la contention lors d'un geste chirurgical (signe le plus fréquent) ;
- état de contraction plus ou moins généralisé de la brebis ;
- grincement de dents (bruxisme) ;
- état d'éveil et d'attention excessif compte tenu de la sédation (certaines brebis avaient notamment des yeux grands ouverts avec un regard fixe et « inquiet ») ;
- respiration anormale (dyspnée).

En post-opératoire, durant les jours d'observation, les manifestations retenues ont été les suivantes :

- décubitus avec réticences à se lever ;
- hyperesthésie à la palpation de la plaie abdominale, avec manifestation par des coups de tête ou de pied ;
- prostration ou au contraire hypervigilance ;
- réduction de la prise alimentaire ;
- position dite d'auto-auscultation.

Ces signes sont ceux qui ont participé à la majoration du score lors de son attribution. Le score 0 mm correspond donc à une brebis totalement détendue, ne bougeant pas ou peu,

avec une respiration régulière. Notons qu'aucune vocalise n'a été entendue pendant ces sessions.

3. Réponse à un stimulus nociceptif :

Dans le protocole initial était prévue la mesure du temps de survenue d'une réaction d'évitement à un stimulus thermique. Cependant, en phase de pré-essai, les animaux sur lesquels l'appareil avait été testé n'avaient manifesté aucune réaction, alors que l'appareil fonctionnait correctement. Ceci avait été interprété comme une inhibition provoquée par la contention des animaux, couchés et maintenus sur le flanc sur une table. A cela s'ajoutaient des difficultés logistiques de positionnement de l'appareillage ; en effet les prises de sang et les EVA laissaient peu de temps supplémentaire. En conséquence, nous avons renoncé à réaliser cette épreuve.

B/ Cinétiques de cortisol plasmatique

Un suivi de la cortisolémie a été réalisée en pré, per et post-opératoire. Pour ce faire, des prises de sang sur EDTA ont été réalisées sur chaque individu, grâce à un cathéter jugulaire, aux temps suivants :

- PS₀ : avant toute injection, avant le positionnement sur la table ;
- PS_{1,2,3,4,5,6} : durant l'opération et en post-opératoire immédiat, toutes les 30 minutes ;
- PS₇ : le soir suivant l'intervention ;
- PS_{8,9,10} : 24, 48 puis 72 heures après le début de l'opération.

Au total, 11 prélèvements sur 25 brebis ont été réalisés en vue d'un dosage de cortisol plasmatique (les 9 autres brebis de l'effectif n'ont pas été prélevées).

Les échantillons ont été centrifugés après récolte, puis les plasmas collectés ont été congelés à - 20°C, selon les recommandations du laboratoire ayant réalisé les dosages. Les dosages ont été réalisés par chimiluminescence sur automate Immulite 2000[®], dans le laboratoire d'analyses biochimiques et endocrinologiques de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon (avec l'aimable contribution du Professeur GARNIER).

Pour des raisons purement économiques, seules 10 cinétiques ont finalement été réalisées. Elles concernent 5 animaux de chaque groupe, choisis aléatoirement parmi l'échantillon total.

QUATRIEME PARTIE : RESULTATS

I - Outils statistiques

L'analyse statistique de toutes les variables recueillies (exceptées les cinétiques de cortisolémie) a été réalisée en utilisant une méthode d'analyse de variance ANOVA, selon un plan à mesures répétées (car pour chaque individu, plusieurs mesures étaient réalisées successivement). L'analyse des cinétiques de cortisolémie a consisté en un test de Student pour séries non appariées comparant les aires sous la courbe de ces cinétiques.

Variable	Traitement	T0	T1	T2	T3	T4
EVA (mm)	Placebo	0,0 ± 0	7,6 ± 10,1	4,9 ± 8,0	5,4 ± 7,2	1,8 ± 5,5
	Butorphanol	1,2 ± 4,9	9,9 ± 8,6	8,2 ± 10,8	14,2 ± 13,8	6,6 ± 9,6
FC (bpm)	Placebo	103 ± 26	112 ± 32	105 ± 24	110 ± 28	141 ± 18
	Butorphanol	90 ± 23	97 ± 16	100 ± 26	118 ± 40	130 ± 37
FR (mpm)	Placebo	32 ± 13	31 ± 11	32 ± 21	26 ± 9	25 ± 6
	Butorphanol	27 ± 8	29 ± 11	25 ± 7	25 ± 8	28 ± 7
Température rectale (°C)	Placebo	38,8 ± 0,4	38,1 ± 0,6	37,6 ± 0,7	37,2 ± 0,8	36,8 ± 0,9
	Butorphanol	38,6 ± 0,7	37,9 ± 0,7	37,5 ± 0,7	37,0 ± 0,7	36,8 ± 1,5

Tableau 1- Variables mesurées en pré-opératoire (T0), en per-opératoire (T1, T2, T3) et en post-opératoire immédiat (T4)

Les valeurs inscrites sont les moyennes ± écarts-types. bpm = battements par minute ; mpm = mouvements par minute.

Variable	Traitement	Samedi soir	Dimanche	Lundi	Mardi	Mercredi	Jeudi
EVA (mm)	Placebo	3,8 ± 6,9	1,9 ± 4,5	1,3 ± 5,3	1,1 ± 2,9	1,1 ± 4,0	0 ± 0
	Butorphanol	1,9 ± 4,2	4 ± 7,4	3,4 ± 5,0	1,2 ± 2,6	0,9 ± 1,8	0,9 ± 3,0
FC (bpm)	Placebo	108 ± 20	90 ± 19	86 ± 26	86 ± 19	87 ± 19	81 ± 18
	Butorphanol	107 ± 20	105 ± 31	92 ± 30	94 ± 21	95 ± 22	97 ± 21
FR (mpm)	Placebo	31 ± 12	36 ± 12	34 ± 11	35 ± 14	36 ± 12	36 ± 17
	Butorphanol	26 ± 12	33 ± 16	32 ± 15	35 ± 18	33 ± 12	33 ± 13
Température rectale (°C)	Placebo	38,7 ± 0,7	38,8 ± 0,8	38,6 ± 0,7	38,5 ± 0,9	38,8 ± 0,6	38,7 ± 0,8
	Butorphanol	38,2 ± 0,6	38,5 ± 0,5	38,9 ± 0,9	39,2 ± 0,6	39,2 ± 0,5	38,9 ± 0,8

Tableau 2 - Variables mesurées pendant la période d'observation en post-opératoire

Les valeurs inscrites sont les moyennes ± écarts-types. bpm = battements par minute ; mpm = mouvements par minute.

Les différences entre traitement au butorphanol et placebo furent considérées statistiquement significatives lorsque l'on obtenait une valeur $p < 0.05$.

Les valeurs descriptives (moyennes et écart-types) de toutes les variables cliniques relevées et des EVA sont inscrites dans le tableau 1 (en per-opératoire) et le tableau 2 (en post-opératoire).

II - Scores de douleur selon les EVA

A/ En per-opératoire

En premier lieu, il a été vérifié l'absence d'effet session ou d'interaction entre les temps d'attribution des scores et les traitements ($p = 0,981$ et $0,620$, respectivement). Pour la variable EVA, il est important qu'il n'y ait pas d'effet session, ce qui traduirait l'existence d'un biais d'octroi des scores par l'observateur.

Sur l'ensemble des valeurs recueillies, sans distinction de temps, les valeurs d'EVA sont significativement plus élevées dans le groupe butorphanol ($p = 0.019$). L'analyse plus fine en comparant temps par temps révèle des scores significativement plus élevés pour le butorphanol à 135 min et en fin d'opération ($p < 0.05$), mais pas à T₀, 45 min ou 90 min ($p > 0.05$), malgré une tendance identique.

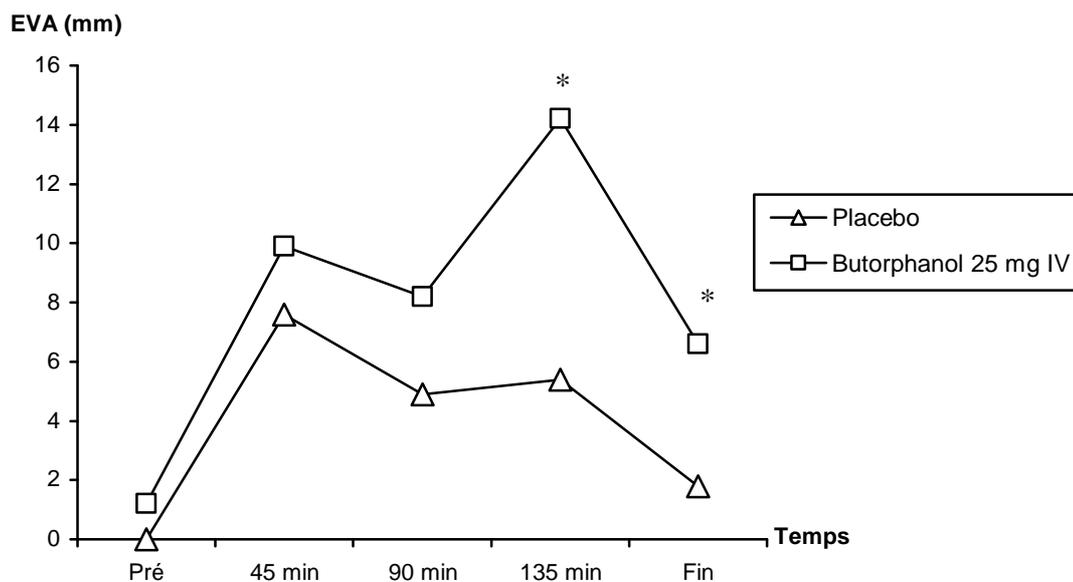


Figure 6 - Scores EVA moyens en per-opératoire (Pré), pendant la césarienne (45min, 90min et 135min), et en post-opératoire immédiat (Fin)

Les astérisques signalent les temps opératoires pour lesquels $p < 0,05$.

Un seul score non nul en pré-opératoire a été obtenu, sur un animal du groupe B atteint d'un glaucome ; cependant cet individu ne présentait pas de score très élevés pour les temps suivants. Son exclusion de l'étude ne modifiait pas les résultats de l'analyse, aussi a-t-il été conservé.

B/ En post-opératoire

Le butorphanol à la dose administrée n'induit pas d'effet significativement différent du placebo sur les EVA en post-opératoire ($p = 0,93$).

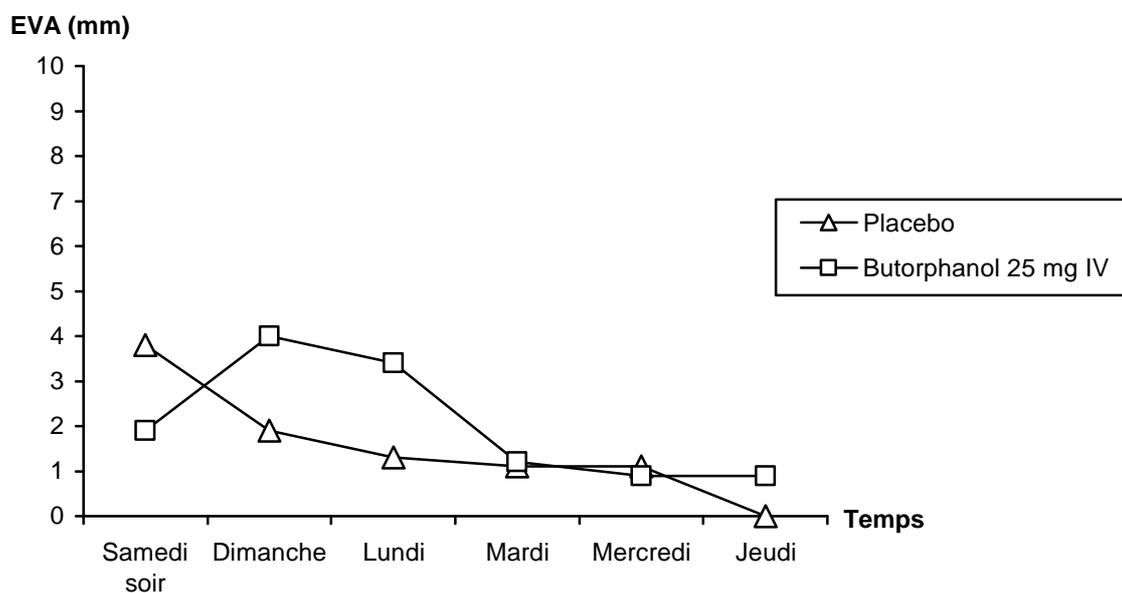


Figure 7 - Scores Eva moyens pendant la période d'observation post-opératoire

III - Suivi des variables cliniques mesurées

A/ En per-opératoire

Concernant les fréquences cardiaques, l'administration de butorphanol n'a induit aucune différence significative ($p = 0,17$) durant toute la chirurgie (figure 8). Les valeurs ont aussi été exprimées comme le rapport de la fréquence cardiaque au temps t à la fréquence cardiaque initiale (FC_t/FC_i) ; là encore aucune différence significative n'est observable ($p = 0,28$).

De même (figures 9 et 10), l'administration de butorphanol n'a induit aucune différence significative sur les valeurs de fréquences respiratoires ($p = 0,83$), ou de températures corporelles ($p = 0,40$).

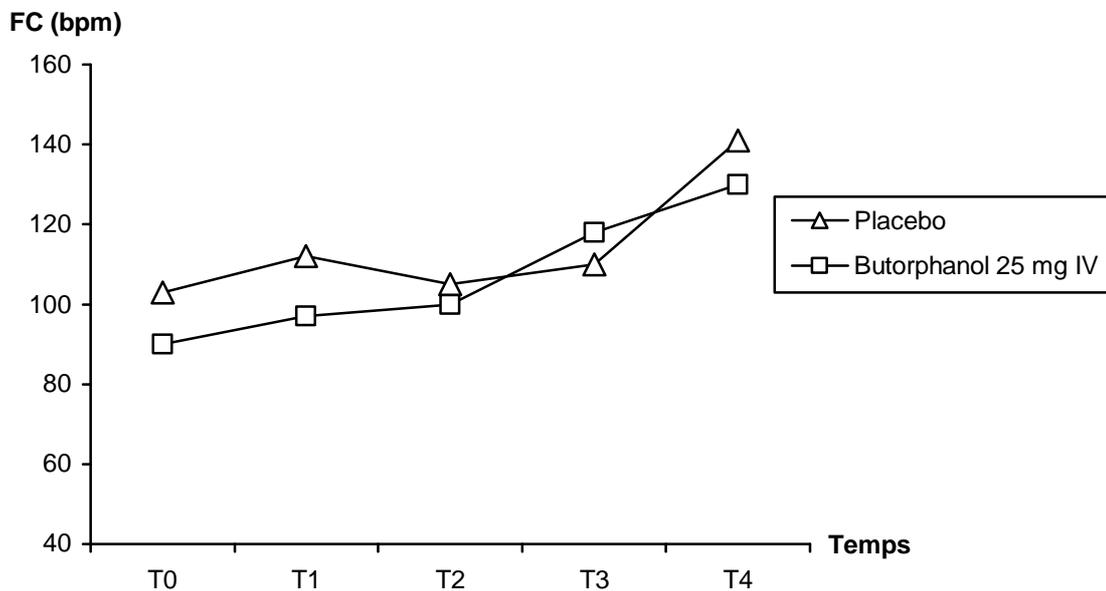


Figure 8 - Fréquences cardiaques moyennes en per-opérateur (T0), pendant la césarienne (T1, T2, T3), et en post-opérateur immédiat (T4)

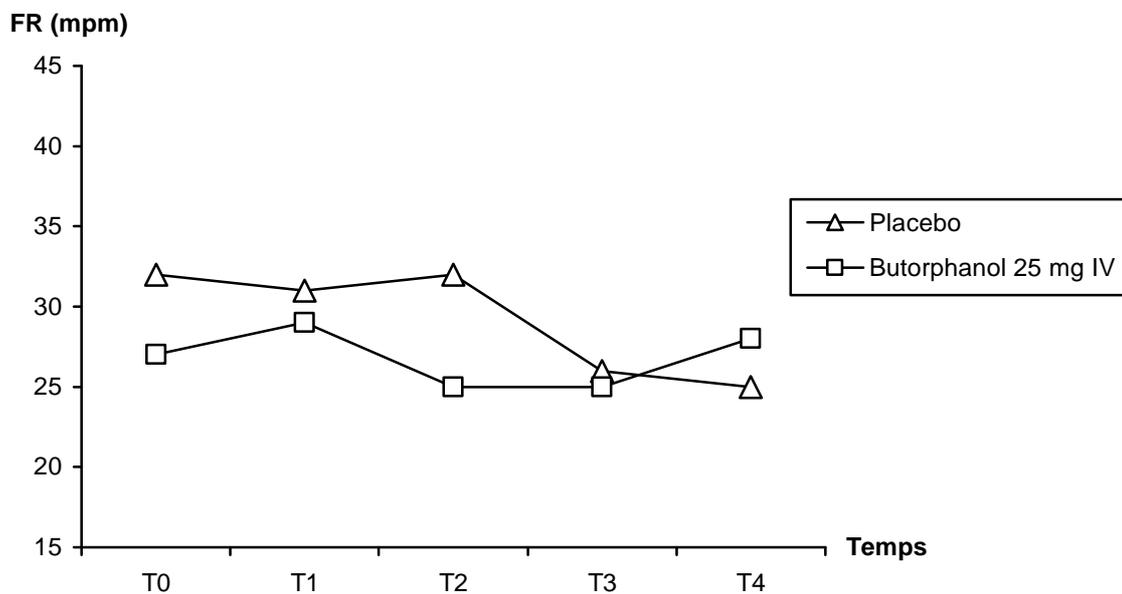


Figure 9 - Fréquences respiratoires moyennes en per-opérateur (T0), pendant la césarienne (T1, T2, T3), et en post-opérateur immédiat (T4)

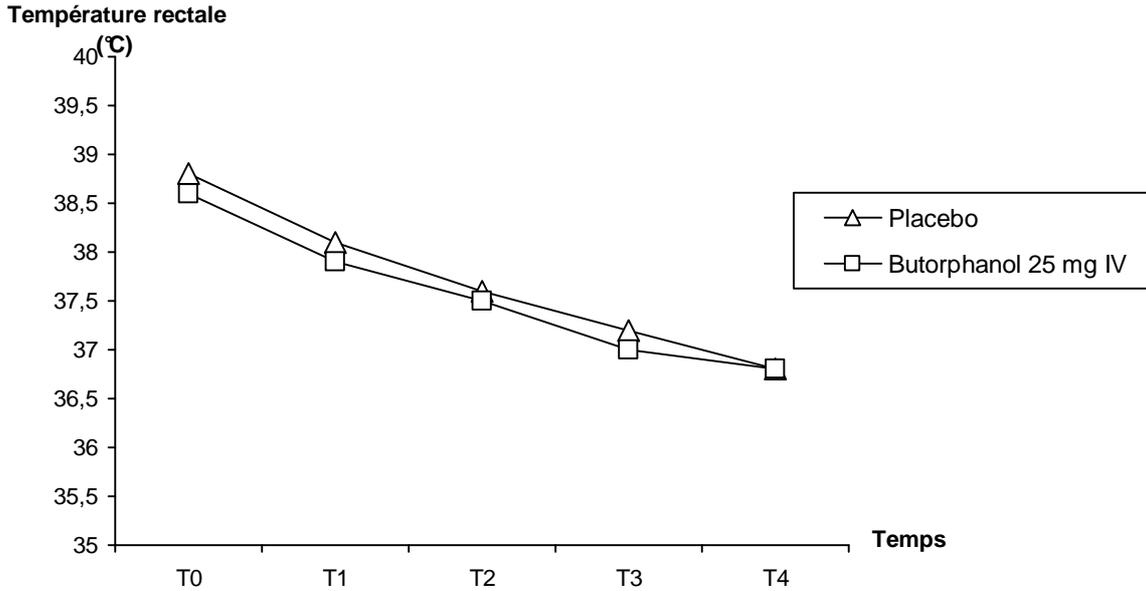


Figure 10 – Températures rectales moyennes en per-opérateur (T0), pendant la césarienne (T1, T2, T3), et en post-opérateur immédiat (T4)

B/ En post-opérateur

L'administration de butorphanol n'a induit aucun effet statistiquement significatif sur les valeurs de fréquences cardiaques ($p = 0,30$) et respiratoires ($p = 0,64$) ou de températures rectale (figures 11 et 12).

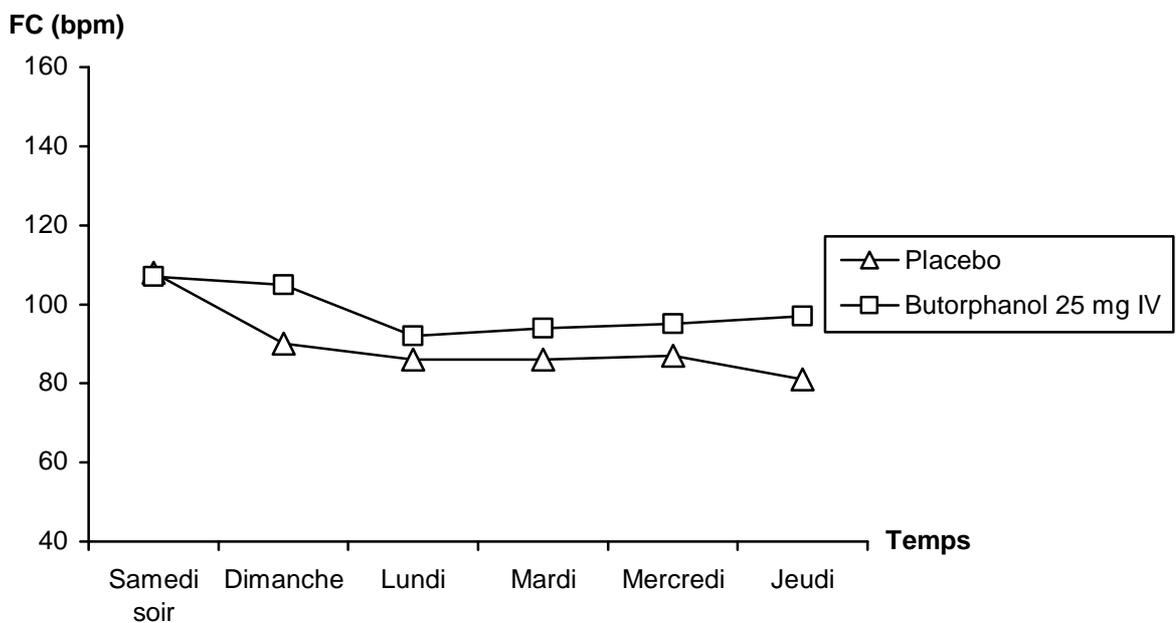


Figure 11 - Fréquences cardiaques moyennes pendant la période d'observation post-opérateur

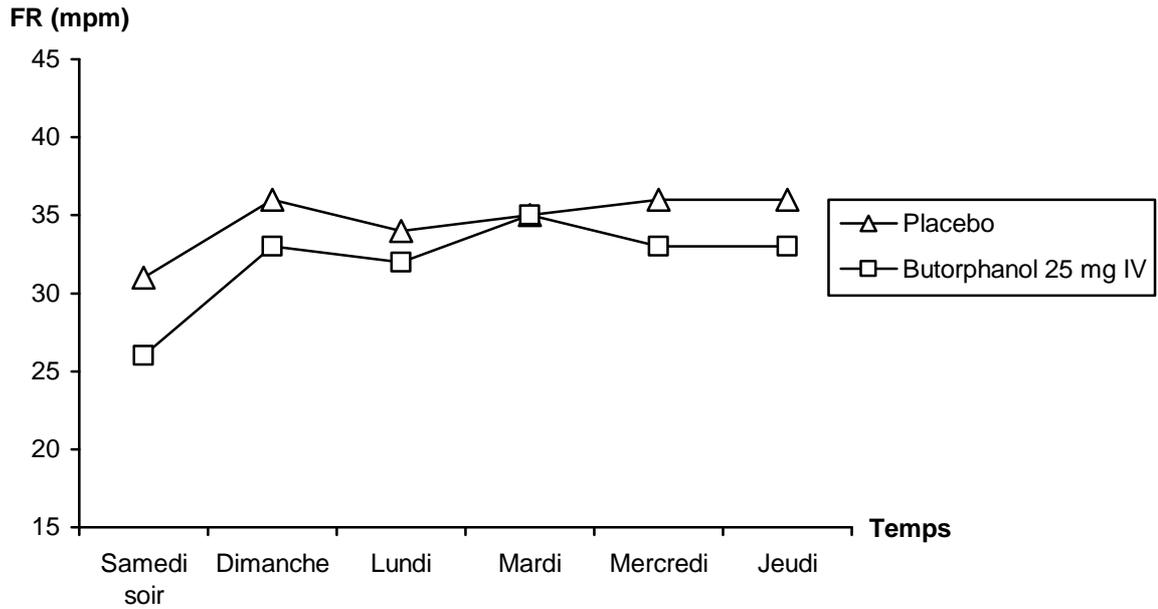


Figure 12 - Fréquences respiratoires moyennes pendant la période d'observation post-opératoire

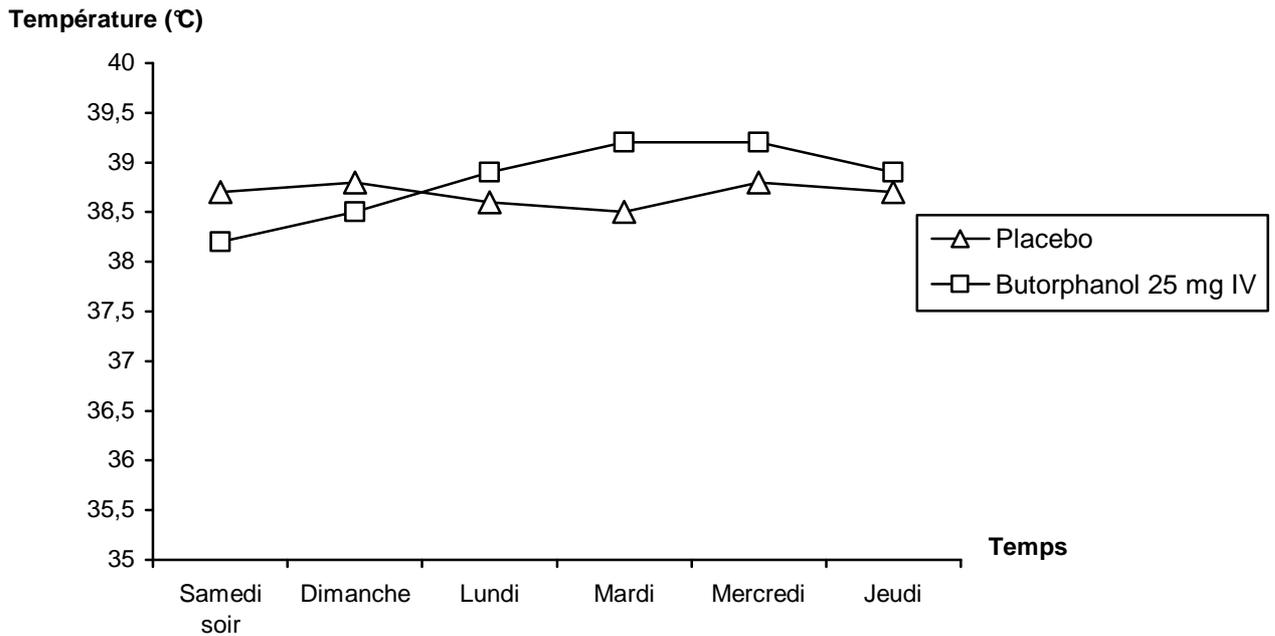


Figure 13 - Températures rectales moyennes pendant la période d'observation post-opératoire

IV - Cinétiques de cortisol plasmatique

A/ Statistiques descriptives

Le tableau 3 exprime les moyennes (\pm les écart-types) des cortisolémies mesurées à chaque temps. La figure 14 les représente en fonction du temps.

Temps (h)	Cortisolémie (nmol/L)	
	Placebo	Butorphanol
0	116,3 \pm 49,5	164,3 \pm 95,2
0,5	262,0 \pm 61,2	331,2 \pm 93,8
1	373,4 \pm 94,9	331,4 \pm 115,9
1,5	401,8 \pm 95,3	421,0 \pm 201,3
2	389,6 \pm 134,6	351,6 \pm 89,8
2,5	311,2 \pm 98,8	414,2 \pm 194,9
3	305,4 \pm 116,4	311,3 \pm 216,7
9	149,6 \pm 69,3	183,4 \pm 64,0
24	67,5 \pm 18,5	78,5 \pm 29,7
48	60,1 \pm 40,6	76,6 \pm 35,6
72	31,3 \pm 25,7	69,4 \pm 72,8
96	78,7 \pm 56,2	43,3 \pm 86,5

Tableau 3 - Valeurs des cortisolémies plasmatiques, en fonction du temps.

Les valeurs inscrites sont les moyennes \pm écarts-types.

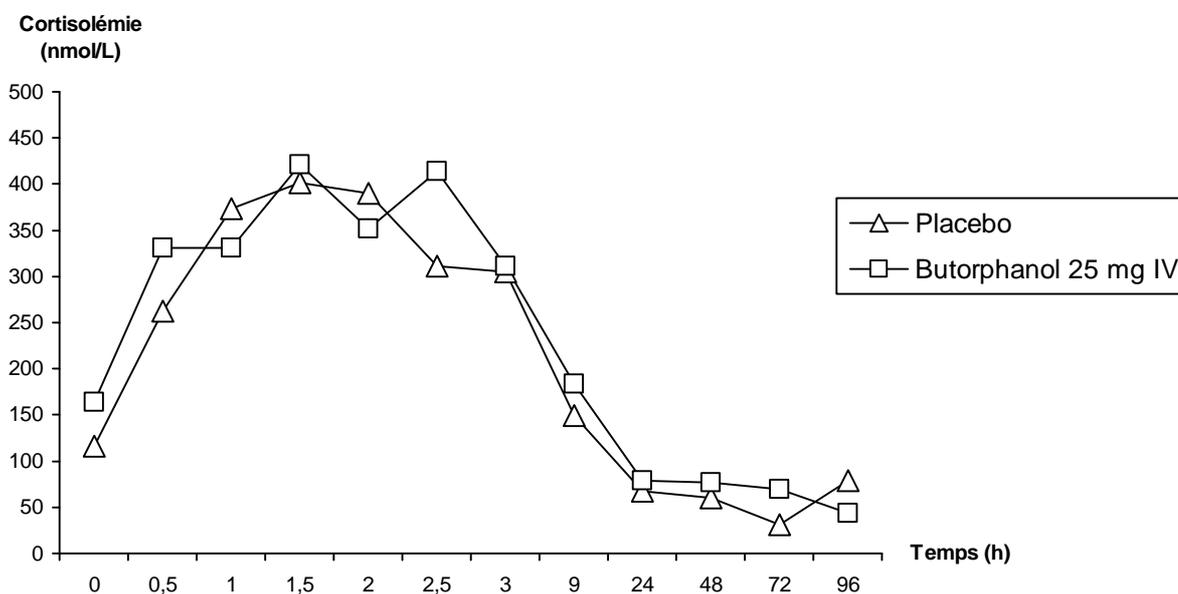


Figure 14 - Cinétiques moyennes de cortisolémie, en fonction du temps

L'allure générale de ces cinétiques moyennes permet d'observer une augmentation de la cortisolémie au début de la césarienne, un plateau pendant l'acte, puis une chute en période post-opératoire et une stabilisation dans les jours suivants.

B/ Statistiques analytiques

Pour l'analyse statistique, nous avons comparé les aires sous la courbe (AUC) des cinétiques des 2 groupes. Nous avons séparé les données en deux parties : de 0h à 9h (jour de l'opération) et de 9h à 72h (période d'observation). Les valeurs à 96h n'ont pas été incluses dans l'analyse car dans le groupe d'individus, deux brebis n'ont pas été prélevées à ce dernier temps, et trois autres présentent des valeurs inférieures à la limite de quantification de la technique de dosage (les résultats fournis par le laboratoire sont de 0 nmol/L).

Les moyennes et écarts-types des AUC calculées sont présentés dans le tableau 4.

Période	AUC des cinétiques (nmol/L.h)	
	Placebo	Butorphanol
0h – 9h	2333,5 ± 417,6	2527,8 ± 945,0
9h – 72h	4256,6 ± 1863,9	5576,8 ± 1519,8

Tableau 4 - Valeurs des AUC des cinétiques de cortisolémie.

Les valeurs inscrites sont les moyennes ± écarts-types.

Nous avons réalisé une comparaison de moyennes par un test de Student. Les AUC ne sont statistiquement différentes ni pour le jour de l'opération ($p = 0,35$), ni pour la période d'observation ($p = 0,13$), sous réserve que l'échantillon inclus dans cette analyse soit représentatif de l'ensemble des individus ayant participé à l'essai clinique.

CINQUIEME PARTIE : DISCUSSION

Cette étude ne semble pas montrer d'amélioration significative de l'analgésie chez les brebis ayant reçues du butorphanol par voie intraveineuse, avant et après la réalisation d'une césarienne par voie paramédiane. Cependant, nos résultats peuvent faire l'objet de divers commentaires.

I - Déroulement général de l'étude

Cet essai clinique s'est déroulé durant un enseignement pratique. Les contraintes de ce cadre particulier ayant pu influencer les résultats de l'étude sont les suivantes :

- les équipes chirurgicales étaient différentes pour chaque brebis opérée. Ainsi, les temps d'interventions et l'intensité des stimuli chirurgicaux étaient variables, non prévisibles et peu reproductibles d'un individu à l'autre.
- la pesée des animaux ne put être réalisée avant chaque césarienne, le poids moyen des brebis a été estimé à 50 kg. En conséquence, nous n'avons pas administré une dose stricte en mg/kg, mais une dose fixe de 25 mg/individu. Cette estimation du poids des animaux, bien que conforme aux pratiques de terrain, apparaît comme une source majeure de défaut de reproductibilité.
- il nous fut impossible d'utiliser l'appareil de mesure du temps de survenue de réponse à un stimulus thermique comme critère d'analgésie ;
- les périodes d'observation des animaux en post-opératoire ont varié, selon la date d'euthanasie, entre 2 et 5 jours.

Cette étude doit donc être interprétée comme un essai de terrain, avec une standardisation sans doute moins bonne qu'une étude de laboratoire. Par contre, par rapport aux études disponibles sur les effets du butorphanol chez la brebis, elle dispose d'un échantillon relativement grand (34 individus), et concerne une situation clinique concrète et fréquente en clientèle.

II - Pertinence des critères utilisés

A/ Scores de douleur par EVA

Une approche par utilisation d'une échelle visuelle analogique ou EVA a été préférée à celle reposant sur une évaluation de la douleur au moyen d'une échelle numérique simple (*Numerical Rating Scale* ou NRS en anglais) qui consiste à octroyer aux animaux un score entre 0 et 4. En effet, une étude concernant l'évaluation des boiteries chez le mouton, a montré qu'EVA et NRS possèdent une bonne répétabilité et une bonne reproductibilité, avec une sensibilité meilleure pour l'EVA (Welsh et coll., 1993). Ceci serait dû au fait que l'EVA fournit des variables continues, tandis que la NRS fournit des variables discrètes. Les auteurs ont étendu leur préférence pour l'EVA au *scoring* de douleur, ainsi qu'à l'efficacité des sédations chimiques. D'autres publications conseillent l'utilisation d'une EVA dans l'évaluation de la douleur. Toutefois certaines préviennent de rester conscient du fait que ces échelles n'ont pas nécessairement été établies pour l'espèce étudiée, dans la situation étudiée, voire pour le principe actif étudié (Livingston, 2002).

Cependant la proportion de scores de 0 mm en per-opératoire (76 sur 136 scores au total), ainsi que la valeur maximale observée (44 mm), reflètent un manque de sensibilité de l'EVA dans le cadre du *scoring* de douleur per-opératoire chez la brebis sédaturée. Ce manque de sensibilité ne tient pas tant à la nature de l'EVA, adaptée à des patients pédiatriques ainsi qu'aux carnivores domestiques, mais plus au manque d'expressivité des ruminants vis-à-vis de la douleur, surtout, sous tranquillisation. Ainsi il est difficile d'affirmer avec certitude qu'un score de 0 mm correspond réellement à une absence de douleur, plutôt qu'à une absence d'expression par la brebis, ou de perception par l'observateur. De même, la spécificité de cette évaluation peut ne pas être optimale, car certaines manifestations comportementales peuvent accroître le score sans pour autant admettre une origine douloureuse évidente. Ainsi, un mouvement de l'animal peut être perçu comme un signe de douleur, alors qu'il peut être seulement lié au stress ou à l'inconfort de l'animal.

La mesure du temps de survenue d'une réaction d'évitement à un stimulus thermique aurait pu améliorer la sensibilité de l'étude à repérer une brebis éprouvant de la douleur. Cependant dans cette étude consacrée à une douleur induite par des gestes chirurgicaux, le stimulus thermique ne correspond pas au type de nociception étudié. L'information apportée par cette approche aurait au mieux confirmé les observations de Waterman qui a mis en évidence l'efficacité du butorphanol sur le seuil de nociception thermique, mais pas sur le seuil de nociception mécanique. Elle n'aurait donc pas été plus indicative de l'intérêt clinique

du butorphanol pendant ces césariennes. Par contre, si elle avait pu être mise en place, elle aurait pu servir de comparaison avec les EVA, et l'existence d'une corrélation entre les deux aurait pu être étudiée.

Une mesure du seuil de survenue d'une réaction d'évitement à un stimulus mécanique aurait également été intéressante, mais nous ne disposons pas d'appareillage adapté.

B/ Fréquences cardiaques et respiratoires

Comme nous l'avons déjà évoqué plus haut, des modifications de fréquences cardiaques et/ou respiratoires peuvent être révélatrices d'une expérience douloureuse. Cependant, diverses études fournissent des résultats contradictoires quant aux effets du butorphanol sur ces mêmes fréquences chez les ruminants. Ainsi sur un échantillon de 12 chèvres il a été objectivé une élévation de la fréquence cardiaque 75 minutes après une administration de 0,1 mg/kg IV, et une élévation de la fréquence respiratoire après 60 minutes (Caroll et coll., 1998). Au contraire, une autre étude n'a pas mis en évidence de modifications cardiovasculaires et respiratoires significatives après une administration de 0,5 mg/kg SC sur un échantillon de 6 brebis (O'Hair et coll., 1988). Cependant, sur ce sujet il apparaît difficile de prendre position car ces deux études s'avèrent peu comparables (espèces, doses, voies d'administration, et puissances statistiques très différentes). Néanmoins, en l'absence de certitude, il apparaît discutable d'utiliser ces paramètres végétatifs comme critères d'évaluation de la douleur lors de protocoles utilisant le butorphanol. Dans notre étude, ces paramètres ont été relevés et analysés uniquement afin d'évaluer chez la brebis les conséquences cliniques d'une administration de 25 mg de butorphanol.

C/ Cortisolémie

La mesure de la cortisolémie plasmatique est souvent utilisée expérimentalement comme marqueur sanguin d'un processus douloureux (ACVA, 1998). Une procédure douloureuse engendre en effet dans les 15 à 30 minutes une libération de cortisol, comparable à celle provoquée par une administration d'ACTH (Rialland et coll., 2008a).

D'autres indicateurs biochimiques tels que les catécholamines ou les endorphines sont parfois utilisés. Le problème méthodologique avec tous ces marqueurs est qu'une modification de leur concentration n'est pas nécessairement imputable à la douleur, mais peut s'observer lors de toute forme de stress physique ou psychologique (Bath, 1998).

Ces paramètres ne permettent donc pas une quelconque quantification ou comparaison de l'intensité de la douleur, d'autant plus qu'il existe, notamment pour le cortisol, un effet plafond de cette sécrétion endogène (Molony et Kent, 1997).

III - Pertinence de la dose administrée

Dans notre étude, la dose de butorphanol administrée s'avère nettement supérieure à celle utilisée dans la seule étude actuellement disponible chez la brebis (0,1 à 0,2 mg/kg IV) (Waterman et coll., 1991). Toutefois, ces auteurs ont montré que cette dose n'est efficace que lors d'un stimulus thermique en dehors de tout contexte chirurgical. Une dose de 0,5 mg/kg a en outre été utilisée en association avec la spécialité zolazepam-tilétamine à 12 mg/kg pour obtenir une analgésie adéquate au cours d'une chirurgie de 25 à 50 minutes (Howard et coll., 1990). Enfin, plusieurs universités nord-américaines conseillent sur leurs sites Internet une dose de 0,5 mg/kg de butorphanol chez la brebis et la chèvre (Gourdon, 2002 ; Meier, 2005).

La dose que nous avons évaluée a donc été volontairement choisie comme plus élevée que celles de Waterman et Livingston, afin d'évaluer une dose préconisée dans diverses sources disponibles pour le praticien.

IV - Interprétation des résultats obtenus

A/ Scores de douleur par EVA

1. Augmentation des scores per-opératoires par l'administration de butorphanol

Contrairement à ce que l'on pouvait attendre, les scores de douleur apparaissent plus élevés dans le groupe de brebis ayant reçu du butorphanol. Cette différence s'avère notamment statistiquement significative en fin d'intervention et en post-opératoire immédiat. Il n'est cependant pas envisageable d'en conclure que le butorphanol, à la dose choisie, puisse augmenter la nociception. Comment alors expliquer cette observation ?

Les résultats de l'équipe de Waterman permettent d'élaborer une hypothèse. Cette équipe a, en effet, évalué les effets de 4 doses différentes (0,05 – 0,1 – 0,2 et 0,4 mg/kg IV) de

butorphanol sur le comportement de 5 brebis. Ainsi, à partir de 0,1 mg/kg et de façon dose-dépendante, les brebis recevant du butorphanol se révèlent plus agitées, plus bruyantes et mâchouillent. A 0,4 mg/kg, elles deviennent en plus ataxiques (Waterman et coll., 1991).

Dans notre étude, nous avons utilisé une dose supérieure à 0,4 mg/kg. Or tous les signes décrits par Waterman et coll. peuvent être à l'origine d'une majoration non spécifique des scores EVA de la douleur. En effet, l'ensemble de ces signes sont compatibles non seulement avec de l'agitation (hypervigilance, mouvements brusques, tentatives d'échappement à la contention, bruxisme...) liée à de la douleur mais aussi à des effets purement pharmacologiques d'agitation, classiquement décrit chez les bovins ayant reçus de la morphine. Il semble donc probable que l'appréciation de la douleur a été biaisée par l'agitation induite par le butorphanol. Les scores « douloureux » plus élevés dans le groupe butorphanol que dans le groupe placebo seraient donc dus à cette excitation morphinique et non à une analgésie insuffisante.

Dans notre étude, les brebis opérées étaient tranquilisées avec de l'acépromazine (10 mg SC *in toto*), et nous ne nous attendions donc pas à observer les effets d'excitation décrits par l'équipe de Waterman. Il semble donc que le butorphanol à dose élevée puisse induire une agitation malgré un protocole de sédation poussé.

En conséquence, si nous ne pouvons formuler aucune conclusion quant à l'intérêt analgésique du butorphanol lors de césarienne chez la brebis, l'excitation que nous avons observée à de telles doses peut constituer un potentiel inconfort pour le vétérinaire réalisant la césarienne. Ainsi, d'un point de vue clinique notre étude valide l'idée proposée par Waterman, de ne pas utiliser le butorphanol à plus de 0,2 mg/kg IV chez la brebis.

2. *Equivalence du butorphanol et du placebo sur les scores post-opératoires*

Nous avons cherché à évaluer si l'administration de butorphanol en pré-opératoire puis en post-opératoire immédiat limitait le phénomène d'hyperalgésie d'origine centrale. Cela se serait traduit par des scores de douleur inférieurs alors même que l'action pharmacologique directe du butorphanol était achevée. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée en post-opératoire. Nous n'avons donc pas mis en évidence d'effet anti-hyperalgésique, pourtant classiquement décrit avec les morphiniques (Radostits et coll., 2007).

B/ Variables cliniques

Les valeurs de fréquences cardiaques et respiratoires ou de températures rectales ne sont pas significativement différentes entre les 2 groupes, que ce soit en per- ou en post-opératoire. Etant donné que nous avons travaillé à une dose forte de butorphanol, cette étude apporte donc de nouveaux arguments illustrant l'innocuité cardio-respiratoire du butorphanol chez la brebis.

C/ Cinétiques de cortisolémie

Là encore, cette approche n'a pas permis de mettre en évidence une différence entre le groupe placebo et le groupe Butorphanol. Nous pouvons expliquer cela par un stress important des animaux lié à la manipulation, ainsi qu'à une chirurgie sous sédation et anesthésie locale et non sous anesthésie générale. La sécrétion de cortisol due à ce stress devait être déjà trop élevée pour distinguer celle due à la présence ou l'absence d'analgésie pharmacologique.

Etant donné le coût que représentent les dosages de cortisol plasmatique, nous émettons des réserves quant à leur utilité dans l'évaluation de la douleur dans un contexte de stress important, tel que celui associé à une césarienne sans anesthésie générale.

V - Aspect financier sur le terrain

Afin d'estimer la faisabilité économique de l'utilisation du butorphanol dans l'indication césarienne, nous avons réalisé une courte étude financière. Le prix catalogue constaté au 19 mai 2008 (Centrale d'achat Centravet) est, pour un flacon de 50 ml de DolorexND 10 mg/ml (laboratoire Intervet), de 234,84€ HT. Pour une administration à 0,2 mg/kg sur une brebis de 50 kg, le coût est donc de 4,70€ HT par animal.

Sur un échantillon de 7 cliniques exerçant en secteur libéral rural ou mixte dans des régions de forte production ovine (Aveyron et Béarn), à la même date, le tarif moyen d'une césarienne de brebis était de 46,38€ HT (hors déplacement et médicaments supplémentaires). L'utilisation systématique de butorphanol à 0,2 mg/kg occasionnerait donc une majoration des coûts de 10%. A notre avis, ce surcoût semble difficilement concevable dans un secteur déjà en difficultés économiques. Par contre ce coût ne représente nullement une barrière dans le

cadre de l'expérimentation et de l'enseignement ou même des animaux d'exposition (fermes touristiques), où l'éthique ne doit pas être sacrifiée au profit d'économies.

Bien évidemment, on peut imaginer que si l'utilisation du butorphanol se répandait dans les prochaines années, son coût diminuerait. De même, si une spécialité de butorphanol était commercialisée avec une AMM pour les ruminants, son coût pourrait également s'amoinrir.

CONCLUSION

La partie bibliographique de cette thèse a répertorié les arguments en faveur de la gestion pharmacologique de la douleur lors d'interventions chirurgicales chez les ruminants. Ils sont d'ordres zootechnique, médical et éthique. Plus précisément, nous y avons relaté que l'utilisation du butorphanol entre 0,1 et 0,2 mg/kg IV pouvait s'avérer intéressante lors de césarienne chez la brebis. Nous y avons documenté les propriétés pharmacologiques du butorphanol chez les ruminants, dont les ovins.

La partie expérimentale a évalué les effets du butorphanol à une dose plus élevée (25 mg IV *in toto*, soit entre 0,45 et 0,55mg/kg) lors de césariennes chez des brebis, par comparaison avec un placebo. Nous avons montré qu'une telle utilisation pouvait être préjudiciable tant pour l'animal, plus agité malgré une sédation à l'acépromazine, que pour le praticien, potentiellement gêné par cette agitation. Par contre cette utilisation n'a provoqué aucune modification significative des paramètres cliniques mesurés (fréquence cardiaque, fréquence respiratoire, température), attestant de la sécurité d'emploi du butorphanol chez les ruminants.

Cette étude pourrait être ultérieurement complétée par l'évaluation dans les mêmes conditions de doses plus faibles de butorphanol, telles que celles préconisées ci-dessus. De plus, il pourrait être intéressant d'utiliser un système d'enregistrement vidéo afin de permettre une meilleure détection des manifestations de douleur chez des animaux dont l'expression algique reste frustrée.

Pour conclure, nous pouvons rappeler que les ruminants restent un groupe de mammifères domestiques chez qui la gestion de l'analgésie par le vétérinaire est encore très limitée, que ce soit pour des raisons économiques ou scientifiques, avec relativement peu de publications disponibles par rapport aux carnivores domestiques et aux équins. Cependant, des solutions existent déjà, et c'est au praticien de se donner les moyens de les utiliser afin d'améliorer la récupération post-opératoire et le confort de vie de ces espèces.

AGREMENT ADMINISTRATIF

Je soussigné, A. MILON, Directeur de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, certifie que

Mr ENARD, Florian, Paul

a été admis(e) sur concours en : 2003

a obtenu son certificat de fin de scolarité le : 10 Juillet 2008

n'a plus aucun stage, ni enseignement optionnel à valider.

AGREMENT SCIENTIFIQUE

Je soussigné, Patrick VERWAERDE, Maître de Conférences de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, autorise la soutenance de la thèse de :

Mr ENARD, Florian, Paul

intitulée :

« De l'utilité du butorphanol dans la gestion de l'analgésie lors de césarienne chez la brebis »

**Le Professeur
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
Docteur Patrick VERWAERDE**



**Vu :
Le Directeur
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
Professeur Alain MILON**



**Vu :
Le Président de la thèse :
Professeur Christian VIRENQUE**



**Vu le : 20 NOV. 2008
Le Président
de l'Université Paul Sabatier
Professeur Gilles FOURTANIER**



REFERENCES

ACVA

American College of Veterinary Anesthesiologist's position paper on the treatment of pain in animals.

J. Am. Vet. Med. Assoc. 1998, **213**, 5, 628-630.

AFSSA – AGENCE NATIONALE DU MEDICAMENT VETERINAIRE.

Résumé des caractéristiques du produit : TorbugesicND. AMM du 14/09/2006.

Adresse url : http://www.anmv.afssa.fr/ircpweb/SpcFrame.asp?Product_Identifier=12381
(Page consultée le 18 avril 2008).

AFSSA – AGENCE NATIONALE DU MEDICAMENT VETERINAIRE.

Résumé des caractéristiques du produit : DolorexND. AMM du 30/03/2007.

Adresse url : http://www.anmv.afssa.fr/ircpweb/SpcFrame.asp?Product_Identifier=12442
(Page consultée le 18 avril 2008).

BATH, G.F.

Management of pain in production animals.

Appl. Anim. Behav. Sci. 1998, **59**, 147-156.

BOURNE, D.C.

Pain prevention for ceasarean section in ruminants.

In : BOURNE, D.C., CUSDIN, P., BOARDMAN, S.I.

Pain Management in Ruminants.

CDRom, East Midlands Zoological Society, Twycross, 2005, ISBN 0-9547185-8-5.
(Disponible uniquement sur : <http://www.wildlifeinformation.org/>)

BRANSON, K.R., GROSS, M.E., BOOTH, N.H.

Chapter 13 : Opioid agonists and antagonists

In : ADAMS, H.R.

Veterinary Pharmacology and Therapeutics. 7th Edition.

Ames : Iowa State University Press, 1995.

CAROLL, G.L., HARTSFIELD, S.M.

General anesthetic techniques in ruminants.

Vet. Clin. North. Am. 1996, **12**, 3, 627-661.

CAROLL, G.L., HARTSFIELD, S.M., CHAMPNEY, T.H.

Stress-related hormonal and metabolic responses to restraint, with and without butorphanol administration, in pre-conditioned goats.

Lab. Anim. Sci. 1998, **48**, 4, 387-390.

CAROLL, G.L., BOOTHE, D.M., HARTSFIELD, S.M.

Pharmacokinetics and selected behavioral responses to butorphanol and its metabolites in goats following intravenous and intramuscular administration.

Vet. Anaesth. Analg. 2001, **28**, 188-195.

COMMISKEY, S., FAN, L.W., HO, I.K.

Butorphanol : Effects of a Prototypical Agonist-Antagonist Analgesic on κ -Opioid Receptors.
J. Pharmacol. Sci. 2005, **98**, 109-116.

CONSEIL DE L'EUROPE.

Convention européenne sur la protection des animaux dans les élevages.

Strasbourg, 10.III.1976

Adresse url : <http://conventions.coe.int/Treaty/fr/Treaties/Html/087.htm> (Page consultée le 18 avril 2008).

COURT, M.H., DODMAN, N.H., LEVINE, H.D.

Pharmacokinetics and milk residues of butorphanol in dairy cows after single intravenous administration.

J. Vet. Pharmacol. Therap. 1992, **15**, 28-35.

DAVIS, L.E.

Drugs affecting the digestive system.

In : HOWARD, J.L.

Current Veterinary Therapy. Food Animal Practice. 3rd Edition.

Philadelphia : WB Saunders Company, 1993, 758-760.

DUNLOP, C.I., HOYT, R.F.

Anesthesia and analgesia in ruminants.

In : KOHN, D.F., WIXSON, S.K., WHITE, W.J.

Anesthesia and analgesia in laboratory animals.

New York : Academic Press, 1997, 281-311.

FAULKNER, D.B., EURELLT, T., TRANQUILLIT, J.

Performance and health of weanling bulls after butorphanol and xylazine administration at castration.

J. Anim. Sci. 1992, **70**, 2970-2974.

FITZPATRICK, J., SCOTT, M., NOLAN, A.

Assesment of pain and welfare in sheep.

Small Rumin. Res. 2006, **62**, 55-61.

GEORGE, L.W.

Pain control in ruminants.

In : STEFFEY, E.P.

Recent Advances in Anesthetic Management of Large Domestic Animals.

Ithaca NY : International Veterinary Information Service, 2003. (Disponible sur le site : www.ivis.org)

GOGNY, M., BAREILLE, M.

Physiopathologie et conséquences de la douleur chez les bovins.

Bulletin des GTV. 2008, **44**, 13-18.

GOURDON, J.

Standard Operating Procedures and Forms > 102 Analgesia.

Cornell University – Cornell Center for Animal Resources and Education, 2002.

Adresse url : <http://www.research.cornell.edu/care/sops.html> (Page consultée le 18 avril 2008)

GRØNDAHL-NIELSEN, C., SIMONSEN, H.B., DAMKJER LUND, J.
Behavioural, endocrine and cardiac responses in young calves undergoing dehorning without and with use of sedation and analgesia.
Vet. J. 1999, **158**, 14-20.

GUATTEO, R., HOLOPHERNE, D., WHAY, H.R.
Attitudes et pratiques actuelles des vétérinaires praticiens dans la prise en charge de la douleur des bovins.
Bulletin des GTV. 2008, **44**, 57-63.

HOLBROOK, T.C., MOORE, J.N.
Chapter 3 : Pain.
In : SMITH, B.P.
Large Animal Internal Medicine. 2nd Edition.
St Louis : Mosby-Year Book, Inc, 1996.

HOWARD, B.H., LAGUTCHIK, M.S., JANUSZKIEWICZ, A.J.
The cardiovascular response of sheep to Tiletamine-Zolazepam and Butorphanol Tartrate anesthesia.
Vet. Surg. 1990, **19**, 6, 461-467.

KENT, J.E., MOLONY, V. ANIMAL WELFARE RESEARCH GROUP.
Guidelines for the recognition and assessment of pain in animals.
Adresse url : <http://www.vet.ed.ac.uk/animalpain/Default.htm>. Mise à jour du 20/03/2004.
(Page consultée le 18 avril 2008).

LEVIONNOIS, O.L.
Thérapeutique anti-douleur chez les bovins : données pratiques.
Bulletin des GTV. 2008, **44**, 45-52.

LIVINGTON, A.
Physiological basis for pain perception in animals.
J. Vet. Anaesth. 1994, **21**, 73-77.

LIVINGSTON, A.
Ethical issues regarding pain in animals.
J. Am. Vet. Med. Assoc. 2002, **221**, 2, 229-233.

MADUSKA, A.L., PITTMAN, K.A., AHOKAS, R.A.
Placental transfer and other physiologic studies with intravenous butorphanol in the anesthetized pregnant ewe. (Abstract)
Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol. 1980, **29**, 229-241.

MARGERISON, J.K., LETHBRIDGE, L.A., HOLLIS, J.
Effect of locomotion core and cause of lameness on feed intake, feeding behaviour, liveweight change, milk yield, milk let down, milking duration of Holstein Friesian dairy cattle.
In : *14th International Symposium and 6th Conference on Lameness in Ruminants*, Colonia del Sacramento, Uruguay 8-11 Nov. 2006. (Disponible sur le site : www.ivis.org)

MAYNARD, P.

Douleur.

Encyclopédie vétérinaire. 2002, tome 1, **0700**, 7-18.

MEIER, T.R.

Ruminant anesthesia and analgesia guidelines.

University of Michigan Medical School – Unit for Laboratory Animal Medicine : Standard guidelines, 2005.

Adresse url : <http://www.ulam.umich.edu/animalcare/sop.htm> (Page consultée le 18 avril 2008).

MOLONY, V., KENT, J.E.

Assessment of acute pain in farm animals using behavioral and physiological measurements. *J. Anim. Sci.* 1997, **75**, 266-272.

MUIR, W.W., WOOLF, C.J.

Mechanisms of pain and their therapeutics implications.

J. Am. Vet. Med. Assoc. 2001, **219**, 10, 1346-1356.

O'HAIR, K.C., DODD, K.T., PHILLIPS, Y.Y., BEATTIE, R.J.

Cardiopulmonary effects of Nalbuphine Hydrochloride and Butorphanol Tartrate in sheep.

Lab. Anim. Sci. 1988, **38**, 1, 58-61.

OTTO, K.A., SHORT, C.E.

Pharmaceutical control of pain in large animals.

Appl. Anim. Behav. Sci. 1998, **59**, 157-169.

PLUMB, D.C.

Veterinary Drug Handbook – Pocket Edition. 2nd Edition.

Ames : Iowa State University Press, 1994. 790p.

RADOSTITS, O.M.

Part 1, Chapter 2 : General Systemic States – Pain

In : RADOSTITS, O.M., GAY, C.C, HINCHCLIFF, K.W.

Veterinary Medicine – A textbook of the diseases of cattle, horses, sheep, pigs and goats. 10th Edition.

Saunders Elsevier, 2007, 102-107.

RIALLAND, P., AUBRY, P., GAUVIN, D.

Evaluation de la douleur et efficacité des analgésiques chez les bovins : données actuelles et bilan de la littérature.

Bulletin des GTV. 2008a, **44**, 19-24.

RIALLAND, P., HOLOPHERNE, D., GOGNY, M.

Pharmacologie anti-douleur chez les animaux d'élevage.

Bulletin des GTV. 2008b, **44**, 27-34.

SCOTT, P.R.

The management and welfare of some common ovine obstetrical problems in the United Kingdom.

Vet. J. 2005, **170**, 33-40.

THORNE, M., JACKSON, P.
Caesarean section in the ewe.
In Practice. October 2000, 546-553.

TOM, E.M., DUNCAN, I.J.H., WIDOWSKI, T.M.
Effects of tail docking using a rubber ring with or without anesthetic on behavior and production of lactating cows.
J. Dairy Sci. 2002, **85**, 2257-2265.

UNDERWOOD, W.J.
Pain and distress in agricultural animals.
J. Am. Vet. Med. Assoc. 2002, **221**, 2, 208-211.

WATERMAN, A.E., LIVINGSTON A., AMIN, A.
Analgesic activity and respiratory effects of butorphanol in sheep.
Res. Vet. Sci. 1991, **51**, 19-23.

WELSH, E.M., NOLAN, A.M., GETTINBY, G.
Comparison of a visual scale and a numerical rating scale for assessment of lameness, using sheep as a model.
Am. J. Vet. Res. 1993, **54**, 6, 976-983.

Toulouse, 2008

NOM : ENARD

Prénom : FLORIAN, PAUL

TITRE : DE L'UTILITE DU BUTORPHANOL DANS LA GESTION DE L'ANALGESIE LORS DE CESARIENNE CHEZ LA BREBIS

RESUME :

Après un état des lieux sur les pratiques analgésiques actuelles lors de chirurgies chez les ruminants de rente et un inventaire des raisons de la fréquente négligence de la douleur dans ce domaine vétérinaire, nous présentons en détails le tartrate de butorphanol, un dérivé morphinique μ -antagoniste et κ -agoniste, récemment disponible pour les praticiens et potentiellement intéressant en obstétrique ovine. Nous développons ensuite une étude expérimentale du butorphanol, administré à 25mg IV *in toto*, lors de césariennes sur un échantillon de 34 brebis gravides. Cette étude n'apporte pas la preuve d'un gain d'analgésie, mais démontre que la dose utilisée, trop élevée, peut être préjudiciable en générant une excitation indésirable. Cette étude devrait être complétée par l'évaluation de doses inférieures à 0,2mg/kg de butorphanol, car la majoration du coût des césariennes induite par son utilisation (jusqu'à 10%) implique d'avoir la certitude de son efficacité dans un tel contexte.

MOTS-CLES : Brebis, ovin, analgésie, butorphanol, césarienne.

ENGLISH TITLE : ASSESSMENT OF THE USEFULNESS OF BUTORPHANOL FOR THE ANALGESIA MANAGEMENT DURING CAESAREAN SECTIONS IN EWE

ABSTRACT :

After a review of current analgesic practices during surgical interventions on livestock and an inventory of the reasons for the usual negligence of the pain factor in this veterinary field, this work proposes a detailed presentation of butorphanol tartrate, a morphinian derivative μ -antagonist and κ -agonist. Butorphanol has recently been available for practitioners, and is potentially interesting for ovine obstetrical interventions. The second part consists in an experimental study of butorphanol, injected at 25mg IV *in toto*, during caesarean sections on 34 pregnant ewes. This study does not reveal any analgesic improvement, but it demonstrates that the studied dose, too high, can be harmful, due to induced agitation. This study should be supplemented by an assessment of butorphanol doses lower than 0,2mg/kg, because the surcharge on costs induced by its use (up to 10%) requires that its efficiency in such a context is guaranteed.

KEYWORDS : Ewe, sheep, analgesia, butorphanol, caesarean.